

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE-UFCG
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE-CES
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

ISABELY TAMARYS GOMES TARGINO

**CASOS REGISTRADOS DE CITOMEGALOVIRESE
DIAGNOSTICADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO (HUAC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE, PARAÍBA.**

CUITÉ

2014

ISABELY TAMARYS GOMES TARGINO

**CASOS REGISTRADOS DE CITOMEGALOVIROSE
DIAGNOSTICADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO (HUAC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE, PARAÍBA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: PROF. DR. EGBERTO SANTOS CARMO

CUITÉ

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

T185c Targino, Isabely Tamarys Gomes.

Casos registrados de citomegalovirose diagnosticadas no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba. / Isabely Tamarys Gomes Targino. – Cuité: CES, 2014.

56 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientador: Egberto Santos Carmo.

1. Infecção congênita. 2. Citomegalovírus. 3. Elisa. I. Título.

CDU 616-022.1

ISABELY TAMARYS GOMES TARGINO

**CASOS REGISTRADOS DE CITOMEGALOVIROSE
DIAGNOSTICADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES
CARNEIRO (HUAC) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE, PARAÍBA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de
Bacharelado em Farmácia, como
requisito para obtenção do título de
bacharel em Farmácia pela
Universidade Federal de Campina
Grande.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo/UFCG/CES

Orientador

Prof. Dr. Wyllly de Araújo Oliveira/UFCG/CES

Examinador

Prof. Dr. Carlos Márcio Moura Ponce de Leon/UFCG/CES

Examinador

DEDICATÓRIA

À minha grande família, minha força maior, meu alicerce, meu chão.

A minha mãe, Isabel Targino, aquela que me trouxe ao mundo, depois de Deus, a responsável por minha existência e indescritível formação. Por todo o seu amor, por ter me dado oportunidade para crescer e estudar, pela confiança plena depositada nos meus desafios, por estar ao meu lado fazendo da minha a sua alegria e nos momentos de aflição por ter me dado a sua mão e sua interseção a Deus nesta jornada. Enfim, por me ensinar a ser forte, enxergando com o coração e amando com a alma.

Ao meu pai, Antônio Targino (in memoriam), também responsável por minha existência, meu exemplo de homem e esposo, quem foi meu grande modelo na minha muito pouca idade e me trouxe alegrias e ensinamentos de força e humildade. Estará sempre presente em minha memória e meu coração. Pela chance que até hoje reflete nos meus dias, Serei eternamente sua admiradora e grata por tudo que fez por mim, e pelo grande pai e esposo que fostes.

Ao meu namorado Diogo Ramalho, por todo amor, grande força, lealdade e companheirismo que representa em minha vida.

A minha irmã do coração por escolha primeira de Deus e depois minha, Vanessa Pinto, por ter sido agraciada com sua amizade e por ser providência na minha vida desde que chegamos juntas em Cuité. Por ter dividido tantos momentos indescritíveis ao seu lado durante a temporada que dividimos um lar juntas. Por cada madrugada feliz ou triste compartilhada nos momentos de estudos, por ter cuidado e se preocupado comigo em cada enfermidade como se fosse sua irmã de verdade. Por termos escrito tantas histórias juntas ao longo desses cinco anos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela fé, base de todas as certezas e possibilidades. Por ser o meu sustento, meu guia, meu mestre por toda minha vida, em especial nessa jornada de cinco anos de estudo. Sem esta força que veio do alto eu não conseguiria ter chegado até aqui. A minha tão amada mãe, Isabel Targino. Se todas as vezes que eu decidi seguir, ao invés de desistir, foi pelo seu amor por mim. Pelas vezes que me apoiou, por todas as vezes que me fez sentir dor querendo o meu crescimento, pelas instruções de vida trazidas da tua para os meus dias se tornarem melhor, pelo carinho simples, pelo sorriso Por ser uma mãe dedicada desde que nasci. Sou grata, pois, pelo divino dom que recebeste, me destes a graça de ser quem eu sou e com uma bagagem linda poder hoje fazer escolhas para minha vida, ir trilhando o meu caminho, na certeza de que trago comigo valores imensos e de grande valia, conhecidos através da tua figura de amor.

Ao meu pai Antônio Targino (in memorian) que me ensinou a crescer, e me educou, que junto de minha mãe segurou minha mão quando criança me ajudou a andar e ser forte, me instruiu que quando adulta eu teria que ter meus passos firmes e decididos para buscar a minha felicidade, que onde quer que esteja, nunca deixou de me amar, nem de confiar em mim. Pai, meu amor eterno.

Aos irmãos que Deus colocou em minha vida na chegada da cidade de Cuité que onde eu morei, cresci e fui feliz. Jóias preciosas que eu escolhi para serem meus amigos, os que dividiram comigo tantas histórias bonitas.

Ao meu namorado Diogo Ramalho, presente recebido de Deus, que veio somar em minha vida e nesta fase de conclusão, ouvinte atento de algumas dúvidas, inquietações, desânimos e sucessos, que sempre esteve torcendo desde o início, me incentivando em cada etapa realizada, pelo seu amor que me acalma e faz forte, pela confiança e motivação e valorização sempre tão entusiasta do meu trabalho.

Ao meu orientador Dr. Egberto Santos Carmo, pela indispensável contribuição. Por toda confiança depositada ao aceitar orientar o este trabalho, por ter auxiliado sempre de uma forma bastante paciente nas dúvidas que por ventura surgiam durante a realização do mesmo. Por ser exemplo de ética e organização, pela seriedade e respeito, enfim sem sua imensa parcela de contribuição não seria possível a realização deste trabalho.

Aos Drs. Flávia Negromonte Souto Maior e Carlos Márcio Moura Ponce de Leon, que com imensa disponibilidade e acolhimento aceitaram compor minha banca e a

contribuir na avaliação deste trabalho, bem como os suplentes da banca Drs. Wylly Araújo de Oliveira e Danielly Albuquerque da Costa, agradecendo confiante na certeza que todas as sugestões, análises e correções que virão serão de grande valia para o aprofundamento e enriquecimento deste estudo, as quais tentarei atender na versão definitiva do texto.

A Dr. Leonardo Agostinho de Castro Silva, que no momento da coleta dos dados era titulado como coordenador do BIOMOL (Laboratório de Biologia Molecular do Hospital Universitário Alcides Carneiro) e aos demais funcionários do setor do HUAC pela confiança e oportunidade concedida de utilizar seu o banco de dados para esta pesquisa.

Agradeço a minha família como um todo, Avô, tios, tias, primos, por todo o carinho e incentivo, especialmente pelos votos de vitória e felicidade. Muito obrigada.

“Combati o bom combate, terminei a corrida, guardei a fé”.

2ª Carta de São Paulo a Timóteo 4:7

RESUMO

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA pertencente à família *herpesviridae* que partilha funções como latência e reativação. A transmissão deste pode ocorrer por meio de líquidos corporais e secreções em geral podendo causar infecções congênitas. As manifestações clínicas geradas podem ser tardias como surdez durante a infância, hepatoesplenomegalia em bebês, dentre outras. Desta forma o diagnóstico laboratorial é indispensável para a prevenção e tratamento adequado. A técnica mais utilizada é o teste ELISA. O presente estudo teve como finalidade verificar a prevalência de infecções por CMV no Hospital Universitário Alcides Carneiro de Campina Grande – Paraíba. Trata-se de uma pesquisa do tipo exploratória, descritiva e analítica, com abordagem quantitativa observando idade, sexo, e marcadores sorológicos - IgG e IgM, a partir dos resultados dos exames realizados a partir do teste ELISA nos meses de Setembro a Dezembro do ano de 2009 no Laboratório de Biologia Molecular do HUAC. Encontrou-se uma positividade de anticorpos IgG e IgM reagentes para CMV em média de 97 (45.53%) em 2009. A faixa etária infectada mais prevalente neste ano foi entre 20-39 anos (61.8%), sendo o gênero feminino o mais soroprevalente com 79 casos (81.44%). Existe uma positiva e definida relação entre a soropositividade para CMV e mulheres jovens no município de Campina Grande, Paraíba, e devido este fato, acredita-se que a infecção congênita por CMV nesta região pode ser bastante frequente. Espera-se que o estudo contribua para que se tenha uma visão nova e mais ampla do risco da infecção pelo Citomegalovírus bem como dará subsídios a uma ação mais concreta dos órgãos de saúde pública para a elucidação da prevenção e intervenção terapêutica nesse processo na região.

Palavras-chave: Citomegalovírus, infecção congênita, ELISA

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) is a DNA virus belonging to the family herpesviridae sharing functions such as latency and reactivation. Transmission may occur by body fluids and secretions in general can cause congenital infections. Clinical manifestations can be generated late as deafness during childhood hepatosplenomegaly in babies, among others. The laboratory diagnosis is essential for prevention and treatment. The most used technique is the ELISA test. The present study aimed to of the prevalence of CMV infections in the University Hospital Alcides Carneiro de Campina Grande - Paraíba. This is a survey of exploratory, descriptive and analytic research with quantitative approach noting age, sex, and serologic markers - IgG and IgM, from the results of the examinations from the ELISA test in the months of September to December of 2009 in the Laboratory of Molecular Biology of the HUAC. We found a positive IgG and IgM antibodies to CMV reagents average of 97 (45.53%). The most prevalent age group infected was between 20-39 years (61.8%), with women more soroprevalente with 79 cases (81.44%). There is a positive and definite relationship between seropositivity to CMV and young women in Campina Grande, Paraíba, and due to this fact, it is believed that congenital CMV infection in this region can be quite frequent. It is hoped that the study will contribute to that has a new and broader view of the risk of infection by cytomegalovirus and give subsidies to a more concrete action from public health agencies to the elucidation of prevention and therapeutic intervention in this process in the region.

Keywords: Cytomegalovirus, congenital infection, ELISA

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Ilustração do Citomegalovírus. (A) Visualização tridimensional da capsíde/tegumento do vírus; (B) Modelo tridimensional mostrando vários componentes do vírus.....	17
Figura 2- Mapa genômico do CMV.....	17
Figura 3- Ciclo de replicação do Citomegalovírus.....	19
Figura 4 - Efeito citopático do vírus citomegálico humano.....	20
Figura 5 - Ressonância magnética no plano longitudinal do feto apresentando aumento do volume abdominal devido a hepatoesplenomegalia(A e B) e placentomegalia (A).....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência de imunoglobulinas para Citomegalovírus no período de Setembro a Dezembro de 2009.....	31
Tabela 2 - Distribuição da faixa etária de exames positivos para anticorpo anti CMV, realizados no BIOMOL do Hospital Universitário Alcides Carneiro de Setembro a Dezembro de 2009.....	35

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2.OBJETIVO	14
3.REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1.Vírus.....	15
3.2. Citomegalovírus.....	15
3.3. Fisiopatologia.....	17
3.4. Características Clínicas.....	19
3.5. Epidemiologia.....	20
3.3. Diagnóstico	22
3.3.1. ELISA	23
3.3.2. Imunofluorescência	23
3.3.3. PCR (Reação em Cadeia de Polimerase).....	23
3.3.4. Hemaglutinação indireta.....	24
3.3.5. Diagnóstico da Infecção Materna.....	24
3.3.6. Diagnóstico da Infecção Fetal	25
3.3.7. Diagnóstico da Infecção em Recém- Nascidos	26
3.4. Tratamento	26
3.4.1. Mecanismos de ação das drogas.....	27
3.5. Prevenção e Controle	28
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1. Tipo de pesquisa	30
4.2. Local da pesquisa.....	30
4.3. População e amostra	31
4.4. Instrumento de coleta de dados.....	31
4.5. Interpretação de resultados	31
4.6. Critérios de inclusão	31
4.7. Critérios de exclusão.....	32
4.8. Riscos.....	32
4.9. Benefícios	32
4.10. Aspectos éticos	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	33

5.1. Faixa Etária	35
5.2. Sexo	37
6. CONCLUSÃO.....	40
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
8.ANEXO	55

1. INTRODUÇÃO

Por tempos, o Citomegalovírus fora visto como um vírus de pequena importância clínica pelo fato de originar somente infecções eventuais nos recém-nascidos, porém o interesse na fisiopatologia desse vírus tem ascendido com o aumento do número de infecções vindas do uso de drogas imunossupressoras após transplantes de órgãos e de medula bem como acometimento dos pacientes portadores de HIV (NELSON, 1999, apud. CALDEIRA, 2009).

O Citomegalovírus foi descoberto em 1904, quando pesquisadores notaram em órgãos como fígado, rins e pulmão de natimortos, o aspecto de células grandes com núcleos excêntricos e inclusões intranucleares. Sendo que, a resposta para o aparecimento deste tipo de células não era esclarecido. Somente em 1932, foram avaliados casos com infecção congênita os quais traziam sintomas como petéquias, hepatoesplenomegalia e calcificação intracerebral e nesses casos era vista a presença de células como citadas anteriormente confirmando a presença de um agente capaz de causar o possível dano celular (HO, 2008).

O vírus depois de isolado foi definido então como um beta-herpes vírus, formado por uma dupla fita linear de DNA. Este vírus por pertencer a família *herpesviridae* partilha funções como latência após a infecção primária e reativação devido à imunossupressão, além disso uma outra característica básica é que este possui um potencial oncogênico (CRAIG et al., 1957; KENNESON;CANNON, 2007;NADAL et al., 2010 apud.OLIVEIRA et al., 2011; MILAN, 2013).

O CMV encontra-se amplamente distribuído em toda a população mundial, atingindo em países desenvolvidos cerca de 40% a 60% dos indivíduos, enquanto que em países em desenvolvimento a sua prevalência pode chegar até cerca de 90%, o que expõe uma correlação direta entre a prevalência de anticorpos e as baixas condições socioeconômicas do indivíduo (PASS, 2001; HO, 1970 apud. ANDRADE, 2013). Isto pode ser justificado pelo fato do mesmo ser transmitido de diversas formas, assim o controle deste tipo de infecção ainda é um desafio atual visto que o CMV é um dos patógenos que tem capacidade de afetar principalmente pacientes imunossuprimidos como recém-nascidos, HIV- positivos e transplantados (JUNQUEIRA et al., 2008).

A transmissão do vírus pode ocorrer por meio de líquidos corporais como por exemplo: saliva, urina, leite materno e secreções em geral. Por contato, por exemplo, da mulher grávida com crianças infectadas, podendo causar uma infecção congênita, como

também por transmissão sexual. A infecção primária ocorre quando o vírus entra em contato pela primeira vez com o indivíduo. Quanto a forma de infecção secundária ocorre pela reativação endógena ou exógena do vírus (COLL et al., 2009; YINON et al., 2010).

Quando infectados os neonatos podem não apresentar manifestações clínicas de imediato e a principal manifestação tardia que surge é a surdez, esta, podendo aparecer somente após meses ou anos após o parto. Assim estudos revelam que entre 40%-60% dos neonatos sintomáticos a perda auditiva ocorre e somente entre 7%-15% dos casos assintomáticos pode acontecer a sequela. Dentre os 10%-15% dos recém – nascidos que apresentam graves sintomas logo após o nascimento avalia-se 20%-30% evoluem para letalidade (GRIFFITHS; WALTER, 2005; HARVEY; DENNIS, 2008 apud. MATOS et al., 2011).

Os métodos diagnósticos para Citomegalovirose são o diagnóstico sorológico ELISA, antigenemia, exame histológico, imunohistoquímica, cultura viral e reação em cadeia por polimerase (PCR) (CARMO, 2013).

São grandes os avanços para o tratamento das infecções por CMV, e dentre as opções terapêuticas se destacam drogas como: Valaciclovir, Foscarnet e Cidofovir, bem como as imunoglobulinas-IgG e IgM. As citadas opções possuem eficácia contra o vírus, porém em contra partida estão as desvantagens como alta toxicidade e pouca disponibilidade oral (JUNQUEIRA et al., 2008; MALM; ENGMAN, 2007; SATO et al., 2007; COONROD et al., 2008; NIGRO, 2009 apud.TAVARES et al., 2011).

2.OBJETIVO

Avaliar a soroprevalência da infecção por Citomegalovírus mediante registro de dados dos pacientes atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro.

3.REFERENCIAL TEÓRICO

3.1.Vírus

Os vírus são os menores agentes infecciosos, sendo parasitas intracelulares obrigatórios. Possuem organização estrutural simples e não possuem estruturas necessárias para produção de energia e autorreplicação, dependendo assim de uma célula viva capaz de produzir sua progênie por este motivo puderam desenvolver a capacidade de infectar todas as formas de vida celular (FLINT et al.,2000; VAN REGENMORTEL, 2005 apud LIMA, 2013).

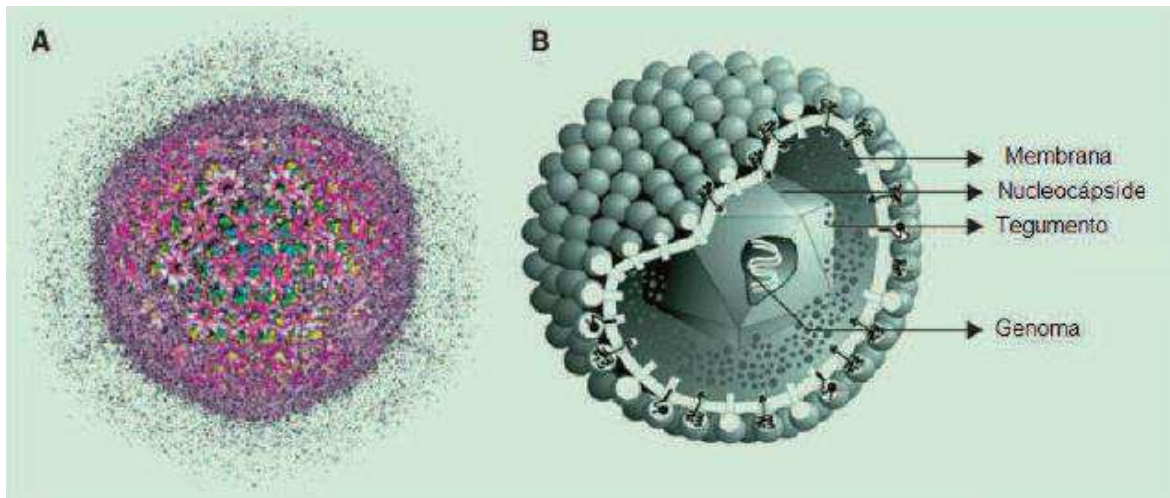
No interior de uma célula, a replicação de um vírus pode gerar um desequilíbrio na sua homeostasia ocasionando alterações drásticas nas funções ou estruturas da célula e esta desorganização ocasionará mudanças no metabolismo e arquitetura celular ou do organismo do hospedeiro levando a produção de sinais clínicos (KENNEDY; GREENACRE, 2005; MACLACHLAN; DUBOVI, 2011).

3.2. Citomegalovírus

O Citomegalovírus é o agente etiológico da citomegalovirose, também chamado de *Herpesvírus* humano cinco (HVH 5) pertencente ao gênero *Citomegalovírus* e a sub-família *herpesvirinae* da família *herpesviridae*. Este vírus humano se caracteriza por apresentar latência, podendo ser reativado em variadas circunstâncias, como casos de mudança na resposta imunológica, bem como termolabilidade devido sua vida a 37°C ser de apenas 45 minutos. O Citomegalovírus é um vírus que possui forma icosaédrica apresentando envelope, tegumento e capsídeo protéico e mede aproximadamente 150 a 200 nm de diâmetro (Figura 1). Sua partícula viral é estruturalmente complexa com um DNA de cadeia dupla longa e mais de 200 mil pares de bases (COURA, 2008; CHEE et al., 1990, COUTO et al., 2003 apud.OLIVEIRA, et al., 2011).

É um vírus onipresente, adaptável. A sua forma latente se encontra nos monócitos e granulócitos e isso condiciona a possibilidade de reativação, podendo infectar embriões em gestações sucessivas. Sua dispersão é facilitada em regiões de situações de baixas condições socioeconômicas e de má higiene (MARQUES et al., 2013).

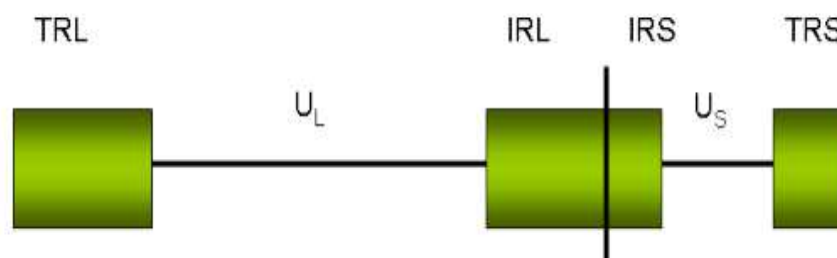
Figura 1- Ilustração do Citomegalovírus. (A) Visualização tridimensional da capsíde/tegumento do vírus; (B) Modelo tridimensional mostrando vários componentes do vírus.



Fonte: Adaptado de GANDHI e KHANNA (2004).

O genoma do Citomegalovírus é considerado o maior dos herpesvírus. Apresenta um elevado conteúdo de Guanina/Citosina e é constituído por uma região longa (UL) e uma curta (US) (Figura 2), sendo o genoma rodeado por sequencias repetidas. Cada peça longa e curta pode ser orientada em direção diferente, com isso quatro isômeros são formados na progênie viral (estrutura de classe E) (LANDOLFO et al., 2003 apud. GUERRA, 2010).

Figura 2: Mapa genômico do CMV.



Fonte: Adaptado de LEGNIZAMON e REECE, 1997apud. GUERRA, 2010.

O seguinte vírus também está entre os agentes etiológicos causadores da “síndrome da mononucleose” (5% a 7%) caracterizada com mal-estar, febre de extensa duração e linfocitose atípica, linfonodomegalia, causando o que se conhece por Mononucleose Infecciosa a qual também denominada como “doença do beijo” citada assim apenas por ser a saliva transmitida no momento deste ato, uma das formas de transmissão da maioria dos agentes etiológicos pertencentes à família herpesviridae (PANNUTI, 2001 apud. PASQUOTO 2008; MACSWEEN; CRAWFORD, 2003; FICA, 2003).

3.3. Fisiopatologia

A citomegalovirose é uma doença considerada de grande importância clínica principalmente em recém-nascidos, porém as manifestações da patogenia são raras em crianças e adultos que não possuem um sistema imune comprometido (JUNQUEIRA et al., 2008).

A transmissão do vírus ao feto pode ocorrer tanto no período pós-parto por secreções quanto durante a gestação por meio de líquidos corporais. E ainda, segundo Bryant et al. (2002) apud. Oliveira et al. (2011), a transmissão do citomegalovírus ao recém-nascido ocorre diretamente, de forma primária, como por exemplo com a ingestão do leite contaminado com *virion* que infecta o organismo e permanece durante o completo ciclo vital do hospedeiro.

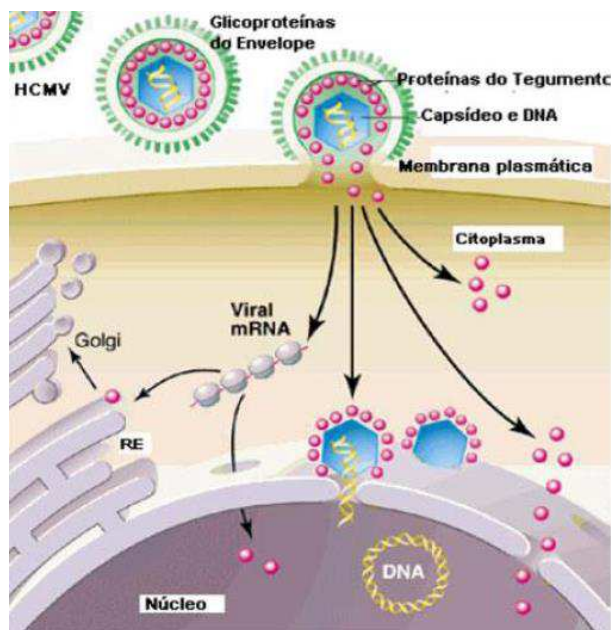
A infecção primária acontece quando o indivíduo tem o primeiro contato com o agente infeccioso, gerando uma vasta e duradoura resposta imune celular. Porém os Herpesvirus humanos possuem uma habilidade única de estabelecer infecção latente contínua no indivíduo, fazendo com que o vírus perdure dentro das células hospedeiras e assim se protegem do reconhecimento imunológico, o que limita a expressão dos genes virais. Em algumas situações clínicas, em indivíduos imunocomprometidos, por exemplo, ou nos casos dos transplantados de órgãos o vírus é reativado decorrendo uma lise de célula infectada liberando os novos vírus (JOHNSON; HILL, 1998; FISHMAN, 2013 apud.SILVA, 2013).

O CMV é o único herpesvírus com transmissão transplacentária natural, que pode causar lesão neurológica ao recém-nascido como retardamento mental, porém este tipo de transmissão pode ocorrer com menor frequência durante a infecção recorrente quando comparada com a primária, em decorrência do controle imune adaptativo (FOWLER et al., 1992; BOPPANA et al., 2001; KERN et al., 2002; SYLWESTER et al., 2005; MOCARSKI; SHENK; PASS, 2007 apud. CUNHA, 2013).

O mecanismo de replicação deste vírus, como todos os herpesvírus, acontece em três etapas distintas (Figura 3): a primeira, chamada fase precoce- na qual o vírus se adere a membrana celular do hospedeiro e incorpora seu material genético, a partir daí as partículas virais penetram por endocitose dentro de vesículas pinocíticas e é quando ocorre a perda do envelope rompendo as vesículas e ocorrendo a deposição do core do

vírus no citoplasma da célula. A segunda fase é chamada de intermediária- com duração de 24 horas, acontece quando ocorre a transcrição e replicação da maior parte do DNA viral. Assim ocorrerá a síntese do RNA m (mensageiro) e este é traduzido pelo ribossomo do hospedeiro gerando proteínas virais precoces e tardias. As precoces são enzimas importantes para a replicação do genoma do vírus e as tardias são proteínas estruturais dos vírus que foram recentemente formados. A terceira fase- compreende a junção das partículas virais recém formadas dentro do capsídeo onde o nucleocapsídeo adere aos sítios da membrana e interage com a matriz protéica. Aqui acontece um processo de evaginação e uma nova partícula envelopada surge da superfície da membrana (LEVINSON, 2000; BRESNAHAN; SHENK, 2000; SANTOS; LAZETTI, 2000; apud. SAMPAIO, 2012).

Figura 3 – Ciclo de replicação do Citomegalovírus.



Fonte: SAMPAIO, 2012.

Conforme Britt e Hirsh (2005) apud. Caldeira (2009), a patogenia está diretamente relacionada a resposta imunológica do hospedeiro pois este vírus contribui para a diminuição das expressões dos linfócitos TCD4 e TCD8 e dessa forma diminui o reconhecimento dos antígenos para CMV pelas células T, impossibilita que as células Natural Killer (NK) realizem o reconhecimento das células infectadas, bem como favorece o aumento da produção das citocinas inflamatórias o que procede em sua constância no hospedeiro mesmo sendo este um organismo imunocompetente.

3.4. Características Clínicas

As manifestações clínicas no indivíduo variam de acordo com a forma de contaminação e com seu estado imunitário. Em imunocompetentes a infecção é na maioria das vezes assintomática, porém em alguns casos pode surgir uma síndrome análoga a Mononucleose Infecciosa causada pelo Epstein- Barr vírus o que pode gerar febre prolongada, astenias, cefaléias e mialgias e hepatoesplenomegalia, sintoma que pode atingir também o feto. Em indivíduos imunodeficientes a infecção é causa de mortalidade tanto na infecção primária quanto na reativação, assim o grau de gravidade destes casos clínicos é proporcional ao grau de imunossupressão. Quando a infecção atinge indivíduos que foram submetidos a transplante, o vírus é geralmente transmitido através do órgão transplantado e na fase dos primeiros três meses pós- transplante é quando ocorre a maior prevalência dos casos devido a imunossupressão oriundas da rejeição dos órgãos (VARANI; LANDINI, 2011; apud. JUNQUEIRA et al., 2008).

É importante ressaltar dois sintomas graves desta infecção, a surdez que geralmente aparece de forma tardia, além de sequelas neurológicas como retardamento mental, sendo estas características da infecção perinatal (CAMPOS, 2012).

Por apresentar uma forma característica quando na infecção a patologia foi descrita na década de 50 como “doença de inclusão citomegálica” que é definida por aumento do núcleo da célula infectada, além do mesmo se encontrar mais afastado do centro da célula (Figura 4).

Figura 4- Efeito citopático do vírus citomegálico humano.



Fonte: Adaptado de GRIFFITHS (2009).

Kute et al. (2012) cita ainda como manifestações clínicas da citomegalovirose o mal estar, nos achados laboratoriais a leucopenia e trombocitopenia (denominado de

síndrome citomegálica), pode proporcionar problemas gástricos, como dor abdominal e diarreia, tosse, hipóxia (pneumonia), confusão mental. Além disso, em casos de transplantes, o enxerto transplantado é totalmente envolvido e pode ocorrer hepatite em receptores de fígado, nefrite em receptores de rins, cardite em receptores de coração, pancreatite em receptores de pâncreas. Uma forma de prevenção de transmissão para transplantados é realizar exame diagnóstico para CMV no receptor e no doador, quando possível a fim de rastrear a presença de anticorpos para o vírus.

A retinite também é outra manifestação clínica da doença citomegálica. Embora esta manifestação não seja comum, ela acomete geralmente indivíduos portadores de HIV que por se apresentarem imunocomprometidos são alvo do vírus que é oportunista. A viremia geralmente se manifesta em cerca de 85% neste perfil de paciente. A retinite pode se apresentar de forma focal necrotizante, com ou sem hemorragias, disseminando-se para as vísceras, o que pode causar gastrenterite e afecções neurológicas (TAYLOR, 2003 apud. JUNQUEIRA et al., 2008; WILSON et al., 2004 apud. PESSA, 2011; KOTTON, 2013).

3.5. Epidemiologia

O Citomegalovírus apresenta ampla frequência de infecção e se encontra presente praticamente em quase todas as regiões do mundo. Em geral existe uma nítida relação entre a prevalência de anticorpos em uma determinada população adulta e seu nível socioeconômico, ou seja, o valor socioeconômico pode influenciar em alguns casos de forma inversamente proporcional à prevalência e essa variação pode ser entendida pelo fato de que a transmissão do vírus depende de diversos fatores como condições de higiene, moradia, pois o vírus pode ser encontrado em quase todos os líquidos corporais. Sendo que a partir de estudos da soroprevalência de anticorpos anti-CMV, as infecções congênitas acontecem em aproximadamente 0.2- 3% dos recém-nascidos sendo em maior número onde a soropositividade materna é alta, e as infecções perinatal ocorrem em 5%-38% dos casos e se apresentam como as mais comuns (CANNON; DAVIS, 2005; MILAN, 2013).

Sampaio et al. (2012) em seus estudos encontraram que em populações que apresentam nível socioeconômico alto a prevalência deste vírus pode variar de 40% a 60% e para as populações de nível socioeconômico mais baixo, de 80% a 100%.

Quanto à prevalência anual da infecção por CMV, esta ocorre sem mudanças sazonais e está presente durante todo o ano. A frequência de soropositividade pode variar de acordo com muitos fatores sejam eles étnicos, socioeconômicos, geográficos dentre outros (TAVARES et al., 2011).

Se tratando da faixa etária relacionada com o vírus em questão a presença de anticorpos específicos para o vírus é proporcional a idade, sendo a prevalência de anticorpos para a população adulta variada de 40 -100%. E estudos apontam dois momentos em que a infecção primária pode acontecer com maior frequência. Sendo a infância o primeiro momento, a partir da infecção perinatal e o segundo momento seria a adolescência a partir da transmissão sexual (HO, 1990 apud. KALLAS, 2008).

Quando a infecção ocorre de forma primária no período de gravidez, esta pode ser transmitida ao feto em 30%-50% dos casos, porém mães imunizadas nos casos em que o vírus se reativa ou elas se contaminam com outra forma de cepa, a possibilidade de transmissão vertical acontecer cai para apenas 2% dos casos, evidenciando dessa forma que a infecção primária é a mais prejudicial quando comparada com a reativação (CANNON; DAVIS, 2005; HARVEY; DENNIS, 2008 apud. MATOS et al., 2011).

Na infecção congênita a transmissão vertical ocorre de 40-50% na infecção primária e 0.5-2% na infecção recorrente. Em uma média quanto a sintomatologia 10% a 25% dos recém-nascidos apresentam infecção sintomática com a presença de icterícia, hepatoesplenomegalia, petéquias e alterações neurológicas. Destas que apresentam sintomas 30% podem evoluir para óbito. Das 90- 95% assintomáticas cerca de 10- 15% poderão apresentar dentro de meses ou anos sintomas ou seqüelas neurológicas. Quanto ao período de infecção, se esta ocorrer no primeiro trimestre (35 – 45%) aumenta-se o risco de consequências negativas para o feto (CANNON; DAVIS, 2005; YAMAMOTO et al., 1999 apud. KALLAS, 2008; JUNQUEIRA et al., 2008).

Ainda sobre a transmissão, Chiavarini et al. (2011), apontam que a faixa de transmissão do vírus no leite materno varia entre 66% a 96% das mães CMV IgG positivas e subsequentemente gera uma taxa de positividade nos recém – nascidos de 5.7% a 58.6%. Sendo a faixa de infecção com sintoma e IgG positivo para CMV entre 0% a 34.5% e 0.7% geram doença grave. Mussi-Pinhata (1999) apud. Junqueira et al (2008) diz quanto a infecção perinatal que a mesma é na maioria dos casos causada por infecção recorrente. O agravamento desse tipo de infecção para prematuros submetidos a transfusão está diretamente proporcional a quantidade de sangue recebida. Esse tipo de infecção está associada a contaminação no momento do parto a partir de secreções do cérvix do útero

bem como com o leite materno. A maioria das infecções no momento do parto (26-57%) ocorre devido uma alta excreção cervical no terceiro trimestre, sendo que o leite materno é causa da maior parte de infecções perinatais que ocorrem em 63% dos casos.

Kim et al (2011), Ljungman et al (2011), Martin e Danziger- Izakov (2011) expõem que a história de CMV em pacientes imunossuprimidos por transfusão sanguínea está dentre 13% e 37% e mostra também que pacientes transplantados em geral também são vítimas comuns da infecção por CMV o qual nestes casos é reconhecido como um agente de morbidade significativa. No período pós-transplante de órgãos sólidos é avaliada 54% a 92% em transplantados de pulmão, 60% a 100% de rim ou fígado. Em casos de transplante de células progenitoras hematopoéticas a incidência de infecção está entre 30% a 70% dos casos. Ainda, Tryphonopoulos et al. (2011) apud. Cunha (2013) encontraram que em indivíduos que foram submetidos a transplante de fígado, a incidência das manifestações clínicas do CMV é de 18% a 29% alterando de acordo com a sorologia tanto do doador quanto do receptor.

O Citomegalovírus é causa da infecção oportunista mais comum em pacientes com doença avançada por HIV. Dentre os sintomas presentes nesses casos encontra-se a retinite responsável por cerca de 30 – 35% dos casos em pacientes com Aids em doença avançada chegando a causar cegueira (BRITT, 2005, HIRSH, 2005 apud. CALDEIRA, 2009).

3.3. Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo Citomegalovírus é feita a partir de testes laboratoriais os quais determinam os anticorpos. Dentre estes podem ser citados a hemaglutinação indireta, imunofluorescência, Reação em Cadeira de Polimerase (PCR) e ELISA. O método vai ser definido de acordo com o tipo de contexto que o indivíduo infectado se insere. É importante ressaltar que as manifestações clínicas não são o bastante para o diagnóstico visto que não são específicas e na maioria dos casos ocorre a forma assintomática, a partir disso um correto e rápido diagnóstico laboratorial do CMV principalmente é importante para conduzir o caso da melhor forma (BROWN; ABERNATHY, 1998 apud. GUERRA, 2010; ALBANNA et al., 2013).

Sabe-se do uso do teste ELISA para esse tipo de infecção visto que a sensibilidade do CMV para IgM via exame ELISA em relação a hemaglutinação indireta foi de 63.2%

e a especificidade foi de 85%. Porém, se tratando de infecção congênita, a técnica PCR (Reação em Cadeia de Polimerase) é a técnica mais indicada pois é a mais sensível quando comparada com a técnica de detecção de IgM por ELISA (ALBANNA et al., 2013).

3.3.1. ELISA

É um teste de diagnóstico simples além disso é uma técnica bastante sensível. Este tipo de teste consiste na leitura do espectro de cor oriundo da reação do antígeno com o anticorpo e com o conjugado com peroxidase. A variação de cores que é gerada por essa reação da peroxidase pode variar tons de amarelo. Desta forma, quanto maior for o grau de anticorpos que estiverem presentes na amostra sorológica, mais intensa será a cor gerada. Quanto as suas desvantagens, por se bastante sensível, deve-se destacar o fato de poder ocorrer pequenas variações de pipetagem e tempo de incubação os quais podem gerar resultados alterados (FONSECA, 2013).

3.3.2. Imunofluorescência

É um teste indireto e testes indiretos são indicados para verificar anticorpos no soro do paciente. Realiza-se inicialmente empregando o antígeno no esfregaço que será incubado juntamente com o soro do indivíduo, suspeito de conter anticorpos para o antígeno avaliado. Logo após é feita uma lavagem no soro com o objetivo de deixar apenas os anticorpos específicos ligados ao antígeno onde serão visualizados por meio da incubação do esfregaço em antiglobulina marcada com isotiocianato de fluoresceína (FITC), que é o corante fluorescente. Assim pode-se determinar a quantidade de anticorpos no soro testado realizando diluições crescentes do mesmo em preparações diferentes de antígenos. É importante destacar sua desvantagem que é possuir baixa especificidade e sensibilidade (não possuem metodologias eficazes para a detecção da interação antígeno/anticorpo) (TIZARD, 2009 apud. PORFIRIO-PASSOS et al., 2012).

3.3.3. PCR (Reação em Cadeia de Polimerase)

Este se trata de um teste cujo procedimento é definido como rápido quando comparado com outros, apresentando alta sensibilidade e especificidade e possui baixo custo e para tal pode ser utilizada pouca quantidade do DNA ou RNA de interesse. Seus protocolos envolvem o uso de enzimas como a DNA polimerase a qual é responsável por adicionar desoxirribonucleotídeos no momento da replicação como por exemplo, além de outros reagentes. Este tipo de reação utiliza termociclador o qual realiza ciclos em diferentes temperaturas que irão atuar no processo de replicação *in vitro* (STEPHENS *et al.*, 2009 apud. PORFÍRIO-PASSOS *et al.*, 2012).

Mesmo sendo considerado um teste rápido, possui a desvantagem de ocasionar falsos-positivos devido sua alta sensibilidade, estando como exemplos dos principais problemas os falsos-positivos resultantes da contaminação no momento da realização do teste bem como podem aparecer falsos-negativos oriundos da presença de inibidores na amostra (THE *et al.*, 1992, PIIPARINEN *et al.*, 2004 apud. SAMPAIO, 2012).

3.3.4. Hemaglutinação indireta

Este teste tem como princípio utilizar eritrócitos humanos associados aos métodos atuais de preparação antigênica. É uma reação simples, sensível e rápida que ocorre com a finalidade de detectar anticorpos específicos no soro de pacientes infectados. Consiste na aglutinação de hemácias de carneiro recobertas com antígenos citoplasmáticos na presença do soro que possivelmente contenha anticorpos para o agente que se deseja encontrar. Havendo anticorpos, estes formarão ligações entre as hemácias, interagindo com os antígenos em sua superfície, o que pode ser observado visualmente a formação de um manto nas placas de titulação. É um teste que tem sido amplamente utilizado em situações de rotina visto que possui baixo custo, nitidez dos resultados e simplicidade de execução. Porém existem também desvantagens, pois devido ao mal armazenamento das hemácias, pode-se obter resultados falso-negativos (FUCHS *et al.*, 1980 apud. ALMEIDA; SANTILIANO, 2012).

3.3.5. Diagnóstico da Infecção Materna

Somente o diagnóstico clínico não é suficiente para o reconhecimento da infecção materna visto que este não determina a confiabilidade total pelo aparecimento de sintomas inespecíficos. Dessa forma o diagnóstico laboratorial é considerado o método decisivo de detecção da infecção materna por CMV. Todavia é conhecido que o exame pré-natal de rotina para Citomegalovírus por meio da soroconversão materna é terminado apenas ocasionalmente. Assim para o rastreio de gestantes a detecção do anticorpo IgM específico é o método mais apropriado, o que deve ser seguido por teste de avidéz (afinidade do anticorpo pelo antígeno) de IgG que é usado para a diferenciar a infecção primária e recorrente quando as sorologias são positivas IgM e IgG através da avaliação da capacidade de ligação dos anticorpos as imunoglobulinas G. Assim a avidéz é diretamente proporcional ao tempo de infecção. A baixa presença de avidéz geralmente <30% assinala uma infecção recente (<3 meses) e a alta avidéz (> 50%) caracterizando uma infecção antiga. (GERNA; REVELLO, 2002, apud. GUERRA, 2010; YINON et al., 2010).

3.3.6. *Diagnóstico da Infecção Fetal*

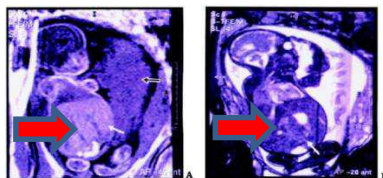
Este tipo de diagnóstico pode ser realizado a partir da amniocentese, método considerado padrão para o diagnóstico pré-natal por possuir alta sensibilidade e especificidade. É obtido em líquido amniótico a partir da técnica de PCR a fim de avaliar a presença do ácido nucléico do vírus. Outra técnica utilizada neste tipo de diagnóstico é a ultrassonografia que permite identificar malformações no feto, entretanto não é capaz de determinar a etiologia destas mesmas assim possui a vantagem de não ser uma técnica invasiva, mas possui uma sensibilidade bem reduzida (LAZZAROTTO et al., 2011; BONALUMI et al., 2011).

Todavia não se pode duvidar do papel da Ressonância Nuclear Magnética como mais uma ferramenta para acompanhamento da infecção por CMV (BENOIST et al., 2008a, GUERRA et al., 2008, BENOIST et al., 2008b apud. OLIVEIRA et al., 2011).

Benoist et al.(2008b) apud. Oliveira et al. (2011) estudaram os subsídios da ultrassonografia e da Ressonância Nuclear Magnética (Figura 5) quanto o seu papel no diagnóstico de anormalidades cerebrais em fetos infectados pelo Citomegalovírus e concluíram que as duas técnicas devem ser apenas complementares pelo fato de

observarem que a inclusão da RNM à ultrassonografia aumenta o valor positivo no diagnóstico dessas anomalias.

Figura 5– Ressonância magnética no plano longitudinal do feto apresentando aumento do volume abdominal devido a hepatoesplenomegalia(A e B) e placentomegalia (A).



Fonte: AZEVEDO et al. (2005).

3.3.7. Diagnóstico da Infecção em Recém- Nascidos

Para definir uma infecção de CMV em recém-nascidos é necessário detectar anticorpos anti- CMV IgG que são refletidos dos anticorpos oriundos da mãe. É importante destacar que a detecção do IgM poderá vir a ser um falso positivo, uma vez que este pode ser oriundo da uma infecção cruzada com outros herpesvírus e quando negativo não se elimina a infecção ativa. Nas primeiras três semanas de vida do RN, o vírus é diagnosticado através do exame de maior sensibilidade e especificidade que é a cultura do vírus na urina positiva geralmente realizada em laboratório de virologia de referência (EHLINGER et al., 2011).

3.4. Tratamento

Nos últimos anos o tratamento das infecções por Citomegalovírus conheceu um desenvolvimento importante. O tratamento sistêmico se baseia na administração de drogas antivirais e para isso estão disponíveis atualmente quatro tipos de drogas: o Valaciclovir que é usado para profilaxia e o Ganciclovir, o Foscarnet, Cidofovir e Valganciclovir estes últimos utilizados para o tratamento da infecção. Sendo que durante a gravidez este é feito a partir de medicamentos como Aciclovir e seu derivado o Valaciclovir, cujos estudos sobre segurança na mulher grávida foram realizados na infecção genital por herpes simplex vírus (HSV) (BENOIST et al., 2008; COONROD et al., 2008).

O Valganciclovir é um pró-fármaco do Ganciclovir que possui uma disponibilidade oral de 60%. Este fármaco pode ser uma alternativa para o tratamento das infecções perinatais a fim de facilitar o seu tratamento no ambulatório bem como, diminuindo o risco de infecções nosocomiais (MÜLLER et al., 2008).

O uso em longo prazo dessas drogas virostáticas é bastante limitado pelo fato destas moléculas terem como alvo as fosfotransferases virais (Ganciclovir) e/ou DNA polimerase viral (Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir) e dessa forma possuem alta toxicidade, pouca disponibilidade oral e não permitem eliminar o vírus do organismo. Quanto a toxicidade estas podem causar mielossupressão, neutropenia, trombocitopenia, insuficiência renal e hepática, coma, convulsão e distúrbios hidroeletrólíticos (JUNQUEIRA et al., 2008; TAVARES et al., 2011).

O uso dessas drogas por pacientes pós-transplantados tem um resultado benéfico pois os mesmos conseguem reduzir consideravelmente a infecção por CMV, tanto para transplantes de medula bem como órgãos sólidos (BRITT, 2005).

O tratamento tópico da retinite, consequência deste tipo de infecção, segundo Britt (2005) inclui o uso de Cidofovir por meio da infecção intraocular da mesma e oligonucleotídeos antisense, ficando estas, formas de tratamento bastante aceitas e sem toxicidade sistêmica.

Nigro (2009) destaca a imunoglobulina como outro tipo de opção terapêutica e ainda avaliaram a eficácia da imunoglobulina intravenosa em infecções de recém nascidos por CMV usando duas linhas de estudo: redução da transmissão vertical e em caso de infecção do feto observar a potência do tratamento para recém –nascidos sintomáticos. Sendo assim, observou que 16% das mulheres tratadas deram nascimento a um recém – nascido infectado e 40% das não tratadas com imunoglobulina ($p=0,02$). Concluindo assim um resultado próspero e ressaltam os papéis dos fatores imunológicos na história da infecção por CMV.

3.4.1. Mecanismos de ação das drogas

- *Aciclovir*: Este é um análogo nucleosídico e acíclico da guanina. A ativação desta droga requer a presença de três cinases dentro da célula a fim de converter o Aciclovir em um derivado trifosfatado que é o composto antiviral atual. Este composto é reconhecido pelo DNA polimerase viral e incorporado no DNA viral. Como essa droga não possui o grupo

3- OH livre, então a cadeia é terminada e a cadeia de DNA incompleta é ligada à DNA polimerase viral e causa sua inibição de forma irreversível o qual é denominado fenômeno inativação suicida. Esta droga possui disponibilidade oral reduzida de 15 a 30%, motivo de terem desenvolvidos fármacos como o Valaciclovir que são mais hidrossolúveis (ELION, 1986, EVANS et al., 1998 apud. BATISTA, 2011).

- *Cidofovir*: Esta droga é um análogo nucleotídeo e acíclico da citosina. Para se tornar ativo passa por duas etapas de fosforilação para se converter no seu metabolito ativo cidofovir-trifosfatado. Inicialmente ocorre a conversão em cidofovir monofosfatado não dependente de uma TK e posteriormente a forma trifosfatada que é feita com a incorporação do trifosfato de desoxicitidina no DNA viral. Neste caso o Cidofovir age como um finalizador da síntese da cadeia de DNA (CLERCQ, 2003, XIONG et al., 1997 apud. BATISTA, 2011).

- *Foscarnet*: Como este é uma droga análoga do pirofosfato, age interferindo com a ligação do difosfato à DNA polimerase viral do CMV (BIRON, 2006 apud. BATISTA, 2011).

- *Ganciclovir*: Sendo um análogo nucleosídico e acíclico da guanina, é fosforilado pela TK e por enzimas celulares. A primeira desta fosforilação é feita convertendo o ganciclovir em ganciclovir monofosfato pela TK e por proteínas codificadas pelo gene UL97, do CMV. O ganciclovir monofosfato é então convertido em difosfato e posteriormente trifosfato que é a forma ativa contra o Citomegalovírus (MOORE et al., 2003, WILHELMUS, 2000, CASTELA et al., 1994 apud. BATISTA, 2011).

- *Valaciclovir*: Esta é uma droga pró-fármaco do aciclovir, que foi desenvolvida com o objetivo de oferecer uma maior disponibilidade oral. Ele age ao ser convertido em aciclovir e inibe a replicação do DNA do vírus (GUIMARÃES et al., 2006 apud. BATISTA, 2011).

- *Valganciclovir*: Este é um pró-fármaco do ganciclovir que age semelhante ao mesmo. Sofre hidrólise após ser absorvido no intestino se converte em ganciclovir agindo pelo mecanismo do mesmo (BROWN et al., 2009 apud. BATISTA, 2011).

3.5. Prevenção e Controle

Se tratando do agente patológico Citomegalovírus, um dos primeiros alvos de prevenção é a infecção da citomegalovirose congênita. Isto se deve principalmente ao fato de que sua epidemiologia e biologia evidenciam passos para que reduzam os riscos de

sua transmissão. Um dos mais simples e importantes métodos de prevenção é a higiene pessoal evitando a forma primária de exposição da mãe ao vírus, destacando-se o hábito de lavar as mãos pelo fato de o vírus ser transmitido pela exposição à saliva ou urina de crianças, visto que esta é a mais notável causa de infecção por CMV entre grávidas, lavar as mãos após a limpeza de secreções, não utilizar os mesmos utensílios que as crianças, evitarem contato na bochecha ou boca de crianças jovens; demais procedimentos de higiene geral (JUNQUEIRA et al., 2008).

Em estudos recentes, Vauloup-Fellouset al.(2008) apud. Junqueira et al. (2008) reportou que um esclarecimento acerca de higiene conduzido durante a gravidez reduz a taxa de soroconversão.

Com o objetivo de diminuir o risco de infecção nos recém – nascidos prematuros e de baixo peso, a administração da imunoglobulina intravenosa (IGIV) é em alguns casos utilizada embora não exista atualmente uma comprovação para recomendar seu uso para prevenção da infecção perinatal. Conforme um estudo sobre este tema conferiu-se uma queda na frequência da infecção perinatal em recém nascidos que apresentavam menos que 28 semanas de vida e que receberam a IGIV e ao fazer comparação com os que não fizeram o uso com nenhuma terapia profilática. Em um outro estudo análogo verificou-se uma pequena percentagem de casos sintomáticos e elevação do número de anticorpos para CMV no grupo que o qual foi administrado a IGIV (CAPRETI et al., 2009).

Não se pode deixar de destacar o grande papel da vacina para CMV como ferramenta de prevenção do vírus. De todos os meios para tentar reduzir a atual situação esta é considerada para muitos como o meio mais promissor. Esta vem comprovando benefício em seu uso em pacientes imunodeprimidos e CMVH- negativos além do mais, demais estudos longitudinais estão em processo, a fim de demonstrar os benefícios do uso da vacina para pessoas imunocompetentes e CMVH- soronegativas bem como a sua influencia no envelhecimento tendo um efeito na melhora na qualidade e na eficácia da resposta imunológica (PAWELEC et al., 2010).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Tipo de pesquisa

Tratou-se de uma pesquisa do tipo exploratória, descritiva e analítica, com abordagem quantitativa, onde os dados foram descritos e sintetizados, fazendo o uso de valores em porcentagem. A pesquisa tomou por base informações registradas em fichas de avaliação de indivíduos com suspeita clínica para o processo infeccioso, que envolveu o vírus Citomegalovírus e que compareceram espontaneamente ao Laboratório de Biologia Molecular (BIOMOL) a partir da indicação do médico, para avaliação laboratorial por técnica de triagem sorológica utilizando o teste ELISA no período de Setembro a Dezembro de 2009.

4.2. Local da pesquisa

Laboratório de Biologia Molecular (BIOMOL) do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), localizado a Rua Carlos Chagas, s/n, bairro São José, Campina Grande/PB, CEP: 58107-670.

O Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) encontra-se situado na Rua Dr. Carlos Chagas, S/N, Bairro São José. Sua fundação foi no ano de 1949. A sua criação se deu com o apoio da Prefeitura Municipal de Campina Grande e do Governo Federal, através do Instituto de Aposentadoria e Pensão dos Servidores do Estado. O mesmo presta atendimento através do Sistema Único de Saúde (SUS) em sua complexidade de ações atendendo os usuários em toda sua totalidade (LIMA, 2012).

Desde o ano de 2002 o HUAC tornou-se órgão suplementar da UFCG, prestando serviços na atenção secundária e terciária. Possui uma média 178 leitos distribuídos nas áreas especializadas em clínica médica, clínica cirúrgica, respiratória, pediatria, infectologia e terapia intensiva adulto, pediátrica e neonatal o qual atende a toda população da cidade de Campina Grande e demais municípios circunvizinhos. Em sua função pedagógica tem a assistência médica hospitalar como alvo, bem como contribui na realização de atividades de ensino, pesquisa e extensão dos alunos nos Cursos de Graduação, Pós- graduação e aperfeiçoamento (PEREIRA, 2013; LISBOA, 2014).

4.3. População e amostra

A amostra foi composta por todos os resultados de exames no referido período, resultante de demanda espontânea de usuários que procuraram o serviço.

4.4. Instrumento de coleta de dados

Utilizou-se uma planilha de excel para notação de dados como sexo, idade, marcador sorológico pesquisado, entre outros.

4.5. Interpretação de resultados

Situação 1: IgG- e IgM- = ausência de imunidade
Orientar a respeito das medidas profiláticas. Não há consenso sobre como proceder. Pode-se repetir a sorologia apenas no último trimestre ou trimestralmente
Situação 2: IgG+ e IgM- = imunidade antiga
Apesar do risco de recorrência de infecção, no momento não se recomenda acompanhamento sorológico
Situação 3: IgG+ e IgM+ = suspeita de infecção aguda ou IgM residual
Realizar teste de avidéz de IgG. Se baixa avidéz, considerar infecção aguda e encaminhar a gestante para propedêutica fetal. Se alta avidéz, a interpretação depende da idade gestacional: < de 20 semanas trata-se de uma infecção antiga com IgM residual; > de 20 semanas a interpretação só será possível se a paciente tiver sorologia prévia.
Situação 4: IgG- e IgM+ = suspeita de infecção aguda ou IgM falso-positivo
Realizar nova sorologia após três semanas. Se se mantiver esse resultado, trata-se de IgM falso-positivo. Caso haja a positividade do IgG e/ou aumento do título de IgM, considerar infecção aguda e encaminhar a gestante para propedêutica fetal.

Fonte: (MUNRO et al., 2005 e KENNESON e CANNON, 2007 apud. CARVALHO et al., 2014)

4.6. Critérios de inclusão

Neste estudo foram incluídos todos os resultados de exames para indivíduos que estiveram no BIOMOL estando estes exames completos para os seguintes parâmetros:

idade, sexo e marcadores sorológicos para Igm e IgG que avaliaram a exposição do Citomegalovírus no período de Setembro a Dezembro do ano de 2009.

4.7. Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa aqueles resultados incompletos, ou seja, que faltaram dados importantes do ponto de vista epidemiológico como idade.

4.8. Riscos

Não existem riscos aparentes, pois não houve contato com paciente ou amostras clínicas. Apenas com registros de exames. Informações pessoais como nomes dos pacientes foram preservados.

4.9. Benefícios

Gerar dados epidemiológicos para academia, hospital e comunidade sobre a situação de importantes viroses presentes em nosso meio, para com isso poder criar estratégias que possam melhor combatê-las.

4.10. Aspectos éticos

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa pelo número de CAAE: 15152313.3.0000.5182.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão, os resultados obtidos mostraram que de um total de 213 pacientes que foram atendidos e realizaram exames para Citomegalovírus no laboratório BIOMOL, em Campina Grande- PB, no período de Setembro a Dezembro do ano de 2009, observou-se 45.53% (97) de positividade para IgM e/ou IgG como observado na tabela 1.

Tabela 1. Prevalência de imunoglobulinas para Citomegalovírus no período de Setembro a Dezembro de 2009

Imunoglobulinas	(Nº)	(%)
IgM +/ IgG -	2	2.06
IgM -/ IgG +	90	92.78
IgM +/ IgG +	5	5.15
Total	97	100

Fonte: Dados do pesquisador (2014).

A resposta positiva para IgG indica a ocorrência de uma infecção antiga, a positividade para IgM indica uma infecção recente (SEED et al., 2009). Assim, na sorologia do CMV são produzidos anticorpos IgM após a infecção inicial. Os anticorpos IgG aparecem ao mesmo tempo, atingindo níveis máximos em dois ou três meses após a infecção, persistindo por toda a vida do indivíduo.

A parti destes resultados podemos observar que a maioria dos indivíduos que realizaram exame para Citomegalovírus apresentou infecção latente. A infecção na sua forma latente é definida por aparecimento de exposição anterior, em geral comprovada pela presença de anticorpos anti – CMV de classe IgG, com a ausência de sintomas clínicos ou alterações laboratoriais, contudo, a infecção ativa é dada pela evidência de replicação do vírus ou pela presença dos anticorpos anti-CMV da classe IgM sem que o paciente desenvolva sintomas (KOTTON et al., 2013).

A partir deste resultado podemos atentar para o que diz Norberto (2008), que altos níveis de IgG e IgM positivos podem significar reativação do HCMV. A

grande maioria dos resultados mostrou que os pacientes em algum momento da vida tiveram contato com o vírus e assim adquiriram o anticorpo IgG de defesa (Tabela 1). Este índice de positividade assemelha-se aos relatos da literatura quando estudos soroepidemiológicos da população em geral, incluindo habitantes de partes isoladas do mundo, mostram que a grande parte da população mundial teve contato com o vírus e seu tropismo para as glândulas salivares e a natural eliminação do mesmo pela saliva parece explicar a grande soropositividade encontrada. (SWEET, 1999 apud. ANDRADE, 2009).

Porto et al. (2005) encontrou que no Brasil a prevalência de anticorpos IgG anti-CMV apenas em gestantes varia de 66.5 a 92.5%. E em países em desenvolvimento é na fase da infância que a imunidade contra o vírus é adquirida. Porém o aleitamento materno e a promiscuidade têm função importante na imunização dessas populações, sendo a transmissão oral e respiratória as que ocorrem especialmente. Também contribuem para o aumento da prevalência da infecção os novos hábitos de vida aplicados pela sociedade, onde grande parcela das mulheres trabalha fora de casa, e isso acaba tendo como consequência o aumento no número de crianças nas creches e escolas em tempo integral.

Pacientes que apresentam apenas anticorpos IgG de defesa, um dia já tiveram contato com o vírus e segundo Criscuoli et al. (2006), estarão susceptíveis a uma reativação do mesmo, pois este possui a particularidade, encontrada também em outras doenças virais, que é a do vírus permanecer agregado ao DNA da célula do hospedeiro, porém sem ocorrer a replicação ativa, estabelecendo uma infecção latente persistente que poderá sofrer reativação no decorrer da vida. Motivo este significativo para que seja necessário o conhecimento da soroprevalência dos casos de CMV na região visando um monitoramento dos pacientes durante sua vida.

A partir disso foi visto também que a taxa de infecção latente na população geral por este tipo de vírus é bastante alta. A prevalência sorológica IgG positiva em pessoas doadoras de sangue saudáveis foi em torno de 40% em países desenvolvidos e 100% em países em desenvolvimento (HERFARTH et al., 2010).

Estudos também destacam pacientes transplantados renais que não apresentam evidência sorológica de exposição anterior ao vírus podem ter primeiro contato com o patógeno no transplante renal do doador que apresentar anticorpos IgG reagentes podendo desenvolver formas mais leves da doença, exceto em situações que contribuam para alta imunossupressão, como por exemplo no

tratamento da rejeição aguda com pulsoterapia com corticosteróides dentre outros, nesses casos tem-se um risco bastante elevado de desenvolvimento do quadro infeccioso (BOECKH, 2011; KEYZER, 2011 apud. FRANCO, 2013).

Uma recente pesquisa realizada mostrou positividade para o CMV (IgG) em 94.7% dos pacientes antes de realizarem transplante. Então relacionaram o valor da investigação sorológica e exames de diagnóstico antes do transplante, com o objetivo de minimizar uma possível reativação da doença depois do emprego de drogas imunossupressoras, em exclusividade nos primeiros 6 meses após o transplante, ou até mesmo a fim de evitar uma primeira infecção (BOIN et al., 2010).

Entretanto ainda que a alta prevalência no país seja para anticorpos IgG anti CMV sobretudo em gestantes, isso ainda é bastante relevante visto que a infecção do feto ou lactente pode ocorrer por transmissão materna na forma primária ou ainda pela reativação que pode ocorrer no momento do parto, como na passagem pelo canal do parto, por meio de secreções vaginais ou mesmo pelo leite materno no pós-parto. É importante assim destacar a importância do conhecimento da infecção no pós- parto, visto que essa transmissão constitui um risco de morbidade nos recém - nascidos pré termos (RNPT) ou muito baixo peso (MBP), pois sabe-se que há reativação viral de uma mãe que já foi infectada com o vírus em algum momento da sua vida, ou seja de mães IgG anti CMV positivas durante a lactação (MARQUES et al., 2013). E foi o que ocorreu em 70-100% de mães nos estudos de Chiavarin et al. (2011) quando o diagnóstico foi realizado por reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR- RT).

5.1. Faixa Etária

A faixa etária infectada mais prevalente foi entre 20-39 anos (Tabela 2) com mais de 60%, dado esse que corrobora o que Gershon et al. (1997) apud. Catalan (2012) apresentam em seu estudo, onde a maioria das pessoas de idade adulta em todo o mundo já foi infectada pelo Citomegalovírus Humano.

Destaca-se o fato de que 18.5% e 25.5% das mulheres que estão em idade fértil respectivamente entre a faixa etária dos 30 a 44 anos encontrarem-se susceptíveis para o vírus CMV tornando um risco maior para infecção congênita (LOPO et al., 2011).

Tabela 2. Distribuição da faixa etária de 97 exames positivos para anticorpo anti CMV, realizados no BIOMOL do Hospital Universitário Alcides Carneiro de Setembro a Dezembro de 2009, Campina Grande, Estado da Paraíba, Brasil.

Faixa etária	Frequência Absoluta (N°)	Frequência Relativa (%)
1 - 9 anos	10	10.3
10- 19 anos	13	13.4
20-29 anos	37	38.1
30- 39 anos	23	23.7
40- 49 anos	8	8.24
>50 anos	6	6.19
Total	97	100

Fonte: Dados do pesquisador (2014).

Outros trabalhos trazem informações diferentes das citadas anteriormente.

Peres (2009) tratando da soroprevalência, também encontrou resultados semelhantes quando diz que a sorologia positiva no período da puberdade ocorre entre 40 e 80% das crianças, com um aumento para 70 a 90% na idade adulta, sendo que a liberação do vírus através do cérvix uterino é comum na gravidez e pode variar de 1 a 2% no primeiro trimestre, 5 a 10% no segundo e 10 a 15% no terceiro trimestre, o que torna mais significativo o estudo sobre o diagnóstico preventivo em idade gestacional, visto que a infecção primária pelo Citomegalovírus pode ocorrer tanto no período pré – natal como no perinatal ou pós- natal.

Ainda Suassuna et al. (1995) apud. Carmo (2013) pesquisou a prevalência da sorologia para CMVH no Rio de Janeiro em pacientes hospitalizados e encontraram positividade elevada variando de 77% em pacientes adolescentes.

Quanto as condições socioeconômicas e faixa etária mais acometida pelo CMV,

em populações com condições socioeconômicas baixas, a maior parcela das crianças até a puberdade já experimentaram a infecção primária de CMV. Sendo que nos países com alto nível socioeconômico, encontram-se contaminados cerca de 40% dos adolescentes, havendo depois um aumento da soropositividade em torno de 1% por ano depois da fase da adolescência. Desta forma, verifica-se que na maioria das vezes nos grupos socioeconômicos de baixas condições, existe uma soroprevalência mais alta e a primoinfecção ocorre mais cedo (GRIFFITHS, 2009).

Almeida et al. (2001), em São Paulo usou soros adquiridos de pessoas saudáveis de grupos de idade diversas e testou para anticorpos anti CMV. O estudo mostrou que em crianças com idade de 0 a 4 anos a soroprevalência foi de 60%, com um aumento lento após atingirem os 15 anos de idade e cerca de 80% foi de positividade para o grupo de idade entre 51 e 60 anos.

Está demonstrado que além da idade e classes sociais a soroprevalência aumenta também com as etnias que têm sido associadas com a variação da soroprevalência (LUCK; SHARLAND, 2009).

5.2. Sexo

De acordo com os resultados da soroprevalência para o sexo, dos casos positivos no ano de 2009, prevaleceu o gênero feminino com (79) 81.44%, nos resultados exames, englobando tanto as infecções primárias quanto as prévias.

Em um trabalho de Manchón et al. (2001) a soroprevalência frente a CMV resultou significativamente maior nas pessoas do sexo feminino (66,7%, IC95% 63,7-69,5) quando comparado com as do sexo masculino (58,4%, IC95% 55,2-61,5) ($p < 0,001$).

Em contraste com o que foi visto nos resultados da nossa análise de sexo, Sampaio (2012) de 32 pacientes inclusos em seu trabalho a idade mediana foi de 47 anos, sendo a maior parcela estudada do sexo masculino, representando 62.5% da população.

A grande parcela de mulheres com resultados positivos em nosso estudo apresenta grande valor no âmbito do rastreamento da infecção congênita, pois, como traz a literatura, esta indica a transmissão vertical da mãe para o feto durante a gravidez. As infecções primárias ocorrem em média entre 1 a 4% das mulheres grávidas soronegativas e assim induzem a infecção do feto em 40 a 50% destas mesmas gestações. Sendo que quando o vírus é reativado pode ocorrer a infecção do feto em cerca de 1% das mulheres

grávidas soropositivas. No geral, a infecção primária é o motivo do aparecimento de maiores danos ao feto quando comparada com a reativação, principalmente se ela ocorrer na primeira metade da gestação. Destaca-se o caso ainda de que a comparecimento de anticorpos da mãe no feto não lhe deixa protegido contra a infecção congênita. Diante de tudo isso, ainda não está elucidado o fato de o vírus cruzar a barreira da placenta no interior de leucócitos ou livre no plasma. Além disso, se conhece que outra forma de o vírus se disseminar é infectando os tecidos placentários e as células amnióticas (CANNON et al., 2005).

Ao analisarmos o resultado deste trabalho, a maioria das mulheres que apresentavam exames positivos para CMV, possuíam anticorpos IgG o que caracteriza uma imunoglobulina de defesa, ou seja a maioria dessas mulheres já haviam entrado em contato com o vírus muito tempo antes de realizarem o exame e assim, poderiam estar ou sofrer reativação do vírus a qualquer momento da sua vida.

Porém, ainda se tratando da infecção congênita, assunto bastante abordado em trabalhos, encontra-se descrito em várias publicações que completam as informações dos nossos resultados, que atenua a possibilidade de ocorrer infecções congênitas em mulheres gestantes que apresentam esta prévia imunidade para o Citomegalovírus, apresentando somente valores próximos a 1.4% de transmissão. E comparando com a infecção primária nos casos em que ocorre a transmissão do feto, o agravamento seria igualmente menor (KENNESON; CANNON, 2007 apud. REIS, 2011).

Em Portugal, de acordo com uma pesquisa realizada em 2143 pacientes de ambos os sexos e de idades diferentes, de todos os seus 18 distritos, viu-se que o país possui aproximadamente 77% infectados estando distribuídos de forma uniforme em toda a região. E destes, na população masculina 72.3% apresentaram como soropositivos, enquanto que na população do sexo feminino cerca de 80.2%, o que se explica devido a mulher ter um maior contato com crianças (LOPO et al., 2011).

Em um estudo em um hospital em Santiago utilizando uma amostra de 583 mulheres em trabalho de parto, obtiveram 552 (95%) casos positivos para IgG anti CMV (MASAMI et al., 2009).

O fator de risco de maior importância para as gestantes é a prolongada exposição a crianças, por exemplo, uma criança com menos que 2 anos sendo esta infectada pode excretar o vírus na saliva e/ou urina durante um período de aproximadamente 24 meses, assim as mulheres susceptíveis a este tipo de contato, apresentam um risco aumentado de

contrair a infecção (ADLER et al., 2007 apud. FONSECA-BECERRA; RIVERA-TOVAR, 2012).

6. CONCLUSÃO

Verificamos a presença das imunoglobulinas G e M anti-CMV através do teste sorológico tipo ELISA nos pacientes estudados e encontramos que dentre os 97 casos positivos encontrados, a infecção latente (IgM - /IgG +) foi bastante prevalente (92.78%) no ano de 2009, no grupo estudado de pacientes que realizaram exames para CMV.

A infecção por Citomegalovírus apresentou alta incidência em mulheres jovens (20-39 anos).

Torna-se de grande valor a Assistência Básica nessa população e populações vizinhas bem como a permanência da inclusão da pesquisa para anticorpos para o vírus durante o pré- natal o que poderá diminuir os riscos de transmissão congênita.

Na região do Estado da Paraíba não se realiza a pesquisa de anticorpos para CMV em doadores de sangue o que torna este um motivo de se conhecer o perfil de infecção da população para trabalho de prevenção.

Além disso, não há um tratamento ou profilaxia exclusiva para mulheres grávidas, assim, conhecer o perfil da sorologia geral, bem como da materna, permitirá uma adequada orientação e conseqüente redução dos riscos da doença como, por exemplo, a infecção congênita.

Como fator limitante do estudo, pode-se apontar que o sistema de registro dos dados do BIOMOL não trazia algumas informações como mês do ano, idade, endereço do paciente, entre outros, ou estavam incompletos nas fichas de resultados, o que levou a exclusão da maioria dos dados coletados, muitas vezes dados de anos recentes e utilizados na avaliação apenas aqueles completos.

Contudo, este se trata de um assunto novo e vários estudos ainda serão imprescindíveis para a elucidação da prevenção e intervenção terapêutica nesse processo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER et al., 2007 apud FONSECA-BECERRA, C. E., RIVERA-TOVAR, G. M. Infección congénita por citomegalovirus: presentación de tres casos y revisión de la literatura. **Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología**. Colombia, v. 63, p. 168-174, abril-junio, 2012.

ALBANNA, E. A. E., EL-LATIF, R.S.A., SHARAF, H.A. GOHAR, M.K., IBRAHIN, B.M. Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in High Risk Neonates. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**. v.5, n.1, p. e 2013049, 2013.

ALMEIDA, L.N.B., AZEVEDO, R.S., AMAKU, M., MASSAD, E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. **Revista Saúde Pública**. v. 35, n.2, p. 124-129, 2001.

BERENBERG, et al., 1970 apud MIURA, C. S. MIURA, E., MONBACH, A. B., CHESKY, M. Prevalência de infecção congênita por citomegalovírus em recém-nascidos de uma unidade de tratamento intensivo de um hospital público. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v.82, n.1, p.46-50, 2006.

BENOIST et al., 2008a, GUERRA et al., 2008, BENOIST et al., 2008b apud. OLIVEIRA, F. L., BRAGA, A., CAPUTO, A., REZENDE-FILHO, J.F., MONTENEGRO, C.A.B. Infecção pelo citomegalovírus na gestação: uma visão atual. **Revista Femina**, Rio de Janeiro, RJ, v.39, n.11, p. 515- 519, Nov. 2011.

BENOIST et al., 2008b apud. OLIVEIRA, F. L., BRAGA, A., CAPUTO, A., REZENDE-FILHO, J.F., MONTENEGRO, C.A.B. Infecção pelo citomegalovírus na gestação: uma visão atual. **Revista Femina**, Rio de Janeiro, RJ, v.39, n.11, p. 515- 519, Nov. 2011.

BENOIST, G., SALOMON, L.J., JACQUEMARD, F., DAFFOS, F., VILLE, Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. **Journal International of Obstetrics & Gynaecology**.v.115, n.7, p.823-9, 2008.

BIRON, 2006 apud. BATISTA, J. C. R. **Mecanismos de ação de substâncias antivirais**. 2011. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

BOECKH, 2011; KEYZER, 2011 apud. FRANCO, R.F. **Avaliação de métodos diagnósticos para infecção ativa por citomegalovírus em pacientes transplantados renais**. 2013. 44f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2013.

BOSCH, W. et al. Association of cytomegalovirus infection and disease with death and graft loss after liver transplant in high-risk recipients. **American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons**, v. 11, n. 10, p. 2181-9, out. 2011.

BOIN, I.D., BOTEON, Y.L., STUCCHI, R.S., PEREIRA, M.I., PORTUGAL, T.C., UDO, E.Y. Serological profile of pretransplantation liver patients. **Journal Transplantation Proceedings**. v. 42, p.491–3, 2010.

BONALUMI, S., et al., Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. **Journal of Prenatal Medicine**. v. 5, n.1, p.1-8, 2011.

BRITT, W.J. Infecções associadas ao citomegalovírus humano. In: Goldman L, Ausiello D (Ed.). Cecil: Tratado de Medicina Interna. 22.ed. Rio de Janeiro: **Journal Elsevier**, v.2,. p.2328-31, 2005.

BRITT, W.J., 2005, HIRSH, M.S., 2005 apud CALDEIRA, M. H. **Infecção ativa por citomegalovírus em idosos com critérios de fragilidade**. 2009. 105 f. Dissertação (Mestrado em Gerontologia) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.

BROWN et al., 2009 apud. BATISTA, J. C. R. **Mecanismos de ação de substâncias antivirais**. 2011. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

BROW e ABERNATHY, 1998 apud GUERRA, A.B. **Estudo epidemiológico de agentes virais (hiv, htlv, vhb, e cmv) identificados em adolescentes grávidas**

atendidas em um centro de referência do Sistema Único de Saúde de Belém, Pará. 2010. 132f. Tese (Doutorado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) – Universidade Federal do Pará, Belém, PA, 2010.

BRYANT et al. 2002 apud. OLIVEIRA, F. L., BRAGA, A., CAPUTO, A., REZENDE-FILHO, J.F., MONTENEGRO, C.A.B. Infecção pelo citomegalovírus na gestação: uma visão atual. **Revista Femina**, Rio de Janeiro, RJ, v.39, n.11, p. 515- 519, Nov. 2011.

CAMPOS, A. R. S. G. **Transmissão do vírus citomegálico através do aleitamento materno em prematuros.** 2012. 99f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) – Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Portugal, 2012.

CANNON, M.J., DAVIS, K.F. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. **BMC Public Health**.v. 5, p. 70, 2005.

CANNON, M. J., SCHMID, D. S., HYDE, T. B. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. **Reviews Medical Virology**. v. 20, n. 4, p. 202-13, 2010.

CAPRETTI, M. G., M. LANARI, T. LAZZAROTTO, L. GABRIELLI, S. PIGNATELLI, L. CORVAGLIA et al. Very Low Birth Weight Infants Born to Cytomegalovirus - seropositive Mothers Fed with Their Mother's Milk: a prospective study. **Journal of Pediatrics**. v.154, p. 842-848, 2009.

CARMO, A. M. **Avaliação da infecção pelo citomegalovírus em pacientes com doença inflamatória intestinal.** 2013. 64f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2013.

CATALAN, D. T. **Infecções herpéticas em pacientes oncológicos pediátricos com episódios de febre.** 2012. 104f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2012.

CHIAVARINI, M., BRAGETTI, P., SENSINI, A., CENCI, E., CASTRONARI, R., ROSSI, M.J., et al. Breastfeeding and transmission of cytomegalovirus to preterm in-

fants. Case report and kinetic of CMV-DNA in breast milk. **Italian Journal of Pediatrics**[Internet]. 2011 Jan; [consultado em 3 Set 2014]; 37:6. Disponível em: <http://www.ijponline.net/content/pdf/1824-7288-37-6.pdf>

CLERCQ, 2003, XIONG et al.,1997 apud. BATISTA, J. C. R. **Mecanismos de ação de substâncias antivirais**. 2011. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

COONROD, D.V., JACK, B.W., STUBBLEFIELD, P.G. et al. The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. v.199(6 Suppl 2):S296-309, 2008.

COLL, O., BENOIST, G., VILLE, Y., WEISMAN, L.E., BOTET. F., ANCESCHI, M.M., et al. Perinatal infections working group. Guidelines on CMV congenital infection. **Journal of Perinatal Medicine**. v.37, n.5, p. 433-45, 2009.

COURA, 2008; CHEE et al., 1990, COUTO et al., 2003 apud OLIVEIRA, F. L., BRAGA, A., CAPUTO, A., REZENDE-FILHO, J.F., MONTENEGRO, C.A.B. Infecção pelo citomegalovírus na gestação: uma visão atual. **Revista Femina**, Rio de Janeiro, RJ, v.39, n.11, p. 515- 519, Nov. 2011.

CRAIG et al., 1957, KENNESON e CANNON, 2007, NADAL et al., 2010 apud MILAN, A. **Correlação do citomegalovírus e do herpesvírus humano 8 nas infecções bacterianas em pacientes submetidos à transplante de fígado**. 2013.150f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2013.

CRAIG et al., 1957, KENNESON e CANNON, 2007, NADAL et al., 2010 apud OLIVEIRA, F. L., BRAGA, A., CAPUTO, A., REZENDE-FILHO, J.F., MONTENEGRO, C.A.B. Infecção pelo citomegalovírus na gestação: uma visão atual. **Revista Femina**, Rio de Janeiro, RJ, v.39, n.11, p. 515- 519, Nov. 2011.

CRAWFORD, D.H. Biology and disease associations of Epstein- barr vírus. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. **Biological Sciences**. v.356, n.1408, p.461-73, 2001.

CRISCUOLI, V. RIZUTO, M.R., COTTONE, M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link? **Journal World Gastroenterol.** v.12, n.30, p. 4813-8, 2006.

EHLINGER, E.P., WEBSTER, E.M., KANG, H.H., CANGIALOSE, A., SIMMONS, A.C., BARBAS, K.H., et al. Maternal cytomegalovirus-specific immune responses and symptomatic postnatal cytomegalovirus transmission in very low-birth-weight preterm infants; **Journal of Infectious Diseases.** v. 204, p.1672-82, 2011.

ELION, 1986, EVANS et al., 1998 apud. BATISTA, J. C. R. **Mecanismos de ação de substâncias antivirais.** 2011. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

FICA, A. Síndrome de mononucleosis infecciosa en pacientes adoles-centes y adultos. **Revista Chilena de Infectologia,** v.20, n.4, p. 235- 42, 2003.

FLINT et al.,2000; VAN REGENMORTEL, 2005 apud LIMA, T.G. **Produção e avaliação de anticorpos policlonais para vírus bovinos.** 2013. 51f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal do Pampa, Uruguai, 2013.

FONSECA, G. S. F. **Avaliação do desempenho de diferentes métodos no diagnóstico laboratorial da leishmaniose visceral humana.** 2013. 64f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2013.

FOWLER et al., 1992; BOPPANA et al., 2001; KERN et al., 2002; SYLWESTER et al., 2005; MOCARSKI; SHENK; PASS, 2007 apud CUNHA, A. G. **Utilização da antigenemia quantitativa para o diagnóstico da citomegalovirose em pacientes submetidos a transplante de fígado.** 2013. 64f. Dissertação (Mestrado em Imunologia)- Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, 2013.

FUCHS et al., 1980 apud. ALMEIDA, B. R., SANTILIANO, F. C. Levantamento dos métodos de diagnóstico para a doença de chagas. **Revista Enciclopédia Biosfera,** Goiânia, v.8, n. 14, p. 1586-1603, 2012.

GERNA e REVELLO, 2002, apud. GUERRA, A.B. **Estudo epidemiológico de agentes virais (hiv, htlv, vhb, e cmv) identificados em adolescentes grávidas**

atendidas em um centro de referência do Sistema Único de Saúde de Belém, Pará. 2010. 132f. Tese (Doutorado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) – Universidade Federal do Pará, Belém, PA, 2010.

GERSON, et al., 1997 apud CATALAN, D. T. **Infecções herpéticas em pacientes oncológicos pediátricos com episódios de febre.** 2012. 104f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2012.

GRIFFITHS e WALTER, 2005, HARVEY e DENNIS, 2008 apud MATOS, S. B., MAYER, R., LIMA, F. W. M. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. **Revista Saúde. Com.** Salvador, v.7, n.11, p.44- 57, 2011.

GRIFFITHS, P. D. 2009. Cytomegalovirus, p.161-198. *In* Arie Zuckerman, Jangu Banatvala, Barry Schoub, Paul Griffiths, Philip Mortimer (ed.), **Principles and Practice of Clinical Virology**, 6^a ed., Wiley-Blackwell, Oxford.

GUIMARÃES et al., 2006 apud. BATISTA, J. C. R. **Mecanismos de ação de substâncias antivirais.** 2011. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

HARVEY e DENNIS, 2008 apud MATOS, S. B., MAYER, R., LIMA, F. W. M. Citomegalovírus: uma revisão da patogenia, epidemiologia e diagnóstico da infecção. **Revista Saúde. Com.** Salvador, v.7, n.11, p.44- 57, 2011.

HERFARTH, H.H., LONG, M. D., RUBINAS, T.C., SANDRIDGE, M., MILLER, M.B. Evaluation of a non-invasive method to detect cytomegalovirus (CMV)- DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease (IBD): a pilot study. **Journal Digestive Diseases Sciences.** v.55, n.4, p.1053-8, 2010.

HO M. The history of cytomegalovirus and its diseases. **Journal Medical Microbiology and Immunology.** v. 197, p. 65–73, 2008.

HO, 1990 apud KALLAS, S. L. **Diagnóstico da infecção congênita por citomegalovírus pela reação em cadeia da polimerase na unidade de internação**

neonatal do caism- Unicamp. 2008. 71 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2008.

JOHNSON e HILL, 1998; FISHMAN, 2013 apud.SILVA, 2013 apud SILVA, A. C. G. **Avaliação da cinética viral do herpesvírus humano 6 e citomegalovírus por PCR em tempo real e das complicações clínicas relacionadas ocorridas após o transplante de fígado.** 2013. 136f. Tese (Doutorado em Ciências)- Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2013.

JUNQUEIRA, J. J. M.; SANCHO, T. M., SANTOS, V. A. Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. **Revista News Lab**, São Paulo, SP, ed.86, p. 88-104, 2008.

KENNEDY, M.; GREENACRE, C.B. General concepts of virology. **Veterinary Clinics Exotic Animal Practice**, v. 8, n. 1, p. 1–6, 2005.

KENNESON, A., CANNON, M.J. apud REIS, M. A. M. F., **Prevalência de infecção por citomegalovírus numa população obstétrica.** 2011. 60 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) – Universidade de Aveiro. Aveiro, 2011.

KIM, J.M., SUNG-JOO, K., JAE-WON. J., CHOON, H.D.K., SANGHYUN, S., MILLJAE, S., et al. Is Cytomegalovirus Infection Dangerous in Cytomegalovirus-Seropositive Recipients After Liver Transplantation? **Liver Transplantation**. v.17, p. 446-55, 2011.

KIM, J.E., OH, S.H., KIM, K.M., CHOI, B.H., KIM, D.Y., CHO, H.R. et al. Infections after living donor liver transplantation in children. **Journal of Korean Medical Science**.v.25, n.4, p.527-31, 2010.

KOTTON, C.N., KUMAR, D., CALIENDO, A.M., ASBERG, A., CHOU, S., et al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. **Transplantation**. v. 96, p. 333-360, 2013.

KUTE, V.B., VANIKAR, A.V., SHAH, P.R., GUMBER, M.R., PATEL, H.V., GODARA, S.M. et al. Post-renal transplant cytomegalovirus infection: study of risk factors. **Journal Transplantation Proceedings**.v. 44, n.3, p. 706-9, 2012.

LANDOLFO et al., 2003 apud GUERRA A. B. **Estudo epidemiológico de agentes virais (hiv, htlv, vhb, e cmv) identificados em adolescentes grávidas atendidas em um centro de referência do sistema único de saúde de Belém, Pará**. 2010. 132f. Tese (Doutorado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) – Universidade Federal do Pará, Belém, PA, 2010.

LAZZAROTTO, T., et al., Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. **Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**. v. 17, n.9, p.1285-93, 2011.

LEVINSON, 2000; BRESNAHAN e SHENK, 2000; SANTOS e LAZETTI, 2000 apud SAMPAIO, A. M. **Padronização e implantação da técnica de antigenemia para monitorização da infecção pelo HHV-6 e HHV-7 e avaliação da co-infecção com HCMV no pós transplante hepático**. 2012. 193f. Tese (Doutorado em Ciências)- Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2012.

LIMA, G. B. **Proposta de gerenciamento das portarias para melhoria no fluxo e acesso às enfermarias**. Programa de desenvolvimento de talentos. Curso de gestão hospitalar. UFCG. HUAC. Campina Grande – PB, 2011.

LISBOA, M. N. **A contribuição profissional do serviço social no Hospital Universitário Alcides Carneiro no direito à saúde**. 2014. 55f. Monografia (Obtenção do título de bacharel em Serviço Social) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba, 2014.

LJUNGMAN P, HAKKI M, BOECKH M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. **Journal Hematology Oncology Clinics of North America**. v. 25, p.151-69, 2011.

LUCK, S., SHARLAND, M., Congenital cytomegalovirus: new progress in an old disease. **Paediatrics and Child Health**. v.19, n.4, p. 178-184, 2009.

LOPO, S., et al., Seroprevalence to cytomegalovirus in the Portuguese population, 2002-2003. **Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.** v.16, n. 25, p.309-315, 2011.

MACLACHLAN, N.; DUBOVI, E.J. Fenner's veterinary virology. 4. ed. London: **Academic Press**, 2011, 534 p.

MACSWEEN, K.F., CRAWFORD, D. H. Epstein- Barr vírus- recente advances. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v.3, n.3, p. 131- 40, 2003.

MALM e ENGMAN, 2007; SATO et al., 2007; COONROD et al., 2008; NIGRO, 2009 apud TAVARES, M. V., DOMINGUES, A. P., TAVARES, M., MALHEIRO, E. , TAVARES, F., MOURA, P. Citomegalovírus existe lugar para o rastreio durante a gravidez. **Revista Acta Médica Portuguesa.** Coimbra, Portugal, v. 24, p. 1003-1008, 2011.

MANCHÓN, F. O.; MORENO, J. C. S., LÓPEZ, R. C., FERNANDÉZ, R. R., REGA, P. L., AMO, I. P. Seroepidemiología frente a citomegalovirus en la comunidad de Madrid. **Revista Española de Salud Pública.** Madrid, v.75, n.01, p.55- 62, 2001.

MARQUES, M. VERA, J., TOMÉ, T. Transmissão do citomegalovirus no leite materno nos recém-nascidos pré termos ou muito baixo peso. **Revista Clínica do Hospital Pedro Doutor Fernando Fonseca.** Lisboa, Portugal, v.2, p.15-18, 2013.

MARTIN, M.M., DANZIGER-ISAKOV, L.A. Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation. **Pediatric Transplantation.**v.15, p.229-36, 2011.

MASAMI, Y.C., PRISCILA, P.D., JAN, W.S., RUSSEL, B., FERNANDO, L.P., ALVARO, I.F., JORGE, C.T., JOSÉ, N.P., LORETTO, V.M., ENRIQUE, P.W. Alta prevalência de IgG anti citomegalovirus em 583 embarazos: Hospital Padre Urtado. **Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.**v.74, n.2, p.102-106, 2009.

MILAN, A. **Correlação do citomegalovirus e do herpesvirus humano 8 nas infecções bacterianas em pacientes submetidos à transplante de fígado.** 2013. 150f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2013.

MIURA, C. S. MIURA, E., MONBACH, A. B., CHESKY, M. Prevalência de infecção congênita por citomegalovírus em recém-nascidos de uma unidade de tratamento intensivo de um hospital público. **Jornal de Pediatria.** Rio de Janeiro, v.82, n.1, p.46-50, 2006.

MOORE et al.,2003, WILHELMUS, 2000, CASTELA et al., 1994 apud. BATISTA, J. C. R. **Mecanismos de ação de substâncias antivirais.** 2011. 81f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2011.

MÜLLER, A., A. M. EIS-HÜBINGER, G. BRANDHORST, A. HEEP, P. BARTMANN, A. R. FRANZ. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant Valganciclovir for congenital CMV infection. **Journal of Perinatology.** v.28, p.74-76, 2008.

MUSSI-PINHATA, 1999 apud JUNQUEIRA, J. J. M.; SANCHO, T. M., SANTOS, V. A. Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. **Revista News Lab,** São Paulo, SP, ed.86, p. 88-104, 2008.

NELSON, 1999 apud CALDEIRA, M. H. **Infecção ativa por citomegalovírus em idosos com critérios de fragilidade.** 2009. 105 f. Dissertação (Mestrado em Gerontologia) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.

NIGRO, G. Maternal-fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy. **Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine.** v. 22, n.2, p. 169-174, 2009.

NORBERTO, C. M. S. **Infecção ativa por citomegalovírus (HCMV) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)**. 2008. 142f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2008.

PANNUT I, 2001 apud PASQUOTO, J. **Detecção e quantificação do vírus Epstein-Barr pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (real time PCR) em pacientes transplantados de células hematopoiéticas e coinfeção com o citomegalovírus**. 2008. 113 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2008.

PASS, 2001; HO, 1970 apud ANDRADE, M. C. R. Dinâmica comportamental do citomegalovírus em uma população de macacos Rhesus (Macaca mulatta) Cativos. **Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório**. São Paulo, v.2, n.3, p.185-194, 2013.

PAWELEC, G. AKBAR, A., BEVERLEY, P. CARUSO, C., DERHOVANESSIAN, E., FULOP, T., et al. Immunosenescence and cytomegalovirus: were do we stand after a decade? **Journal Immunity & Ageing**. v. 7, n. 13, 2010

PEREIRA, A. V. L. **Avaliação da satisfação dos usuários do setor de internamento de um hospital público em Campina Grande/PB**. 2013. 79f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisa Ageu Magalhães, Fundação Osvaldo Cruz, Recife, Pernambuco, 2013.

PERES, R. M. B. **Detecção e monitorização da infecção ativa pelo citomegalovírus humano (HCMV) pelas técnicas de antigenemia, nested-pcr, e real time pcr em pacientes submetidos a transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas**. 2009.160f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.

PORTO, A. M. F.; CARDOSO, A. S.; LIMA, M. M. S.; NETO, C. N.; SOUZA, A. S. R.; AZEVEDO, P. F. Citomegaloviose congênita: relato de caso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Recife, Pernambuco, v. 27, p. 750- 758, 2005.

SAMPAIO, A.M., GUARDIA, A.C., MILAN, A., SASAKI, N.A., ANDRADE, P.D., BONON, S.H.A., et al. Co-infection and Clinical Impact of Human Herpesvirus 5 and 6 in Liver Transplantation. **Transplantation Proceedings**. v.44, n.8, p. 2455-8, 2012.

SAMPAIO, A. M. **Padronização e implantação da técnica de antigenemia para monitorização da infecção pelo HHV-6 e HHV-7 e avaliação da co-infecção com HCMV no pós transplante hepático**. 2012. 193f. Tese (Doutorado em Ciências) Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2012.

SEED, C.R., PISCITELLI, L.M., MAINE, G.T., et al. Validation of an automated immunoglobulin G-only cytomegalovirus (CMV) antibody screening assay and an assessment of the risk of transfusion transmitted CMV from seronegative blood. **Transfusion**. v. 49, p.134–145, 2009.

STEPHENS et al., 2009 apud. PORFIRIO-PASSOS, G., SILVA, P. M. A., ALMEIDA, S. L. H., PORFIRIO, L. C., ZANINI, M. S. Métodos para diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana- revisão. **Revista Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v.8, p. 1232-1248, 2012.

SUASSUNA et al., 1995 apud CARMO, A. M. **Avaliação da infecção pelo citomegalovírus em pacientes com doença inflamatória intestinal**. 2013. 64f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2013.

SWEET, 1999 apud ANDRADE, P. D. **Diagnóstico molecular da infecção ativa por citomegalovírus humano (HCMV) em pacientes submetidos a transplante pela reação em cadeia da polimerase (tipo “NESTED PCR”): comparação entre leucócitos do sangue periférico e soro**. 2009. 179f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2009.

TAVARES, M. V., DOMINGUES, A. P., TAVARES, M., MALHEIRO, E. , TAVARES, F., MOURA, P. Citomegalovírus existe lugar para o rastreio durante a gravidez. **Revista Acta Médica Portuguesa**. Coimbra, Portugal, v. 24, p. 1003-1008, 2011.

TAYLOR, 2003 apud JUNQUEIRA, J. J. M.; SANCHO, T. M., SANTOS, V. A. Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. **Revista do Laboratório Moderno**, São Paulo, SP, ed.86, p. 88-104,2008.

THE et al., 1992, PIIPARINEN et al., 2004 apud. SAMPAIO, A. M. **Padronização e implantação da técnica de antigenemia para monitorização da infecção pelo HHV-6 e HHV-7 e avaliação da co-infecção com HCMV no pós transplante hepático.** 2012. 193f. Tese (Doutorado em Ciências) Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2012.

TIZARD, 2009 apud. PORFIRIO-PASSOS, G., SILVA, P. M. A., ALMEIDA, S. L. H., PORFIRIO, L. C., ZANINI, M. S. Métodos para diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana- revisão. **Revista Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v.8, p. 1232-1248, 2012.

TRYPHONOPOULOS, P. et al. 2011 apud CUNHA, A. G. **Utilização da antigenemia quantitativa para o diagnóstico da citomegalovirose em pacientes submetidos a transplante de fígado.** 2013. 64f. Dissertação (Mestrado em Imunologia)- Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, 2013.

VARANI e LANDINI, 2011 apud CAMPOS, A. R. S. G. **Transmissão do vírus citomegálico através do aleitamento materno em prematuros.** 2012. 99f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica) – Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Portugal, 2012.

VAULOUP-FELLOUS et al., 2008 apud JUNQUEIRA, J. J. M.; SANCHO, T. M., SANTOS, V. A. Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. **Revista News Lab**, São Paulo, SP, ed.86, p. 88-104, 2008.

WILSON et al., 2004 apud PESSA, L. F. C. **Infecções pelo vírus da família Herpesviridae no sistema nervoso central.** 2011. 180f. Dissertação (Pós Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2011.

YAMAMOTO et al., 1999 apud KALLAS, S. L. **Diagnóstico da infecção congênita por citomegalovírus pela reação em cadeia da polimerase na unidade de internação neonatal do caism- Unicamp.** 2008. 71 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2008.

YINON ,Y., FARINE, D., YUDIN, M.H. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. **Journal Obstetrical & Gynecological Survey.** v. 65, n. 11, p. 736-43, 2010.

8.ANEXO