

# INFECÇÃO CONGÊNITA E PERINATAL POR CITOMEGALOVÍRUS: ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

CONGENITAL AND PERINATAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS:  
CLINICAL ASPECTS, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Aparecida Yulie Yamamoto<sup>1</sup>, Marisa M. Mussi-Pinhata<sup>2</sup> & Luiz Tadeu Moraes Figueiredo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médica Assistente do Departamento de Puericultura e Pediatria do Hospital das Clínicas; <sup>2</sup>Docente do Departamento de Puericultura e Pediatria; <sup>3</sup>Docente do Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. **CORRESPONDÊNCIA:** Dra. Aparecida Yulie Yamamoto. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; Av. Bandeirantes, 3900 – Campus da USP; CEP 14049-900 – Ribeirão Preto- São Paulo; Fax: (016) 633-0136

YAMAMOTO AY; MUSSI -PINHATA MM & FIGUEIREDO LTM. Infecção congênita e perinatal por citomegalovírus: aspectos clínicos, epidemiologia, diagnóstico e tratamento. **Medicina, Ribeirão Preto, 32:** 49-56, jan./mar. 1999.

**RESUMO:** Citomegalovírus (CMV) é considerado o agente mais comum de infecção congênita e perinatal em todas as regiões do mundo. Esta revisão visa apresentar os principais aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos e de tratamento desta infecção em recém-nascidos e lactentes.

**UNITERMOS:** Infecções por Citomegalovírus. Infecção. Congênita. Perinatologia.

## 1. INTRODUÇÃO

Citomegalovírus são vírus DNA, da família *Herpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae* e gênero *citomegalovirus*. Estudos soropidemiológicos mostram que as infecções por estes vírus são muito frequentes, ocorrendo em todas as regiões do mundo, sendo tanto mais comuns quanto menor o nível sócio-econômico da população estudada<sup>(1)</sup>. Porém, observa-se que a doença clínica é rara em crianças e adultos imunocompetentes<sup>(1)</sup>. O único reservatório para a transmissão do CMV humano é o próprio homem. As fontes humanas de disseminação dos vírus incluem secreções respiratórias, saliva, sangue, urina, secreção de colo uterino, esperma, colostro e leite materno. A infecção primária pode ocorrer no período pré-natal, perinatal ou pós-natal<sup>(2)</sup>.

A infecção primária, em indivíduos imunocompetentes, geralmente, apresenta uma evolução benigna, mas, a exemplo de outros herpesvírus, o CMV pode permanecer latente no hospedeiro e ser reativado em decorrência de depressão da imunidade celular, que resulta em alterações no equilíbrio entre vírus e hospedeiro<sup>(3)</sup>. As células mononucleares do sangue periférico parecem ser os maiores sítios de latência do CMV<sup>(4)</sup>. Infecções recorrentes por CMV podem ser causadas por reativação do vírus causador da infecção primária ou por reinfeção. A reinfeção tem sido observada em casos de exposição a cepas diferentes de CMV<sup>(3)</sup>. Ainda, o CMV pode continuar replicando no hospedeiro infectado, durante meses a anos, após a infecção primária, caracterizando as infecções persistentes<sup>(5)</sup>.

## 2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO

Estudos, analisando a faixa etária e prevalência, mostram que existem dois períodos de maior ocorrência da infecção primária, durante a vida. O primeiro seria na infância, com aquisição precoce em decorrência da infecção perinatal, e o segundo, na adolescência, pela transmissão sexual do CMV<sup>(2)</sup>. A prevalência de anticorpos para citomegalovírus na população adulta varia de 40 a 100%, sendo mais baixa na Europa, Austrália e partes do Norte da América; por outro lado, é muito alta em países em desenvolvimento, como na África e Sudeste da Ásia. Nos Estados Unidos, a prevalência varia em diversas regiões, de acordo com o nível sócio-econômico da população<sup>(2)</sup>. No Brasil, em São Paulo, tal prevalência variou de 65 a 85%<sup>(6)</sup>.

### 2.1. A infecção congênita por CMV

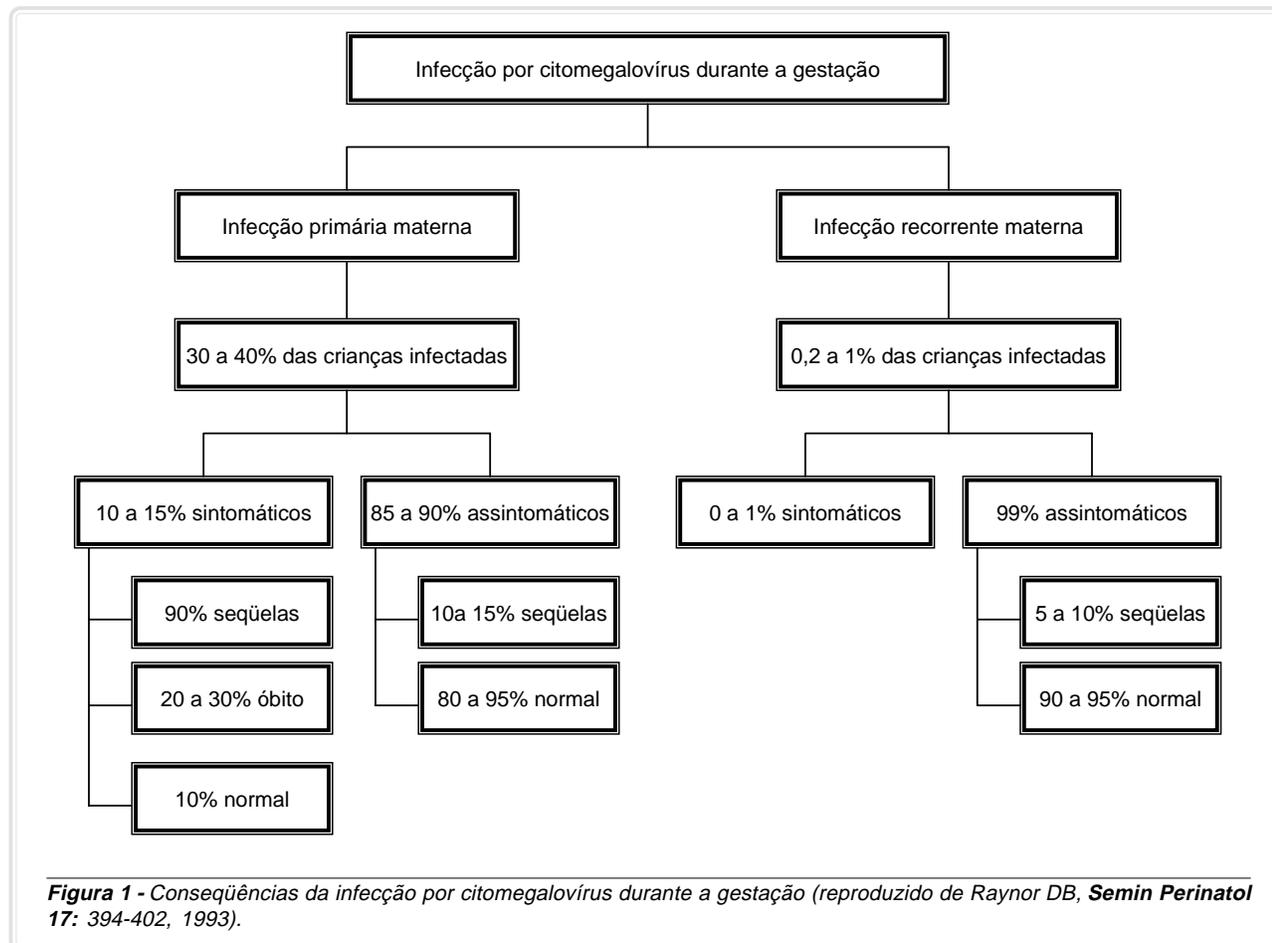
Citomegalovírus é considerado o agente mais comum de infecção congênita, no homem, com pre-

valência variável em diversas partes do mundo, ocorrendo em 0,2 a 2,6% de todos os nascimentos<sup>(7)</sup>. Na cidade de São Paulo, observaram-se taxas de 0,98% em população de nível sócio-econômico baixo e 0,49% em população de nível sócio-econômico médio<sup>(6)</sup>. Estudo, realizado em Ribeirão Preto, mostrou que 2,6% dos recém-nascidos estudados tinham infecção congênita por CMV<sup>(8)</sup>.

#### 2.1.1. Transmissão viral durante a gestação

A infecção congênita por CMV pode resultar tanto da infecção primária materna (taxa de transmissão vertical de 40% a 50%) como da recorrência (taxa de transmissão vertical de 0,5 a 2%), porém, as manifestações clínicas são quase que exclusivas de recém-nascidos de mães com infecção primária, durante a gestação<sup>(9,10)</sup>. A Figura 1 mostra as conseqüências da transmissão viral durante a gestação, na primo-infecção materna e na infecção recorrente<sup>(9)</sup>.

Os estudos relacionados à transmissão intra-uterina do CMV são escassos e os mecanismos envolvidos não são totalmente conhecidos, uma vez que a



infecção materna é geralmente assintomática. A viremia materna parece ser o fator mais importante para a propagação da infecção para o feto, porém, ainda não está esclarecido se o vírus atravessa a barreira placentária no interior de leucócitos ou livre no plasma. Outra maneira de disseminação seria a infecção dos tecidos placentários e células amnióticas pelo vírus que, após entrar em contato com as células da mucosa oral ou gástrica do feto, por meio da deglutição do líquido amniótico, iniciaria a replicação na orofaringe, alcançando a circulação fetal e propagando-se para outros órgãos, como o rim<sup>(9,10)</sup>. As células epiteliais dos túbulos renais parecem ser sítio importante de replicação do CMV, nas crianças infectadas. A excreção viral, na urina, pode persistir durante anos nessas crianças<sup>(5,10)</sup>. Também são desconhecidos os mecanismos pelos quais a mãe transmite a infecção para o feto durante a infecção recorrente. Supõe-se que possa ocorrer reativação viral em sítios localizados, como o endométrio, o miométrio e o canal cervical, com conseqüente propagação para o feto, mesmo na presença de imunidade prévia<sup>(9,10)</sup>.

A idade gestacional parece ter pouca influência na frequência da infecção fetal por CMV, mas, observa-se acometimento mais grave quando a citomegalovirose é adquirida na primeira metade da gestação. Um estudo desenvolvido por Ahlfors et al., 1983<sup>(11)</sup>, mostrou que tanto as crianças com infecção congênita sintomática por CMV quanto aquelas que desenvolveram seqüelas tardias nasceram de mães com infecção primária nas primeiras vinte e seis (26) semanas de gestação.

## 2.2. A infecção perinatal

O CMV também pode infectar o recém-nascido durante o trabalho de parto ou nas primeiras semanas de vida. A infecção perinatal por CMV resulta da contaminação do recém-nascido com secreção cervical ou leite materno contendo o vírus. Ela também pode resultar da transmissão iatrogênica através de transfusão sanguínea, principalmente em prematuros politransfundidos<sup>(6)</sup>.

A infecção perinatal pode ser resultado de infecção primária materna, mas, freqüentemente, é causada por infecção recorrente. A mãe soropositiva é reconhecidamente a maior fonte de infecção perinatal. Cerca de 25 a 35% destas mães poderão excretar o vírus pelo leite materno e 40 a 60% das crianças amamentadas por mais de um mês poderão adquirir a

infecção<sup>(12)</sup>. O CMV é isolado do leite materno, mais freqüentemente, após um (1) mês do parto, do que do colostro ou do leite nas primeiras semanas pós-parto<sup>(13)</sup>. Cerca de 25 a 30% das crianças expostas ao vírus presente na secreção cervical, poderão ser infectadas<sup>(6)</sup>. O período de incubação varia de quatro (4) a doze (12) semanas. A incidência da infecção perinatal é variável, de 8 a 38%<sup>(14)</sup>. Em Ribeirão Preto, tal taxa foi de 38,2%, mostrando a elevada frequência desta infecção no nosso meio<sup>(15)</sup>.

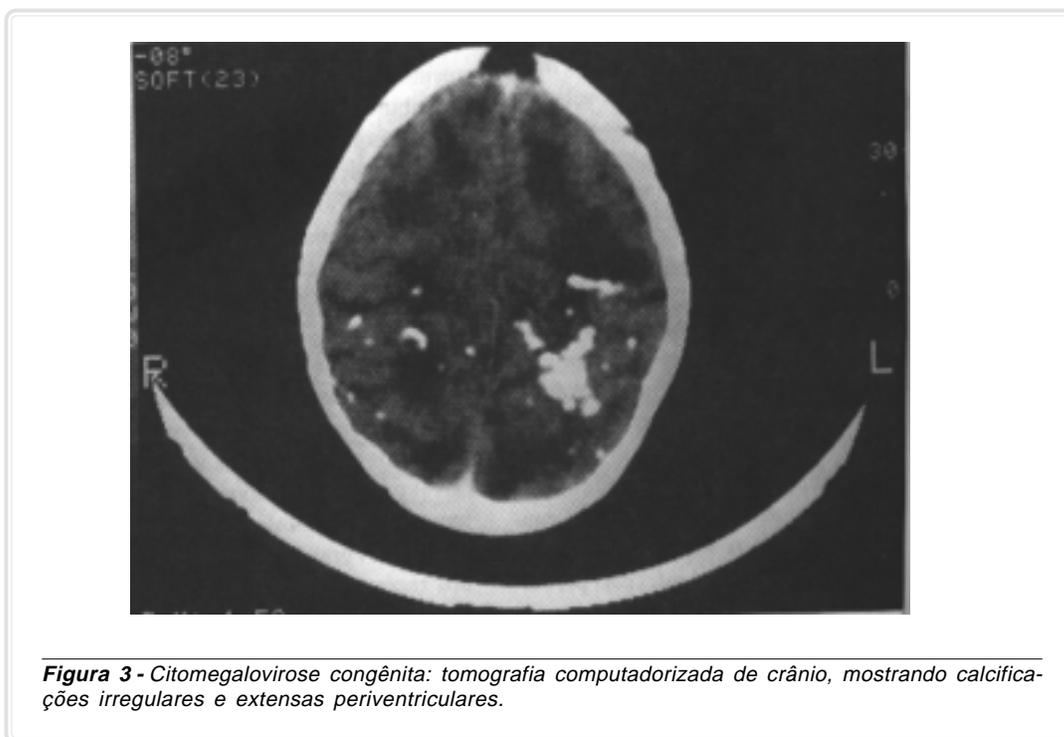
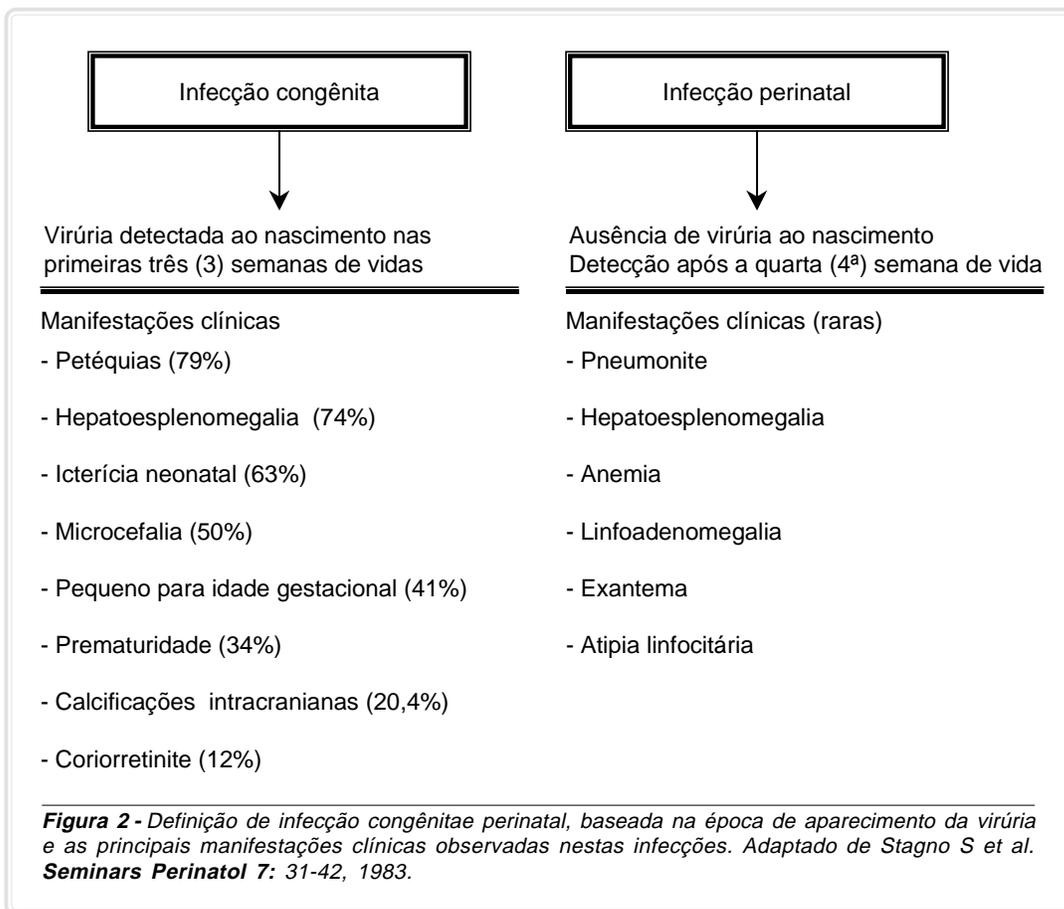
## 3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

### 3.1. A infecção congênita por CMV

A maioria das crianças infectadas são assintomáticas, sendo que aproximadamente 5 a 18% das crianças infectadas intra-útero terão sintomas ao nascer, caracterizando a doença congênita por CMV; destas, 5% apresentam a doença citomegálica clássica e outras 5% manifestam quadro clínico atípico<sup>(16)</sup>. Estudos clínicos sobre a doença congênita por CMV mostram, como anormalidades mais comumente encontradas, a hepatoesplenomegalia com ou sem hepatite neonatal, a esplenomegalia isolada e a presença de petéquias, acompanhada da presença de alterações neurológicas. O acometimento do sistema nervoso central é muito comum e inclui dificuldade de sucção, hipertonia, hipotonia, microcefalia, calcificações intracranianas, crises convulsivas e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor<sup>(12,17,18)</sup>. Tais calcificações são distribuídas linearmente na região periventricular, podendo ser puntiformes ou em forma de grandes depósitos de cálcio. A Figura 2 mostra as principais manifestações clínicas da doença congênita por CMV<sup>(12)</sup> e a Figura 3 mostra a tomografia computadorizada de um recém-nascido com citomegalovirose congênita, apresentando calcificações intra-cranianas<sup>(8)</sup>.

### 3.2. Infecção perinatal

A vasta maioria das citomegaloviroses perinatais são assintomáticas, mas podem estar associadas a quadros de pneumonia intersticial de gravidade variável e hepatoesplenomegalia, atipia linfocitária, exantema, anemia e linfadenopatia<sup>(12,19)</sup>, como mostra a Figura 2. A gravidade da infecção perinatal, que ocorre nos recém-nascidos prematuros submetidos a transfusões sanguíneas de doadores infectados por CMV, é proporcional à quantidade de sangue transfundido. Esta infecção perinatal pós-transfusional, que possui



**Figura 3** - Citomegalovirose congênita: tomografia computadorizada de crânio, mostrando calcificações irregulares e extensas periventriculares.

período de incubação de trinta (30) a cento e cinquenta (150) dias, pode evoluir com piora rápida do estado clínico, síndrome séptica, hepatoesplenomegalia, pneumonite ou exacerbação de quadros pulmonares anteriores, particularmente em bebês prematuros com peso menor que 1500 gramas e em bebês de mães soronegativas para CMV, recomendando-se que estes recebam sangue depletado de leucócitos<sup>(20,21)</sup>.

#### 4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO POR CMV NA GESTAÇÃO E NO RECÉM-NASCIDO

##### 4.1. Na gestante

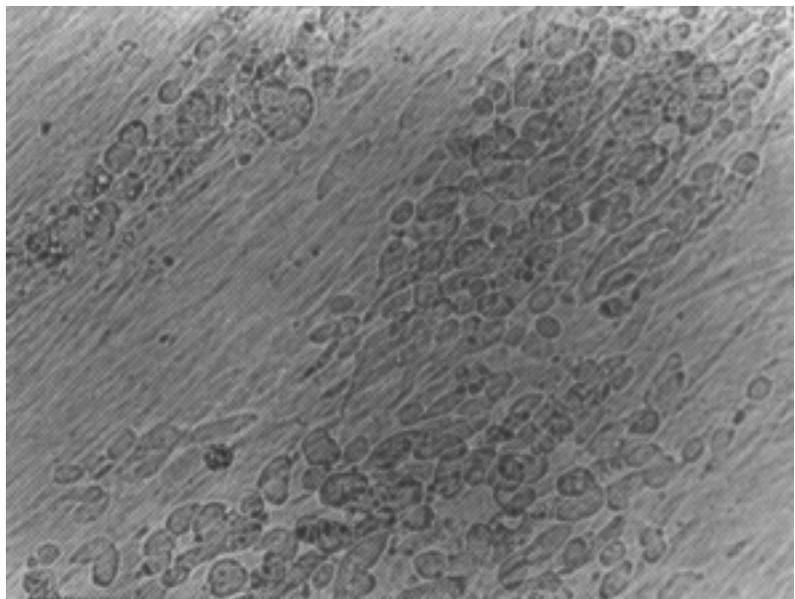
O diagnóstico de infecção primária materna apresenta algumas dificuldades. A presença de IgM anti-CMV sugere a ocorrência de infecção recente. Porém, a interpretação deve ser cuidadosa, uma vez que, na infecção primária, os anticorpos IgM podem persistir por dez (10) a doze (12) semanas, com variação de duas (2) semanas a seis (6) meses, podendo significar infecção recente ou que ocorreu semanas a meses antes da concepção<sup>(22)</sup>. Além disso, anticorpos contra outros herpesvírus podem resultar em reação cruzada com o CMV e dar reações falsopositivas<sup>(23)</sup>. A demonstração de soroconversão na gestante, ou seja, detecção de anticorpos IgG específicos anti-CMV, de negativo para positivo, pode ser a melhor maneira de documentar a infecção primária<sup>(18,24)</sup>. Entretanto, também a elevação dos títulos de anticorpos específicos, em duas amostras obtidas com intervalo de quatro (4) semanas também não é diagnóstica de primoinfecção, uma vez que a infecção recorrente pode ser acompanhada de elevação significativa destes títulos<sup>(18)</sup>.

##### 4.2. No recém-nascido

A detecção do CMV na urina ou em outra amostra clínica, *nas primeiras três (3) semanas de vida, define o diagnóstico de infecção congênita por CMV*<sup>(6,12,18)</sup>. Con-

firma-se o diagnóstico de *doença congênita por CMV* na presença de sinais e/ou sintomas sugestivos, excluídas outras etiologias de infecção congênita (principalmente toxoplasmose e sífilis) e, quando o vírus é detectado na urina ou em outra amostra clínica, durante as *três (3) primeiras semanas de vida*<sup>(25)</sup>. Nos casos sintomáticos, em que a detecção do CMV na urina só foi possível entre a terceira (3<sup>a</sup>) semana e o primeiro (1<sup>o</sup>) ano, a doença congênita é provável<sup>(25)</sup>. Por outro lado, a ausência de virúria ao nascimento, com detecção viral *após a quarta semana de vida define a infecção perinatal por CMV*<sup>(14)</sup>.

Há vários métodos para a detecção do CMV em amostras clínicas<sup>(26)</sup>. O isolamento viral, em cultura de fibroblastos humanos, é o método convencional. O vírus, geralmente, está presente na urina com títulos elevados, principalmente na infecção congênita sintomática por CMV e as culturas são comumente positivas, com aparecimento do efeito citopático clássico, após três (3) a cinco (5) dias, podendo, em alguns casos, demorar mais de sete (7) dias<sup>(8,27)</sup>. A Figura 4 mostra o efeito citopático, característico do CMV em cultura de fibroblastos humanos, indicando o isolamento viral em uma amostra urinária. Essa técnica requer assepsia rigorosa na coleta de urina e processamento, até doze (12) horas, da amostra armazenada a 4°C. Em substituição ao isolamento clássico, em culturas



**Figura 4** - Efeito citopático característico, mostrando o isolamento de CMV em cultura de fibroblastos humanos a partir de uma amostra urinária.

celulares, um método conhecido como *shell vial*, permite a detecção de antígenos virais em quarenta e oito (48) a setenta e duas (72) horas, através da imunofluorescência indireta das células em cultura, empregando anticorpos monoclonais<sup>(26)</sup>. A reação em cadeia da polimerase (PCR), que permite a detecção do DNA viral, é um método alternativo para urina ou outra amostra clínica, apresentando sensibilidade e especificidade semelhantes ao isolamento viral e possuindo algumas vantagens tais como a rapidez do resultado (em menos de vinte e quatro (24) horas) e as amostras a serem processadas poderem ser congeladas e armazenadas<sup>(27)</sup>.

A detecção de IgM e IgG, através dos diversos métodos sorológicos (Imunofluorescência indireta, Elisa, Radioimunoensaio), é rotineiramente solicitada para o diagnóstico da infecção congênita por CMV, porém tem papel limitado, não permitindo afastar ou confirmar esta infecção na ausência de detecção viral. Apenas 30 a 89% das crianças sabidamente infectadas intra-útero apresentarão anticorpos IgM anti-CMV ao nascimento<sup>(10,18)</sup>. Os anticorpos IgG anti-CMV são, geralmente, adquiridos da mãe e a sorologia seriada para avaliar elevação dos títulos não permite diferenciar a infecção congênita da perinatal.

## 5. AVALIAÇÃO E PERSPECTIVAS DO TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR CMV NO RECÉM-NASCIDO E LACTENTE

A avaliação do recém-nascido visa determinar a extensão da doença, principalmente no sistema nervoso central. É importante a investigação por meio de ultra-sonografia e tomografia computadorizada de crânio, mesmo em crianças aparentemente assintomáticas, pois, o exame radiológico simples de crânio tem baixa sensibilidade para visualização de calcificações intracranianas e outras alterações<sup>(28)</sup>. Deve-se realizar exame oftalmológico e auditivo, incluindo-se fundoscopia ocular, no momento do diagnóstico e periodicamente, para detecção de anormalidades tardias. Outros exames complementares incluem hemograma completo com contagem de plaquetas e avaliação da função hepática.

Embora o tratamento antiviral tenha contribuído para a redução da morbidade e mortalidade da doença por citomegalovírus, nos últimos anos, a toxicidade destas drogas permanece sendo um problema importante. Existem disponíveis, atualmente, três (3) drogas

antivirais, licenciadas para tratamento das infecções por CMV, ganciclovir, foscarnet e cidofovir, geralmente indicadas em doenças graves em pacientes com imunodeficiência<sup>(29)</sup>. O tratamento da infecção congênita por CMV visa melhorar a sobrevivência dos casos graves que, freqüentemente, evoluem para óbito neonatal, e reduzir a morbidade da doença, com diminuição das seqüelas neurológicas, auditivas e oculares. Alguns relatos de casos sugerem que o uso de ganciclovir em recém-nascidos criticamente doentes, especialmente aqueles com pneumonite, pode ser benéfico na fase aguda da doença<sup>(30)</sup>. Nigro et al.<sup>(31)</sup>, estudaram a eficácia do uso do ganciclovir em doze (12) crianças com citomegalovirose congênita; utilizando a dose de 7,5 mg/kg/dose a cada doze (12) horas, por duas semanas, e 10 mg/kg/dose três (3) vezes por semana por três (3) meses, observou melhora clínica em cinco (5) crianças, com diminuição da hipertonia e da ocorrência de crises convulsivas, além da redução da excreção viral. Porém, as evidências concretas de eficácia e segurança do uso de ganciclovir para tratamento da infecção congênita por CMV ainda são incompletas, principalmente no que se refere a estudos controlados e com seguimento, a longo prazo, de crianças tratadas. Resultados preliminares de estudo clínico multicêntrico, para avaliação do ganciclovir para tratamento da infecção congênita sintomática com envolvimento do sistema nervoso central, iniciada em crianças de idade inferior a um (1) mês e durante seis (6) semanas são disponíveis<sup>(32)</sup>. Estes resultados demonstraram que o uso do ganciclovir (8-12 mg/kg/dia em 2 doses, com infusão lenta e cautelosa) reduziu a excreção viral e, apesar de causar neutropenia, trombocitopenia e alterações de enzimas hepáticas em elevada proporção de casos (recuperados após redução da dose), a taxa de letalidade da infecção, nas crianças tratadas, foi considerada baixa, apesar da gravidade dos casos incluídos no estudo. Além disso, observou-se melhora auditiva ou estabilização do quadro em 16% das crianças tratadas e a proporção de crianças com desenvolvimento neurológico normal aos dois (2) anos de idade foi de 24% contra os 5% referidos na literatura para crianças sem tratamento<sup>(32)</sup>. Esses resultados sugerem, mas não confirmam, a eficácia dessa terapêutica. Conclusões bem fundamentadas sobre a eficácia talvez sejam possíveis após o término do estudo multicêntrico que está comparando a evolução de crianças que receberam e não receberam a droga. Considerando-se conhecida a toxicidade renal e gonadal do ganciclovir, e

a possível necessidade de período prolongado de tratamento, é essencial o desenvolvimento de drogas seguras e eficazes que possam ser administradas por via oral.

Até o momento, não é conhecido se o tratamento de crianças assintomáticas pode minimizar a ocorrência de seqüelas. Também, na infecção perinatal, pelo curso benigno, na grande maioria dos casos, o tratamento com drogas antivirais não estaria indicado.

## 6. PREVENÇÃO DA CITOMEGALOVIRESE CONGÊNITA

As mulheres, no início da adolescência, são o alvo principal para prevenção da infecção congênita por citomegalovírus. Embora os anticorpos maternos não evitem a transmissão do CMV para o feto, sabe-se que a infecção materna, antes da gestação, pode prevenir ou atenuar a doença congênita e perinatal, diminuindo a morbidade. Assim, a prevenção busca basicamente prevenir a infecção primária materna. Tentativas de desenvolvimento de vacinas para imunização de mulheres com risco de infecção primária durante a gestação estão em andamento<sup>(33)</sup>.

## 7. PROGNÓSTICO DA CITOMEGALOVIRESE CONGÊNITA

A taxa de mortalidade das crianças sintomáticas ao nascimento é em torno de 30% e aproximadamente 80 a 95% das que sobrevivem terão seqüelas neurológicas, como microcefalia, crises convulsivas, retardo do desenvolvimento neuromotor, coriorretinite e calcificações cerebrais<sup>(16)</sup>. Das crianças assintomáticas, 10 a 15% terão alterações tardias, como a surdez, e graus variáveis de lesões neurológicas, porém, crianças assintomáticas com evolução neurológica normal até um (1) ano de vida não apresentam maior risco de desenvolver anormalidades tardias, quando comparadas às crianças não infectadas<sup>(34,35)</sup>.

Até que não se disponha de prevenção eficaz da infecção congênita por CMV ou de tratamento que definitivamente modifique a sua evolução, é fundamental que as crianças que sejam identificadas como portadoras de infecção congênita sejam acompanhadas com vistas a diagnosticar o aparecimento de deficiências passíveis de serem minimizadas com medidas de estimulação precoce, seja esta auditiva ou neuromotora.

YAMAMOTO AY; MUSSI-PINHATA MM & FIGUEIREDO LTM. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections: clinical aspects, epidemiology, diagnosis and treatment. **Medicina, Ribeirão Preto**, 32: 49-56, jan./march 1999.

**ABSTRACT:** Cytomegalovirus (CMV) is the most common cause of congenital and perinatal infections throughout the world. This review focuses on aspects of the clinical manifestations, epidemiology, diagnosis and treatment of this infection in newborns and infants.

**UNITERMS:** Cytomegalovirus Infections. Congenital. Infection. Perinatology.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - HO M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. **Rev Infect Dis** 12: 701-709, 1990.
- 2 - PASS RF. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. **J Infect Dis** 152: 243-248, 1985.
- 3 - BRITT WJ & ALFORD CA. Cytomegalovirus. In: FIELDS BN; KNIPE DM & HOWLEY PM, eds. **Virology**, 3 th ed, Raven Press, Philadelphia, p. 2493-2523, 1996.
- 4 - TAYLOR-WIEDELMAN J; SISSONS JG & BORYSIEWICZ LK. Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. **J Gen Virol** 72: 2059-2064, 1991.
- 5 - ADLER SP. Cytomegalovirus and child day care : risk factors for maternal infection. **Pediatr Infect Dis** 10: 590-594, 1991.
- 6 - PANNUTI CS et al. Congenital cytomegalovirus infection. Occurrence in two socioeconomically distinct populations of a developing country. **Rev Inst Med Trop São Paulo** 27: 105-107, 1985.
- 7 - ALFORD CA et al. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. **Rev Infect Dis** 12: 745-753, 1990.
- 8 - YAMAMOTO AY; FIGUEIREDO LTM & MUSSI-PINHATA MM. Prevalência e aspectos clínicos da infecção congênita por citomegalovirus. **J Pediatr (Rio Janeiro)** 75: 23-28, 1999.
- 9 - RAYNOR DB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. **Semin Perinatol** 17: 394-402, 1993.

- 10 - STAGNO S. Cytomegalovirus. In: REMINGTON JS & KEIN JO, eds. **Infectious diseases of the fetus and newborn**, 4th ed, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 312-345, 1995.
- 11 - AHLFORS K et al. Congenital cytomegalovirus infection: on the relation between type and time of maternal infection and infant's symptoms. **Scand J Infect Dis 15**: 129-138, 1983.
- 12 - STAGNO S; PASS RF & DWORSKY ME. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. **Semin Perinatol 7**: 31-42, 1983.
- 13 - NUMAZAKI K. Human cytomegalovirus infection of breast milk. **FEMS Immunol Med Microbiol 18**: 91-98, 1997.
- 14 - MACHADO CM et al. Infecção perinatal pelo citomegalovirus em Hospital Público do Município de São Paulo: estudo prospectivo. **Rev Inst Med Trop São Paulo 33**: 159-166, 1991.
- 15 - YAMAMOTO AY; FIGUEIREDO LTM & MUSSI-PINHATA MM. Infecção congênita por citomegalovirus: muito frequente mas pouco diagnosticada. **J Pediatr (Rio Janeiro) 75**: 126-130, 1999.
- 16 - BROWN HL & ABERNATHY MP. Cytomegalovirus infection. **Semin Perinatol 22**: 260-266, 1998.
- 17 - BOPPANA SB et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. **Pediatr Infect Dis 11**: 93-99, 1992.
- 18 - DEMMLER GJ. Congenital cytomegalovirus infection and disease. **Adv Pediatr Infect Dis 11**: 135-162, 1996.
- 19 - KUMAR ML et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infections in infants of CMV-excreting mothers. **J Pediatr 104**: 669-673, 1984.
- 20 - YEAGER AS et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. **J Pediatr 98**: 281-287, 1981.
- 21 - GILBERT GL et al. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. **Lancet 3**: 1228-1231, 1989.
- 22 - STAGNO S et al. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. **J Clin Microbiol 21**: 930-935, 1985.
- 23 - CHOU S & SCOTT KM. Rises in antibody to human herpesvirus 6 detected by enzyme immunoassay for detection of cytomegalovirus immunoglobulin M antibody. **J Clin Microbiol 28**: 851-854, 1990.
- 24 - LIPITZ S et al. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. **Obstet Gynecol 90**: 457-464, 1997.
- 25 - ISTAS AS et al. Surveillance for congenital disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. **Clin Infect Dis 20**: 665-670, 1995.
- 26 - EHRNST A. The clinical relevance of different laboratory tests in CMV diagnosis. **Scand J Infect Dis 100**: 64-71, 1996.
- 27 - YAMAMOTO AY et al. Diagnosis of congenital and perinatal infection by cytomegalovirus using polymerase chain reaction. **Rev Soc Bras Med Trop 31**: 19-26, 1998.
- 28 - BOPPANA SB et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus. **Pediatrics 99**: 409-414, 1997.
- 29 - NUMAZAKI K & CHIBA S. Current aspects of diagnosis and treatment of cytomegalovirus in infants. **Clin Diagn Virol 8**: 169-181, 1997.
- 30 - HOCKER J et al. Ganciclovir therapy of congenital cytomegalovirus pneumonia. **Pediatr Infect Dis 9**: 743-745, 1994.
- 31 - NIGRO G; SCHOLZ H & BARTMANN U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. **Pediatrics 124**: 318-322, 1994.
- 32 - WHITLEY RJ et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of a phase II study. **J Infect Dis 175**: 1080-1086, 1997.
- 33 - PASS RF. Immunization strategy for prevention of congenital cytomegalovirus infection. **Infect Agents Dis 5**: 240-244, 1996.
- 34 - IVARSSON AS et al. Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. **Pediatrics 6**: 800-803, 1997.
- 35 - DEMMLER GJ. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. **Rev Infect Dis 13**: 315-329, 1991.

Recebido para publicação em 23/02/99

Aprovado para publicação em 09/03/99