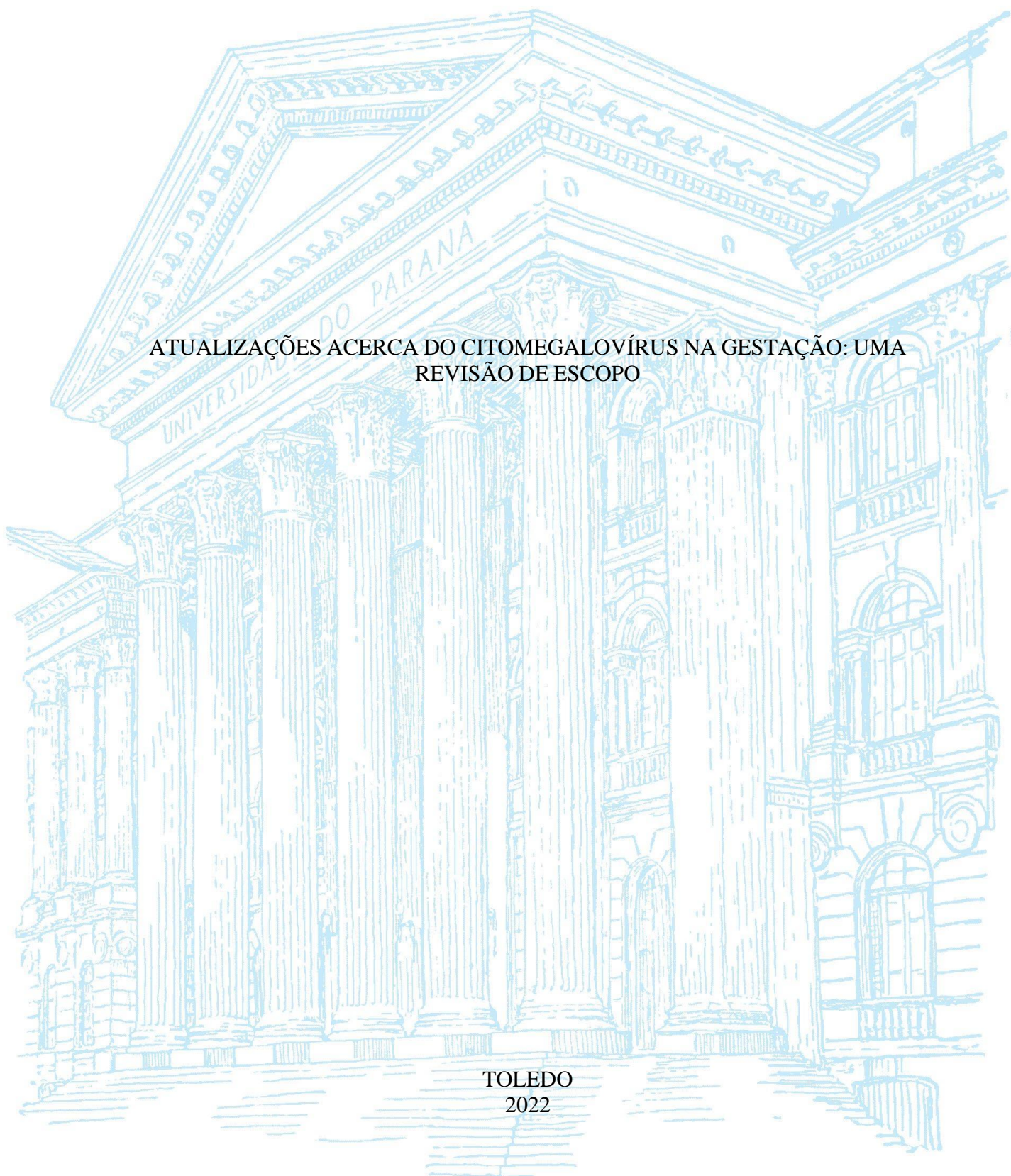


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GIOVANNA DIAS ESCARANTE

ATUALIZAÇÕES ACERCA DO CITOMEGALOVÍRUS NA GESTAÇÃO: UMA
REVISÃO DE ESCOPO

TOLEDO
2022



GIOVANNA DIAS ESCARANTE

ATUALIZAÇÕES ACERCA DO CITOMEGALOVÍRUS NA GESTAÇÃO: UMA
REVISÃO DE ESCOPO

Trabalho de curso apresentado ao curso de medicina da Universidade Federal do Paraná-Campus Toledo, como requisito parcial de obtenção do título de Bacharel em medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Bernardi Wenzel
Co-orientador: Prof. Mauricio Bedim dos Santos

TOLEDO
2022

A minha avó materna, Aide da Silva Dias (em memória), mulher forte e que me ensinou que não existem desafios grandes demais para quem tem perseverança.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Agradeço a minha família por sempre estar presente e me apoiar no desenvolvimento do meu trabalho, sem eles nada disso seria possível.

As minhas amigas de faculdade, que tornaram o processo muito mais leve.

A minha orientadora, profissional exemplar, por ter aceitado esse desafio e me ensinado tanto ao longo do caminho.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 ARTIGO	10
3 DISCUSSÃO	12
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
5 REFERÊNCIAS	14
APÊNDICE 1 – TÍTULO DO APÊNDICE	15
ANEXO 1 – TÍTULO DO ANEXO	16

1. INTRODUÇÃO

As infecções causadas por vírus têm sido objeto de estudo desde que foram descobertos, devido a diversidade de desfechos e graus de severidade que podem causar. Considerando os inúmeros vírus identificados atualmente em todo o mundo e suas reações no organismo humano, entende-se como a virologia é essencial dentro da medicina (JANS, 2020).

Nas últimas décadas, é visível o impacto que os surtos de doenças virais emergentes têm gerado na humanidade, demonstrando uma magnitude da ameaça que elas representam a população, podendo aumentar repentinamente como taxas de mortalidade no mundo (JANS et al., 2020).

A pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2) é uma prova consistente do impacto devastador que os vírus podem gerar na sociedade. Desde seu início, em 2019, até o momento, mais de 281 milhões de casos de COVID-19 foram confirmados globalmente, dentre os quais mais de 5,4 milhões foram a óbito (WHO, 2021).

Ademais, em virtude das adaptações imunológicas decorrentes da gestação (que permitem a tolerância materna do feto semialogênico), as gestantes têm uma vulnerabilidade maior a algumas infecções específicas. Dessa forma, esse é um grupo populacional consideravelmente singular. Diante disso, a prevenção, manejo e abordagem das doenças infecciosas durante o estado gravídico contempla muitos desafios (CORNISH et al., 2020; MOR; CARDENAS, 2010).

Além da saúde materna, o desenvolvimento do feto também pode ser afetado pelas infecções virais, pois quando estas tornam-se intrauterinas, estão firmemente associadas à desfechos obstétricos desfavoráveis como parto pré-termo, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino (RCIU) (OLGUN, 2018).

No decorrer da gravidez, a transmissão vertical de agentes causadores de infecção (no período pré-natal, perinatal ou pós-natal) podem ocasionar lesões gravíssimas no feto, sendo grandes causadores de morbimortalidade em todo o mundo. Essas alterações podem variar de uma doença assintomática a condições mais severas, como morbidade materna grave, natimorto, parto prematuro, RCIU e anomalias congênitas fetais, aparentes ao nascimento ou mais tardiamente (ARORA et al., 2017).

Dentre tantas infecções virais relevantes na gestação, o citomegalovírus (CMV) destaca-se por ser o causador da infecção congênita mais comum na atualidade, pela alta taxa de mulheres em idade reprodutiva infectadas, bem como suas graves consequências ao feto (MARSICO; KIMBERLIN, 2017).

Diante disso, pretende-se verificar o conhecimento atual das alterações na gravidez, respondendo a seguinte questão: o que há de novo que possibilite uma melhora no manejo e desfecho clínico materno-fetal esses casos?

O objetivo geral desse trabalho foi mapear na literatura as informações e atualizações sobre o manejo das gestantes e neonatos acometidos por infecções por citomegalovírus (CMV). Especificamente analisando na literatura o uso terapias promissoras na profilaxia e tratamento da doença congênita por CMV, e também comparando o que tem sido recomendado em diretrizes atuais, como do Ministério da Saúde (45) e Febrasgo (47) com o resultado da pesquisa. Além disso, busca-se a identificação de lacunas no conhecimento sobre o CMV na gestação, sugerindo-se estudos futuros a fim de saná-las.

ARTIGO

O presente estudo foi realizado em formato de artigo conforme deliberação da Comissão de Trabalho de Curso da UFPR – Campus Toledo e submetido à Revista *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.

Atualizações acerca do Citomegalovírus na gestação: uma revisão de escopo

Giovanna Dias Escarante¹, Maurício Bedim dos Santos¹, Juliana Bernardi-Wenzel¹

¹Curso de Medicina – Universidade Federal do Paraná – Campus Toledo

Resumo:

Objetivo: Identificar sistematicamente na literatura as informações e atualizações sobre o manejo das gestantes e neonatos acometidos por infecções por citomegalovírus (CMV) e descrever estratégias e componentes utilizados por esses estudos. **Método:** O método utilizado e descrito foi guiado pelas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist*. Foi considerado como critério de inclusão os (1) estudos realizados sobre CMV, (2) durante o período gestacional, (3) que abordassem possíveis mudanças sobre manejo das gestantes. Foram estabelecidos limites de dados e idioma, de forma a serem selecionados somente estudos publicados entre (4) de janeiro de 2017 e novembro de 2021, nas (5) línguas portuguesa e inglesa. **Resultados:** Um total de 72 artigos de periódicos foram identificados e 13 ensaios foram incluídos nesta revisão de escopo. Dos artigos selecionados, dois abordaram a associação entre presença de CMV na urina e/ou sangue das gestantes e a infecção do feto, enquanto dois abordaram especificamente a respeito do uso do valaciclovir para prevenção da transmissão materno-infantil (TMI). A questão da triagem pré-natal e da avidéz do anticorpo CMV-IgG foi o principal assunto abordado em dois outros artigos. Três estudos objetivaram avaliar a soroprevalência e incidência da infecção por CMV em populações locais específicas. Somente três dentre os 13 avaliaram especificamente os desfechos perinatais em caso de infecção primária e/ou não primária por CMV materno. A utilização, em um plano secundário, do uso de hiperimunoglobulina-CMV (HIG-CMV) foi abordada em apenas um artigo. **Conclusão:** Necessita-se de mais pesquisas acerca do custo-efetividade da administração de fármacos como o valaciclovir para tratar as gestantes e evitar a transmissão vertical do CMV. As medidas de prevenção primária contra cCMV devem ser priorizadas e ressalta-se a importância da identificação e quantificação o conhecimento das gestantes a respeito da doença congênita por CMV (cCMV) e suas medidas de prevenção.

Palavras-chave: CMV, teratógeno, má-formação, infecção congênita, transmissão vertical.

1. Introdução

O citomegalovírus (CMV) é um herpesvírus e é o causador mais comum de infecções congênicas nos seres humanos, afetando cerca de 0,7% dos recém-nascidos ao redor do mundo (1-4). A infecção congênita por CMV (cCMV) é, atualmente, mais comum em bebês vivos do que a síndrome de Down, a síndrome do alcoolismo fetal e defeitos do tubo neural (5).

Apesar do CMV ser extremamente prevalente na população em geral, na maioria das vezes de forma assintomática, em organismos imunologicamente menos eficientes, uma infecção pode tornar-se severa. Sabe-se também que, de todos os neonatos acometidos pela cCMV, apenas cerca de 10% são sintomáticos ao nascimento. Das 90% assintomáticas, até 15% desenvolverão sintomas dentro de meses ou anos (6, 7).

A transmissão vertical, pode ocorrer ao longo de toda gravidez, acontece devido a mudanças imunológicas no organismo materno que reativam o vírus endógeno ou em casos de infecção primária durante a gestação. Aparentemente, o risco de transmissão aumenta com a idade gestacional. Porém, se a transmissão ocorrer no início da gravidez, o feto sofre danos mais graves em comparação com uma infecção tardia (1, 8-10).

Estudos populacionais mostram que a maioria dos casos de fetos com cCMV nascem de mães com infecção por CMV não-primária, ou seja, mulheres soropositivas para IgG de alta avididade. Apesar disso, consensos internacionais atualmente não incentivam a triagem pré-natal de gestantes, afirmando que a prática traz ansiedade, exames complementares e até interrupção desnecessária da gravidez (11-15). Além disso, atualmente, discute-se sobre o uso de tratamento antiviral e da administração de hiperimunoglobulinas específicas para CMV (CMV-HIG), que foram relatadas anteriormente como um possível tratamento e profilaxia para diminuir a cCMV (12, 37).

Com a publicação constante de novos trabalhos científicos sobre as alterações virais e suas consequências na gravidez, os estudos de revisão possibilitam avaliar a correlação entre o que tem sido feito na prática clínica com o que os pesquisadores têm encontrado de mais recente, favorecendo assim a aplicação prática de conhecimento atualizado na saúde dos pacientes, oferecendo um cuidado cada vez mais eficiente e baseado em evidências. O objetivo desta revisão de escopo foi verificar sistematicamente na literatura as informações e atualizações sobre o manejo das gestantes e neonatos acometidos por doenças por CMV e possíveis tratamentos.

2. Métodos

2.1. Estratégia de pesquisa

Para a realização desta revisão de escopo foi utilizada uma adaptação da estratégia PICO (Paciente/população, Intervenção, Comparação e "*Outcomes*" (desfechos)) na formulação da pergunta de pesquisa. Dessa forma, no presente estudo, a população em foco foi gestantes e neonatos, o manejo clínico foi a intervenção e o contexto a infecção pelo CMV (19), sendo a

pergunta de pesquisa: o que há de novo que possibilite uma melhora no manejo e desfecho clínico materno-fetal esses casos?

O método utilizado e descrito foi guiado pelas diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist* (16). Foi realizada uma pesquisa eletrônica nas seguintes fontes de informação: Pubmed e Web of Science, com todos os artigos publicados entre janeiro de 2017 e novembro de 2021. Na coleta de dados dos artigos foi utilizado um procedimento de quatro etapas para identificar artigos de periódicos relevantes para esta revisão de escopo. Na etapa 1, um revisor buscou pesquisas de literatura independentemente no PubMed e Web of Science (última data de pesquisa: 2 de novembro de 2021). Cada busca utilizou as seguintes palavras-chave/termos MeSH: (gravidez) AND (“transmissão vertical”) AND (CMV) NOT (COVID).

2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foi considerado como critério de inclusão todos os [1] estudos realizados sobre CMV, [2] durante o período gestacional, [3] que abordassem possíveis mudanças sobre manejo das gestantes. Foram limites de dados e idioma, de forma a serem selecionados somente estudos publicados entre [4] de janeiro de 2017 e novembro de 2021, nas [5] línguas portuguesa e inglesa.

Artigos com enfoque em mais de um vírus específico por estudo, artigos de revisão, cartas aos editores, opiniões e comentários, bem como artigos em duplicidade foram excluídos da revisão.

2.3. Coleta de dados

Os dados extraídos dos estudos identificados incluíram caracterização da produção (ano, local, tipo de estudo, autores e periódico) além do tipo de conteúdo da publicação; principais focos envolvidos na proposição do problema, nos argumentos, nos métodos, nas principais funções e direitos; e tratamentos e métodos profiláticos promissores, se existentes. Os dados foram organizados em planilhas do para uma fácil visualização e também inseridos no Software de gerenciamento de referências bibliográficas Zotero.

3. Resultados

3.1. Resultados da pesquisa e características dos estudos

Um total de 72 artigos de periódicos foram identificados. Na etapa 2, duplicatas foram identificados por meio do Software de gerenciamento de referências bibliográficas Zotero e

então excluídas, 46 artigos seguiram para avaliação posterior. A etapa 3 envolveu a triagem dos títulos e resumos dos 46 artigos, que foram conduzidos de forma independente por um revisor. No total, 24 artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados pelo título e tela do resumo. Na quarta etapa, os manuscritos completos foram avaliados por um revisor. Foram excluídos 11 artigos que não atendiam aos critérios de inclusão. Essa triagem deixou 13 ensaios para inclusão nesta revisão de escopo (Figura 1). A Tabela 1 sumariza os treze artigos incluídos nesta revisão de escopo.

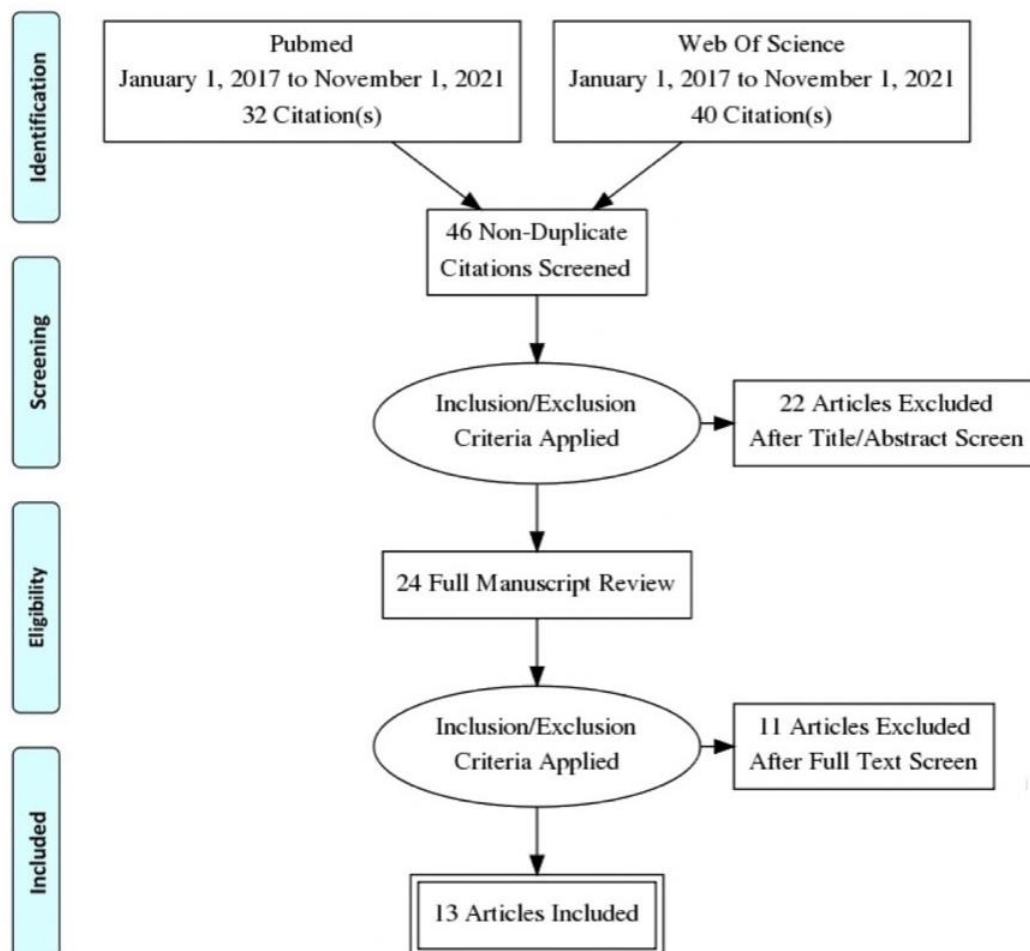


Figura 1. Fluxograma da representação esquemática dos métodos de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão de artigos na revisão sistemática, adaptada de acordo com o diagrama de fluxo PRISMA.

Tabela 1. Dados dos artigos selecionados para esta revisão de escopo.

Artigo	Título	Tipo de estudo	N	Período de execução
1	Valacyclovir in primary maternal CMV infection for prevention of vertical T transmission: A case-series	Séries de casos	12	2016 - 2017
2	Seroprevalence of cytomegalovirus among pregnant women in Windhoek, Namibia, 2016	Coorte prospectivo	344	2016
3	Valaciclovir to Prevent Vertical Transmission of Cytomegalovirus After Maternal Primary Infection During Pregnancy: A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial	Ensaio prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	100	2015 - 2018
4	The association between maternal cytomegalovirus urinary excretion and congenital infection rate	Coorte retrospectivo	126	2012- 2016
5	Cytomegalovirus Seroprevalence and Immunity in Indian Perinatal Women: Experience of a Cord Blood Bank	Coorte retrospectivo	23.029	2010-2018
6	Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Beijing: Seroepidemiological Survey and Intrauterine Transmissions	Coorte prospectivo	2887	2010 - 2015
7	Low Maternal Immunoglobulin G Avidity and Single Parity as Adverse Implications of Human Cytomegalovirus Vertical Transmission in Pregnant Women with Immunoglobulin M Positivity	Coorte retrospectivo	456	2009 - 2019
8	Congenital cytomegalovirus infection: from suspicion to confirmation	Coorte retrospectivo	125	2008-2018
9	Risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to women with IgG avidity in the grey zone during first trimester of pregnancy	Coorte retrospectivo	90	2006 -2018

10	Presence of Cytomegalovirus in urine and blood of pregnant women with primary infection might be associated with fetal infection	Coorte prospectivo	150	2001 - 2011
11	Perinatal Outcomes of Non-Primary Maternal Cytomegalovirus Infection: A 15-Year Experience	Coorte retrospectivo	3018	2000 - 2014
12	Primary versus non-primary maternal cytomegalovirus infection as a cause of symptomatic congenital infection – register-based study from Finland	Coorte retrospectivo	26	2000-2012
13	Maternal and congenital cytomegalovirus infections in a population-based pregnancy cohort study	Coorte prospectivo	1350	1999 – 2008

3.2. *CMV na urina e no sangue x transmissão vertical*

A suposta associação entre presença de CMV na urina e no sangue das gestantes e a infecção do feto foi analisada em dois artigos. Um deles, de Delforge et al. (2017), demonstrou que a carga viral média na urina foi maior em mulheres em que houve TMI (transmissão materno-infantil) (27). Já no segundo trabalho, de Zlatkin et al. (2021), não houve associação entre a excreção urinária do vírus e a infecção materna sintomática por CMV, com um maior risco de cCMV. Contudo, segundo os autores, a excreção urinária de CMV estaria associada a uma infecção mais recente (25).

3.3. *Prevenção da transmissão materno-fetal*

Atualmente nenhum tratamento é aprovado para reduzir o risco de infecção fetal por CMV. Entre os medicamentos que vêm sendo pesquisados, encontram-se o valaciclovir e a HIG-CMV. Dessa forma, De Santis et al. (2020) realizaram a primeira série de tratamento *off-label* com o antiviral valaciclovir em gestantes diagnosticadas com infecção por CMV, que demonstrou o valaciclovir como uma opção segura e promissora, capaz de controlar a infecção por CMV enquanto administrado (28).

Similarmente, os autores de um estudo utilizando valaciclovir em infecções primárias adquiridas no início da gravidez concluíram que o valaciclovir é capaz de reduzir a taxa de TMI após uma primo-infecção no início da gestação, além de prevenir o nascimento de bebês com

cCMV. Segundos os pesquisadores, talvez seja o momento de reconsiderar a triagem pré-natal para CMV primária (29).

3.4. Triagem pré-natal

A infecção materna recente por CMV costuma ser diagnosticada pelo teste de avididade de CMV IgG, IgM e IgG (21). Porém, como a infecção costuma ser assintomática ou se manifestar com sintomas *mononucleose-like*, o rastreamento pré-natal rotineiro das pacientes, principalmente nas assintomáticas, pode ser desafiador e por isso não é consenso entre as diretrizes. Considerando que a presença de IgG sozinho significa apenas um contato prévio com o vírus (não indicando se esse contato foi recente ou de muito tempo atrás) e também que estudos populacionais demonstram que a maior parte das crianças com cCMV possuem mães soropositivas para CMV-IgG, muito se discute acerca da triagem pré-natal para CMV ser válida ou não, devido a ambiguidade na interpretação dos resultados dos testes sorológicos (22).

Assim, Kekkou et al. (2021) avaliaram o risco de transmissão do CMV em mulheres grávidas com avididade de IgG na zona cinzenta (quando no início da gravidez a avididade se revela intermediária) durante o primeiro trimestre. O estudo concluiu que é importante reconhecer que o risco de TMI em mulheres que apresentam avididade na zona cinzenta no início da gravidez é baixo, portanto, abortamentos induzidos são desnecessários (20).

3.5. Soroprevalência do CMV e desfechos neonatais

Em estudo examinando a soroprevalência e a incidência da infecção por CMV durante a gestação, assim como a prevalência da cCMV. Na pesquisa, a soroprevalência de CMV IgG nas gestantes durante as semanas 17-18 de gestação foi de 54,1%. A prevalência de cCMV foi de 0,22%. O número de crianças registradas no registro nacional de pacientes com diagnóstico de infecção por cCMV foi menor do que o número estimado de infecções sintomáticas por cCMV (26).

Em outro trabalho, concluiu-se que, como esperado, em países em desenvolvimento como a Índia, muitas mulheres são expostas ao CMV. Entre as gestantes do estudo, 92,5% foram consideradas imunes ao CMV, com soropositividade para IgG. Ainda assim, os autores defendem o rastreamento da infecção por CMV de rotina em gestantes, assim como em indivíduos imunocomprometidos (34).

Similarmente, uma pesquisa realizada em Namíbia encontrou uma soroprevalência de 100% de anti-CMV IgG. Os pesquisadores ressaltaram que apesar da alta prevalência de CMV,

a população ainda pode presenciar casos de cCMV, e mais estudos são necessários para determinação da prevalência da cCMV no país (35).

Outra coorte, encontrou uma prevalência de anti-CMV IgG de 94,7%. Apesar da alta soropositividade para anti-IgG CMV os autores reiteram que na China, ainda é necessária uma atenção a infecção primária por CMV na gestação (36).

Na pesquisa de Simonazzi et al. (2018), com gestantes com infecção ativa por CMV, diagnosticadas por testes sorológicos, os autores determinaram a taxa de TMI (3,4%) e o percentual de cCMV sintomática (3 entre 7 neonatos infectados). Concluiu-se que a imunidade materna protege substancialmente contra a TMI, porém, não contra a doença, uma vez que o feto é infectado (23).

Em um estudo semelhante, foi avaliada a proporção de infecções maternas primárias/não primárias entre bebês com cCMV, analisando as diferenças nos desfechos entre elas. Os autores relataram que a maioria dos casos de cCMV sintomáticas (54%) foram advindas de infecções maternas não-primárias, além de terem resultado em uma maior morbidade (32).

Já na pesquisa de trabalho de Pinheiro e Caldeira (2021), 72,8% das crianças com suspeita de cCMV possuíam mães soropositivas para anti-CMV IgM. Os autores concluíram que a forma mais eficaz de prevenir a infecção materna é baseada em medidas preventivas, comprovadamente capaz de reduzir o índice de infecção (33).

4. Discussão

Esta revisão de escopo identificou sistematicamente ensaios com foco em possíveis intervenções na infecção gestacional por CMV e investigações a respeito de seus desfechos para a mãe e o feto.

Acerca dos possíveis tratamentos, o valaciclovir e a HIG-CMV têm sido o foco das pesquisas. O valaciclovir é um éster valil derivado do aciclovir (ACV), e assim como outros análogos de nucleosídeos, inibe seletivamente as polimerases virais, causando o término da cadeia do DNA por meio de resíduos de açúcar de nucleosídeos modificados. O medicamento possui pouca toxicidade pois necessita de uma enzima (timidina quinase) viral para ser ativado, e esta é ausente nas células não-infectadas. Além disso, é compatível com a amamentação e parece ser seguro para uso durante a gestação (39, 40).

De acordo com o manual técnico das gestações de alto risco, o Ministério da Saúde (MS) até o momento não recomenda a triagem para cCMV, além de não aprovar nenhum tratamento para tal. Segundo o MS, não há tratamento aprovado para uso que previna ou reduza

a chance de ocorrência da cCMV (45). Contudo, nossa revisão encontrou pesquisas recentes que indicam uma grande capacidade do valaciclovir de reduzir a taxa de TMI, além de prevenir o nascimento de bebês com cCMV (28, 29).

Dessa forma, a existência de um medicamento potencialmente muito eficaz contra a cCMV não deve ser ignorado. Entretanto, mais pesquisas precisam ser realizadas, até a sua introdução em diretrizes oficiais, mas esta encontra-se cada vez mais próxima da realidade. Ademais, considerando o valor do medicamento no país (aproximadamente 118 reais por dia, 3540 reais por mês, considerando o tratamento com 8g/dia), entende-se que este seria atualmente inacessível para a maioria da população e uma maior investigação é necessária para analisar o custo-efetividade de sua implementação no Sistema Único de Saúde (44).

Outro medicamento eficaz contra o CMV, o galaciclovir, diferentemente do valaciclovir, mostrou-se não seguro na amamentação e não deve ser usado durante a gestação, pois segundo o fabricante, o fármaco é potencialmente tóxico no desenvolvimento fetal e possui reconhecida toxicidade em modelos animais (41).

Quanto a HIG-CMV, existem poucos artigos que indicam sua possível eficácia. Assim como o que tem sido cientificamente aceito, o artigo analisado nesta revisão não foi capaz de indicar que a sua administração reduz a taxa de TMI do CMV ou melhora os resultados fetais, e por hora ela não é recomendada (20, 43). Além dos dados conflitantes neste campo, o valor da imunoglobulina a torna, por enquanto, completamente inacessível para países em desenvolvimento como o Brasil (37).

Contudo, levando todos os pontos atualmente discutidos acerca do CMV na gestação, o maior debate encontra-se acerca da realização ou não da triagem pré-natal (30). Como ainda existem muitas lacunas a respeito do vírus na gravidez, a análise constante acerca do progresso científico dos últimos anos é necessária para identificar o momento adequado de uma mudança nas políticas públicas, aplicando o rastreamento sistemático durante a gravidez (31). Atualmente, as estratégias propostas para reduzir as cCMV incluem prevenção primária com medidas de higiene materna e prevenção secundária por triagem sorológica para detecção de infecção materna (30). A primeira estratégia, no entanto, é de longe a mais acessível e é a que deve ser amplamente divulgada no momento, já que estas possuem efeito comprovadamente benéfico na diminuição da incidência do CMV (43).

Ainda a respeito da triagem das gestantes para o CMV, alguns artigos levantaram a possível relação entre presença de CMV na urina e no sangue das gestantes e a infecção do feto. Porém, os estudos incluídos nesta revisão foram conflitantes e por isso ainda não é possível esclarecer se essa associação acontece (25, 27).

Quanto aos desfechos perinatais, um dos estudos incluídos demonstrou, como já demonstrado por outros autores, que a maioria dos casos de cCMV ocorreram após infecções maternas não primárias, além desses casos terem resultado em uma maior morbidade (32, 38). Já outra pesquisa mostrou que assim como nas infecções primárias, é provável que exista um maior risco de sequelas a longo-termo quando a infecção não primária ocorre no primeiro trimestre (23). Isso ressalta o quanto as medidas de prevenção são ainda mais importantes na periconcepção e no primeiro trimestre, quando as consequências ao feto são mais graves (9). Além disso, já é majoritariamente aceito que a melhor maneira de prevenir a infecção materna, diminuindo os desfechos negativos da cCMV, é baseada em prevenção. Isso foi confirmado por um dos estudos incluídos nesta revisão, que defendeu a propagação de informações sobre fontes de CMV e educação em higiene, o que comprovadamente é capaz de reduzir o índice de infecção (33).

A respeito da soropositividade, os quatro artigos incluídos nesta revisão (2, 5, 6 e 13 da tabela) confirmaram o que já havia sido encontrado em outros estudos: uma grande porcentagem das gestantes soropositivas para anti-CMV IgG (26, 34-36, 46). Fatores como região de saúde, educação e paridade influenciaram a soroprevalência de CMV IgG. Além disso, apesar da alta soropositividade para anti-IgG CMV, é de suma importância esclarecermos que a imunidade materna não impede a TMI e que a prevenção primária e a busca para um medicamento acessível e eficaz, devem ser uma prioridade mundialmente (45).

Um ponto que não foi abordado nos artigos selecionados para esta revisão é a diferenciação das vias de parto. Segundo o Manual Técnico das gestações de alto risco MS de 2012, a infecção perinatal por CMV (aquela que ocorre durante o parto ou aleitamento) não tem relevância clínica, não trazendo nenhuma consequência para o recém-nascido a termo e em boas condições (45). Por hora, esta revisão não encontrou nenhum indício de que esta orientação necessite ser revista ou modificada.

5. Conclusão

Concluindo, embora hajam trabalhos relatando a problemática da infecção por CMV na gestação, há necessidade de mais pesquisas acerca do custo-efetividade de fármacos como o valaciclovir. As medidas de prevenção primária contra cCMV devem ser priorizadas e seria de grande importância a identificação e quantificação do conhecimento das gestantes a respeito da cCMV e suas medidas de prevenção. Além disso, é necessário identificar se os profissionais da saúde têm trabalhado na educação em saúde das gestantes no que diz respeito ao vírus, com o objetivo de diminuir os casos de infecção.

Declaração de conflito de interesse

Nenhum conflito de interesses foi declarado pelos autores.

Referências

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in medical virology*. 2007; 17:253–276.
2. Schleiss MR, Marsh KJ. Viral infections of the fetus and newborn. *Avery's Diseases of the Newborn*. Elsevier; 2018. p. 482–526.
3. Levinson W. *Microbiologia médica e imunologia*. McGraw Hill Brasil; 2016.
4. Santos NS de O, Romanos MTV, Wigg MD. *Virologia humana*. Grupo Gen-Guanabara Koogan; 2015.
5. Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *Journal of Clinical Virology*. 2009;46: S6–S10.
6. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Figueiredo LTM. Infecção congênita e perinatal por citomegalovírus: aspectos clínicos, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Medicina (Ribeirao Preto)*. 1999; 32:49–56.
7. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Jama*. 2003; 289:1008–1011.
8. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*. 2020; 223:330–349.
9. Enders G, Daiminger A, Bäder U, et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *Journal of Clinical Virology*. 2011; 52:244–246.
10. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenatal diagnosis*. 2013; 33:751–758.
11. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17: e177–e188.
12. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017; 36:1205–1213.
13. Wang C, Zhang X, Bialek S, et al. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clinical infectious diseases*. 2011;52: e11–e13.

14. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, et al. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clinical Infectious Diseases*. 2013; 56:1232–1239.
15. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, et al. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007; 196:221-e1.
16. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Itens de relatórios preferidos para protocolos de revisão sistemática e metanálise (PRISMA-P) 2015: elaboração e explicação. *BMJ [Internet]*. 2015 [cited 2018 May 07]: 349-7647. *BMJ [Internet]*. 2015;349–7647.
17. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *International journal of social research methodology*. 2005; 8:19–32.
18. Peters M, Godfrey C, McInerney P, et al. The Joanna Briggs Institute reviewers' manual 2015: methodology for JBI scoping reviews. 2015;
19. Colquhoun HL, Levac D, O'Brien KK, et al. Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting. *Journal of clinical epidemiology*. 2014; 67:1291–1294.
20. Kekkou K, Kavatha D, Karalexi M, et al. Risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to women with IgG avidity in the grey zone during first trimester of pregnancy. *JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE*. 2021; 34:2025–2029.
21. Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C, Medicine (SMFM S for M-F. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214: B5–B11.
22. Cheeran MC-J, Lokensgard JR, Schleiss MR. Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clinical microbiology reviews*. 2009; 22:99–126.
23. Simonazzi G, Curti A, Cervi F, et al. Perinatal Outcomes of Non-Primary Maternal Cytomegalovirus Infection: A 15-Year Experience. *FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY*. 2018; 43:138–142.
24. Kaneko M, Muraoka J, Kusumoto K, et al. Low Maternal Immunoglobulin G Avidity and Single Parity as Adverse Implications of Human Cytomegalovirus Vertical Transmission in Pregnant Women with Immunoglobulin M Positivity. *Viruses*. 2021; 13:866.
25. Zlatkin R, Bilavsky E, Pardo J, et al. The association between maternal cytomegalovirus urinary excretion and congenital infection rate. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21:741.
26. Barlinn R, Dudman SG, Trogstad L, et al. Maternal and congenital cytomegalovirus infections in a population-based pregnancy cohort study. *APMIS*. 2018; 126:899–906.

27. Delforge M-L, Costa E, Brancart F, et al. Presence of Cytomegalovirus in urine and blood of pregnant women with primary infection might be associated with fetal infection. *JOURNAL OF CLINICAL VIROLOGY*. 2017; 90:14–17.
28. De Santis M, Apicella M, De Luca C, et al. Valacyclovir in primary maternal CMV infection for prevention of vertical transmission: A case series. *JOURNAL OF CLINICAL VIROLOGY*. 2020;127.
29. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to Prevent Vertical Transmission of Cytomegalovirus After Maternal Primary Infection During Pregnancy: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial. *OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY*. 2021; 76:73–75.
30. Hui L, Shand A. Is it time to adopt routine cytomegalovirus screening in pregnancy? No! *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY* MFM. 2021;3.
31. Leruez-Ville M, Ville Y. Is it time for routine prenatal serological screening for congenital cytomegalovirus? *Prenat Diagn*. 2020; 40:1671–1680.
32. Puhakka L, Renko M, Helminen M, et al. Primary versus non-primary maternal cytomegalovirus infection as a cause of symptomatic congenital infection - register-based study from Finland. *INFECTIOUS DISEASES*. 2017; 49:445–453.
33. Pinheiro T, Caldeira T. Congenital cytomegalovirus infection: from suspicion to confirmation. *JOURNAL OF PEDIATRIC AND NEONATAL INDIVIDUALIZED MEDICINE*. 2021;10.
34. Sanghavi SY, Gaunkar TU, Gokale VV, et al. Cytomegalovirus Seroprevalence and Immunity in Indian Perinatal Women: Experience of a Cord Blood Bank. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2019;13: DC10–DC13.
35. van der Colf BE, van Zyl GU, Mackenzie SBP. Seroprevalence of cytomegalovirus among pregnant women in Windhoek, Namibia, 2016. *SAJOG-SOUTH AFRICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY*. 2019; 25:52–55.
36. Jin Q, Su J, Wu S. Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Beijing: Seroepidemiological Survey and Intrauterine Transmissions. *JOURNAL OF MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY*. 2017; 27:1005–1009.
37. El-Qushayri AE, Ghozy S, Abbas AS, et al. Hyperimmunoglobulin therapy for the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021; 19:661–669.
38. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*. 2020; 223:330–349.
39. Briggs GG, RK F. Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation* 7th edition. Lippincott Williams&Wilkins; 2005.

40. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology E-book. Elsevier Health Sciences; 2020.
41. Schüler-Faccini L, Sansaverino MT, Abeche AM, Vianna FS, Silva AA. Manual de teratogênese em humanos. Rio de Janeiro: FEBRASGO; 2011.
42. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370:1316–1326.
43. Pesch MH, Saunders NA, Abdelnabi S. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Prevention, Presentation, Management and Neonatal Outcomes. *J Midwifery Womens Health*. 2021; 66:397–402.
44. Droga Raia. Cloridrato de Valaciclovir 500mg Ranbaxy com 42 comprimidos. Butantã, 2021. Disponível em: <https://www.drogaraia.com.br/cloridrato-de-valaciclovir-500mg-ranbaxy-generico-42-comprimidos.html>. Acesso em: 22 dez. 2021
45. Brasil, Saúde M da, Saúde S de A à, et al. Gestação de alto risco: manual técnico. Ministério da Saúde Brasília (DF); 2012.
46. Mhandire D, Rowland-Jones S, Mhandire K, et al. Epidemiology of Cytomegalovirus among pregnant women in Africa. *JOURNAL OF INFECTION IN DEVELOPING COUNTRIES*. 2019; 13:865–876.
47. Obstetrícia FB das A de G e. Manual de gestação de alto risco. São Paulo: FEBRASGO. 2011;

1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No início do projeto, pretendia-se abordar quatro vírus ao todo nesta revisão de escopo, discorrendo sobre o manejo e implicações na gestação de cada um deles. Porém, seguindo orientações da banca, decidiu-se prosseguir o estudo apenas com um deles, sendo o CMV o escolhido, seguindo as justificativas mencionadas na introdução do trabalho.

O objetivo geral deste trabalho foi alcançado, pois o mapeamento das informações e atualizações sobre o manejo das gestantes e neonatos acometidos por infecções por CMV foi realizado com sucesso. Também foi possível analisar o uso terapias promissoras na profilaxia e tratamento da doença congênita por CMV, comparando essas informações com o que tem sido recomendado em diretrizes atuais. Além disso, identificou-se algumas lacunas no conhecimento sobre o CMV na gestação.

Diante disso, há a necessidade de mais pesquisas que demonstrem o conhecimento de gestantes acerca da doença e sua prevenção primária e também da educação em saúde realizada pelos profissionais de saúde. Além disso, faltam dados sobre a soroprevalência do CMV para muitos países, especialmente em países de baixa e média renda.

2 REFERÊNCIAS

CORNISH, E. F. et al. Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 2404, 2020.

MOR, G; CARDENAS, I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. **American journal of reproductive immunology**, v. 63, n. 6, p. 425-433, 2010.

OLGUN, N. S. Viral infections in pregnancy: a focus on Ebola virus. **Current pharmaceutical design**, v. 24, n. 9, p. 993-998, 2018.

MARSICO, C.; KIMBERLIN, D. W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. **Italian journal of pediatrics**, v. 43, n. 1, p. 1-8, 2017.

JANS, R. S. et al. Emerging paradigms of viral diseases and paramount role of natural resources as antiviral agents. **Science of The Total Environment**, p. 143539, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Health Emergency Dashboard. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 02 jan.2022.

ARORA, N. et al. Microbial vertical transmission during human pregnancy. **Cell host & microbe**, v. 21, n. 5, p. 561-567, 2017.

ANEXO 1

NORMAS DA REVISTA

Podem ser encontradas no endereço:
<https://www.tandfonline.com/action/authorSubmission?show=instructions&journalCode=ijmf>
20

Artigos de revisão: os artigos de revisão devem examinar pesquisas publicadas sobre tópicos relevantes para a medicina materno-fetal. O artigo de revisão deve fornecer uma análise crítica das informações disponíveis, deve levar a uma conclusão racional e destacar áreas de investigação futura. A extensão máxima é de 3.000 palavras (excluindo referências), incluindo cabeçalhos e resumo de no máximo 400 palavras, máximo de 3 figuras e/ou tabelas e até 30 referências. Os artigos de revisão devem ter no máximo 50 referências.

Lista de verificação: o que incluir.

Detalhes do autor. Certifique-se de que todos os que atendam aos requisitos de autoria do Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) sejam incluídos como autores de seu artigo. Certifique-se de que todos os autores listados atendam aos critérios de autoria da Taylor & Francis. Todos os autores de um manuscrito devem incluir seu nome completo e afiliação na página de rosto do manuscrito. Quando disponível, inclua também ORCiDs e identificadores de mídia social (Facebook, Twitter ou LinkedIn). Um autor deverá ser identificado como o autor para correspondência, com seu endereço de e-mail normalmente exibido no PDF do artigo (dependendo da revista) e no artigo online. Afiliações dos autores são as afiliações onde a pesquisa foi conduzida. Se algum dos coautores nomeados mudar de afiliação durante o processo de revisão por pares, a nova afiliação pode ser fornecida como nota de rodapé. Observe que nenhuma alteração na afiliação pode ser feita depois que seu artigo for aceito. Leia mais sobre autoria.

Deve conter um resumo estruturado de 600 palavras.

Deve incluir o seguinte:

Objetivo

Métodos

Resultados

Conclusão

Leia dicas sobre como escrever seu resumo.

Resumo gráfico (opcional). Esta é uma imagem para dar aos leitores uma ideia clara do conteúdo do seu artigo. Deve ter uma largura máxima de 525 pixels. Se a sua imagem for

mais estreita que 525 pixels, coloque-a sobre um fundo branco com 525 pixels de largura para garantir que as dimensões sejam mantidas. Salve o resumo gráfico como .jpg, .png ou .tiff. Por favor, não o incorpore no arquivo do manuscrito, mas salve-o como um arquivo separado, denominado GraphicalAbstract1.

Você pode optar por incluir um resumo em vídeo com seu artigo. Descubra como eles podem ajudar seu trabalho a alcançar um público mais amplo e o que pensar ao filmar.

Entre 5 e 6 palavras-chave. Leia como tornar seu artigo mais detectável, incluindo informações sobre como escolher um título e otimização de mecanismo de pesquisa.

Detalhes de financiamento. Forneça todos os detalhes exigidos por seus órgãos de financiamento e de concessão de verbas da seguinte forma:

Para concessões de uma única agência

Este trabalho foi financiado pela [Agência de Financiamento] ao abrigo da Subvenção [número xxxx].

Para concessões de várias agências

Este trabalho foi financiado pela [Agência de financiamento nº 1] ao abrigo da subvenção [número xxxx]; [Agência de financiamento # 2] sob a concessão [número xxxx]; e [Agência de financiamento # 3] sob a concessão [número xxxx].

Declaração de divulgação. Isso é para reconhecer qualquer interesse financeiro ou não financeiro que surgiu das aplicações diretas de sua pesquisa. Se não houver conflito de interesses relevante a declarar, indique isso no artigo, por exemplo: Os autores relatam que não há conflito de interesses a declarar. Mais orientações sobre o que é um conflito de interesses e como divulgá-lo.

Material online suplementar. O material suplementar pode ser um vídeo, conjunto de dados, conjunto de arquivos, arquivo de som ou qualquer coisa que apóie (e seja pertinente a) seu artigo. Publicamos material suplementar online via Figshare. Saiba mais sobre o material suplementar e como enviá-lo com o seu artigo.

Figuras. As figuras devem ser de alta qualidade (1200 dpi para arte de linha, 600 dpi para tons de cinza e 300 dpi para cores, no tamanho correto). As figuras devem ser fornecidas em um de nossos formatos de arquivo preferidos: arquivos EPS, PS, JPEG, TIFF ou Microsoft Word (DOC ou DOCX) são aceitáveis para figuras desenhadas em Word. Para obter informações relacionadas a outros tipos de arquivo, consulte nosso Envio de documento de arte eletrônica.

Tabelas. As tabelas devem apresentar novas informações ao invés de duplicar o que está no texto. Os leitores devem ser capazes de interpretar a tabela sem referência ao texto. Forneça arquivos editáveis.

Equações. Se você estiver enviando seu manuscrito como um documento do Word, certifique-se de que as equações sejam editáveis. Mais informações sobre símbolos e equações matemáticas.

Unidades. Use unidades SI (sem itálico).

