

Infecção pelo citomegalovírus na gestação: uma visão atual

Cytomegalovirus infection in pregnancy: a current view

Felipe Ladeira de Oliveira¹

Antonio Braga²

Alessandra Caputo³

Jorge Fonte de Rezende-Filho⁴

Carlos Antonio Barbosa Montenegro⁵

Palavras-chave

Citomegalovírus

Gestação

Testes sorológicos

Keywords

Cytomegalovirus

Pregnancy

Serologic tests

Resumo

A infecção pelo citomegalovírus representa a mais prevalente infecção correlacionada com deficiência neurológica congênita. Apesar da ocorrência da transmissão vertical em taxas consideravelmente elevadas, nem sempre o feto é atingido. O risco de danos ao concepto é maior quando a infecção materna se desenvolve no primeiro trimestre ou no início do segundo trimestre. O recente desenvolvimento de testes sorológicos que visam a detecção de IgM e IgG específico, além do teste de avides pelo IgG, representam os métodos mais confiáveis de diagnóstico da infecção materna, enquanto a amniocentese (PCR no líquido amniótico), em conjunto com exames de imagem possuem um papel significativo na detecção da infecção fetal. Apesar dos promissores estudos envolvendo novas técnicas de tratamento, a prevenção da doença continua sendo fundamental, por meio dos bons hábitos de higiene pessoal. O presente artigo busca revisar os aspectos mais atuais da infecção congênita pelo citomegalovírus, assim como técnicas de diagnóstico, tratamento e prevenção.

Abstract

Cytomegalovirus infection represents the most prevalent infection correlated with congenital neurological deficit. Despite the high occurrence of vertical transmission rates, the fetus is not always committed. The risk of fetal damage is higher when maternal infection develops in the first trimester or early second trimester. The recent development of serological tests to detect specific IgM and IgG, as well as by IgG avidity testing, represents the most reliable methods for diagnosis of maternal infection, whereas amniocentesis (amniotic fluid PCR) associated with imaging methods have significant role in the detection of fetal infection. Despite the promising new techniques for studies involving treatment, prevention remains crucial through the good personal hygiene habits. The aim of this article is to review the most current aspects about the cytomegalovirus congenital infection, as well as techniques for diagnosis, treatment and prevention.

¹ Acadêmico de Medicina da Universidade Gama Filho (UGF) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

² Professor-Adjunto Doutor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói (RJ), Brasil; Assistente Consultor da 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³ Professora de Obstetrícia da UGF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴ Professor-Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da UGF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil; Chefe da 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁵ Professor-Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRJ e da UGF – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Antonio Braga – Rua Alzira Brandão, 355 – apto. 106 – Tijuca – CEP: 20520-070 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: bragamed@yahoo.com.br

Introdução

O citomegalovírus (CMV) humano é um beta-herpes vírus, isolado pela primeira vez em 1957¹ (C), sendo composto por dupla fita de DNA linear² (A). Assim como outros vírus pertencentes à família *herpesviridae*, o CMV compartilha propriedades de latência e reativação³ (A). Trata-se de infecção cosmopolita, podendo ser transmitido através do contato interpessoal próximo com fluidos corporais infectados, geralmente saliva, como também sangue, urina ou secreções genitais⁴ (D).

Dessa forma, a infecção durante a gravidez ocorre frequentemente devido ao contato próximo da prenhe com crianças jovens ou pela transmissão sexual. Importante ressaltar ainda a sua característica endêmica, sem variações sazonais⁴ (D).

A infecção primária em pacientes imunocompetentes é geralmente assintomática. Todavia, alguns hospedeiros desenvolvem uma síndrome semelhante à mononucleose, com a presença de vários sintomas: febre persistente, mialgia, astenia, linfadenopatia cervical, sendo menos comum hepatite e pneumonia⁵ (D). Entre aqueles com *status* imunológico deficiente (HIV positivo, transplantados, pacientes sob uso de medicamentos imunossupressores e fetos) repercussões clínicas mais graves são esperadas³ (A).

No que tange à gravidez, transmissão transplacentária do CMV pode determinar infecção congênita; que pode ocorrer devido à infecção materna primária ou secundária, esta última causada pela reativação endógena do vírus ou exposição à nova cepa viral de origem exógena⁵ (D).

É o CMV a causa mais comum de infecção congênita viral, ocorrendo em, aproximadamente, 1% de todos os recém-nascidos⁶ (B). Tais taxas são mais elevadas nos Estados Unidos e mais baixas na Europa, onde se situam entre 0,3 e 0,6% dos recém-nascidos⁷ (D). De suma importância salientar que se espera maior acometimento de fetos por CMV congênito que por qualquer outra desordem teratogênica, como, por exemplo síndrome de Down, síndrome fetal alcoólica e espinha bífida⁸ (D).

A primo-infecção materna durante a gestação está associada a um maior risco de transmissão intrauterina, podendo alcançar até 40%. Nesses casos, é grave o comprometimento fetal, que exhibe icterícia, hepatoesplenomegalia, anomalias no sistema nervoso central e crescimento intrauterino restrito^{5,9} (D, A). Felizmente, 85–90% das infecções congênicas são oriundas de infecções maternas recorrentes, mais brandas que as repercussões neonatais; não obstante, 5–15% desses conceitos irão apresentar sequelas, como surdez neurossensorial, atraso no desenvolvimento psicomotor e disacuidade visual^{5,6} (D, B).

É objetivo desse estudo rever a citomegalovirose à luz da gravidez, enfatizando aspectos clínicos, oportunidade de rastreamento

pré-natal, avaliação da vitabilidade fetal e perspectivas terapêuticas, além de medidas profiláticas e tratamento pós-natal dos conceitos acometidos.

Metodologia

Realizou-se revisão bibliográfica em bases de dados (PubMed e LILACS) utilizando-se as palavras-chave: “congenital cytomegalovirus infection” e “neonatal screening for congenital cytomegalovirus” entre outubro de 2006 e dezembro de 2011. Foram encontrados 446 artigos na base de dados Pubmed e 63 estudos na base de dados LILACS, dos quais foram selecionados 51 trabalhos com metodologia adequada, consoante critério de relevância e nível de recomendação. A despeito de privilegiar referências recentes com grau de evidência A e B, foram incluídas entre as referências *guidelines* de sociedades médicas de reconhecida importância no cenário tocoginecológico.

Discussão

Diagnóstico da infecção materna

Atualmente, técnicas laboratoriais representam decisivo método de detecção da infecção materna pelo CMV, já que apenas o diagnóstico clínico não denota confiabilidade plena, devido à presença de sintomas inespecíficos e leves em forma de síndrome mononucleose *like*^{4,5} (D). Contudo, o exame pré-natal de rotina para CMV nunca foi recomendado de forma universal pelas autoridades de saúde pública; desse modo, o diagnóstico através da soroconversão materna, à mercê do aparecimento de anticorpos IgG CMV-específico em gestante previamente soronegativa, é apenas ocasionalmente alcançado⁵ (D).

A demonstração da soroconversão materna, assim como a detecção do anticorpo IgM específico, representam o padrão-ouro no diagnóstico sorológico da primoinfecção pelo CMV, sendo o último o mais adequado procedimento para o rastreamento em gestantes. O título de IgM eleva-se, em geral, entre um e três meses após o início da doença (fase aguda); declinando posteriormente (fase de convalescência)¹⁰ (B). No entanto, tal titulação pode permanecer em pacientes imunocomprometidos e até mesmo em imunocompetentes, já que níveis baixos podem ser detectados por mais de 12 meses¹⁰ (B). Fundamental mencionar a probabilidade de produção de IgM durante a reativação ou reinfeção, especialmente em imunocomprometidos¹⁰ (B), podendo ser detectado em até 10% das recorrências⁵ (D). Resultados falso-positivos são comuns e podem surgir em pacientes que apresentam outras infecções virais (parvovírus B-19, Epstein-

Barr vírus) ou por interferência do fator reumatoide da classe IgM (comum nas doenças autoimunes)^{10,11} (B).

Devido às limitações já descritas na detecção do anticorpo IgM específico, pacientes com resultado positivo devem seguir a investigação por meio do teste de avididade de IgG, frequentemente usado para a distinção entre infecção primária e recorrente, notadamente nos casos de sorologias positivas para IgM e IgG. Durante as primeiras semanas que se seguem à infecção primária, anticorpos IgG mostram baixa avididade pelo antígeno, porém possuem a capacidade progressiva e lenta de maturação, adquirindo, inicialmente, média e, posteriormente, alta avididade. Dessa forma, anticorpos IgG específicos de baixa avididade são encontrados apenas após a estimulação antigênica primária e, geralmente, duram aproximadamente por 16–18 semanas após o início da infecção pelo CMV¹⁰ (B). Assim, baixo índice de avididade, <30%, sugere infecção primária recente por CMV¹² (B); enquanto elevado índice de avididade, >60%, denota infecção passada¹³ (B).

Diagnóstico da infecção fetal

Comprovada a infecção materna, é essencial verificar a possibilidade de comprometimento fetal, mediante investigação diagnóstica, utilizando-se de técnicas não invasivas ou invasivas. A vantagem da ultrassonografia nessa investigação, ademais por ser um procedimento indolente, repousa na capacidade de o método revelar anomalias estruturais ou de crescimento causadas pelo CMV. Todavia, à mercê de sua deficiente sensibilidade, malformações são detectadas em não mais de 20% dos conceptos infectados, mesmo em investigações de populações selecionadas^{14,15} (B), fazendo com que essa ferramenta seja considerada apenas estratégia, adjuvante para seguimento, não se prestando para diagnóstico de infecção fetal. Ademais, anormalidades estruturais podem ser diagnosticadas após longos períodos de testes negativos iniciais e alterações estruturais *boderline*, detectadas em estágios iniciais da gestação, podem ser de caráter temporário^{14,15} (B). Os achados ultrassonográficos mais comuns na infecção fetal pelo CMV incluem restrição do crescimento fetal, ventriculomegalia cerebral, ascite, calcificações intracranianas periventriculares, alteração no volume do líquido amniótico (LA) (sendo mais comum a oligodramnia), efusão pleural, calcificações hepáticas e rim hiperecogênico⁵ (D). Não se pode olvidar do papel alviçareiro da ressonância nuclear magnética (RNM) como um instrumento a mais de investigação das repercussões da infecção fetal pelo CMV, notadamente se usada em conjunto com a ultrassonografia. Com o objetivo de avaliar as contribuições relativas à ultrassonografia e à RNM no diagnóstico de anormalidades cerebrais em fetos infectados pelo CMV, Benoist et al.¹⁶ (C) estudaram de forma retrospectiva 49 fetos infectados pelo CMV e concluíram que a incorporação da RNM junto à

propedêutica ultrassonográfica elevava o valor preditivo positivo do diagnóstico de anomalias cerebrais em fetos infectados pelo CMV. Assim, concluem os autores que as duas técnicas devem ser complementares.

Não obstante louvar-se da possibilidade de seguimento radiológico de fetos acometidos por CMV, o padrão-ouro do diagnóstico de infecção fetal pelo CMV é a análise do LA obtido por amniocentese. Com o objetivo de alcançar a mais alta sensibilidade, a amniocentese deve ser realizada até 6–7 semanas após o início da infecção materna e após 21 semanas de gestação, já que uma quantidade detectável do vírus não é secretada no LA após sete semanas de infecção fetal^{5,17} (D, B).

Obtido o LA, inicia-se a procura direta pelo CMV em cultura ou mediante pesquisa do genoma viral pela técnica da reação da cadeia da polimerase (PCR). Caso ambos os métodos sejam negativos, a infecção fetal pode ser descartada com alto nível de certeza (especificidade=100% e valor preditivo negativo=94.2%). No entanto, deve-se ressaltar a probabilidade de haver resultado falso-negativo devido ao tempo inadequado de amniocentese, inapropriado transporte ou processamento da amostra, inibição da PCR por compostos do próprio LA e sensibilidade insatisfatória intrínseca da PCR¹⁷ (B).

Não se recomenda o diagnóstico da infecção fetal pelo teste do IgM do sangue do cordão umbilical, um vez que se onera o concepto com o risco imaneente à cordocentese, bem como o fato de muitos fetos infectados pelo CMV demorarem para produzir IgM específico, fazendo-o apenas em gestação avançada, o que resulta em baixa sensibilidade desse método⁵ (D).

Prognóstico

Não é dos desafios mais fáceis antever as repercussões perinatais da citomegalovirose congênita. Isso se deve às limitações do diagnóstico de infecção fetal pelo CMV, uma vez que resultados positivos nas provas realizadas utilizando-se o LA, como isolamento viral e PCR, não possuem a capacidade de discriminar conceptos que apresentarão sintomas ao nascimento daqueles saudáveis. Vital mencionar que ainda estão sendo estudados os valores da carga viral no LA e sua possível função como marcadores prognósticos da infecção em neonatos. Até o momento, apenas o estudo conduzido por Guerra et al.¹⁸ (B) reportou que níveis de DNA acima de 1000 cópias/mL são preditivos de infecção fetal; salientando-se que valores acima de 100 mil cópias/mL são possivelmente preditivos de infecção congênita sintomática. Outro estudo mais recente revelou que os valores da carga viral em amostras de LA foram significativamente maiores no grupo de fetos sintomáticos, em comparação aos não sintomáticos¹⁹ (B), o que vem a corroborar essa estratégia propedêutica.

Ademais da avaliação da carga viral, a investigação¹⁴ (B) sugere que a avaliação da contagem de plaquetas fetal, pela análise de sangue obtida por cordocentese, possui valor prognóstico independente para desfecho desfavorável (que inclui infecção disseminada quando a gestação é interrompida ou doença sintomática em recém-nascidos) nos casos de plaquetopenia. Essa avaliação, todavia, deve ser considerada apenas prognóstica, não sendo recomendada com finalidade diagnóstica, ficando reservada nos casos de infecção fetal comprovada.

Diagnosticada infecção fetal por CMV, ultrassonografias seriadas devem ser realizadas a cada 2–4 semanas, com o objetivo de procurar sinais da infecção pelo CMV, os quais podem auxiliar na previsão do desfecho. Recentemente, estudo de coorte analisando-se 154 fetos infectados por CMV, reportou valor ultrassonográfico preditivo de recém-nascidos sintomáticos de 78%¹⁵ (B).

Achados intracranianos inequívocos de infecção antenatal pelo CMV (como, por exemplo: ventriculomegalia, calcificações periventriculares, microcefalia, polimicrogiria e hipoplasia cerebelar) são geralmente associados a prognóstico clínico negativo, levando muitas gestantes à interrupção da gravidez²⁰ (B).

Prevenção da infecção congênita e tratamento

Não obstante, os avanços nas técnicas de diagnóstico da infecção fetal pelo CMV e o tratamento ainda representam um desafio, não havendo método padronizado e totalmente efetivo. Dessa forma, a prevenção ainda representa importante ferramenta no sentido de minimizar o risco de infecção congênita.

Sendo assim, algumas das recomendações para gestantes CMV-soronegativas não devem ser esquecidas: lavar as mãos após a troca de fraldas ou limpeza de secreções, não utilizar os mesmos utensílios de cozinha ou o mesmo copo que as crianças, não beijar crianças muito jovens na bochecha ou boca; demais das medidas de higiene geral. Recentemente, Vauloup-Fellous et al.²¹ (B) reportaram que aconselhamento acerca de higiene administrado durante a gravidez reduz a taxa de soroconversão, motivando a equipe obstétrica nesse cuidado.

O desenvolvimento de vacina contra o vírus representa uma das prioridades no cenário atual dessa doença. Em 2009, foram publicados os primeiros resultados de estudo sobre vacina que contém glicoproteína B recombinante do envelope do CMV com o adjuvante MF59. Concluíram os autores que essa vacina apresenta potencial de reduzir a incidência de casos de infecção materna e congênita pelo CMV; todavia, estudos futuros (de estudo fase III) são necessários para confirmar a eficácia²² (A).

Sobre o tratamento da infecção congênita pelo CMV, trabalhos demonstram a eficácia da globulina hiperimune (GIH) na infecção primária materna. Em uma das pesquisas, 45 pacien-

tes infectadas e com amniocentese positiva para CMV foram alocadas em dois grupos: tratamento (31 pacientes receberam 1–3 infusões de 200 UI da GIH), controle (14 pacientes foram randomizadas para não receber o medicamento). No grupo de mulheres tratadas, apenas uma originou um concepto infectado, enquanto sete das 14 mulheres não tratadas conceberam infantes com comprometimento neurológico grave. Um outro braço do mesmo estudo considerou o tratamento de mulheres infectadas, mas sem sinal de comprometimento fetal, para as quais a GIH teria efeito preventivo. Dessas, 37 pacientes foram tratadas com 100 UI de GHI mensal até o parto (com 16% de infecção fetal subsequente), enquanto 65 pacientes na mesma condição não receberam tratamento (com 40% de infecção fetal)¹⁹ (A).

A publicação mais recente do mesmo grupo do estudo anterior relatou a regressão de anormalidades fetais cerebrais devido à infecção primária por CMV após terapia com GHI em três pacientes. O desenvolvimento sensorial, motor e mental desses pacientes, durante o seguimento clínico, foi normal aos quatro e sete anos de idade. Em contraste ao achado anterior, sintomatologia de grave comprometimento cerebral foram diagnosticados em infantes nascidos de pacientes que não receberam GIH²³ (C).

Sobre o tratamento pós-natal, há evidências que sugerem o benefício do ganciclovir no tratamento de infecção congênita pelo CMV em neonatos. Estudo recente sugere que seis semanas de ganciclovir intravenoso para infantes com infecção sintomática pelo CMV, que envolva o sistema nervoso central, pode melhorar o desenvolvimento neurológico aos 6 e aos 12 meses de idade, quando comparados aos infantes que não receberam esse tratamento²⁴ (A).

Considerações finais

Por ocupar o pináculo das causas infecciosas com morbimortalidade perinatal, é a citomegalovirose na gravidez a doença das mais importantes na especialidade. De tal sorte, devem os obstetras adestrarem-se em seu rastreo, antevendo a infecção fetal, já que em estudo nacional realizado no Mato Grosso do Sul observou-se 0,05% de casos IgM reagentes para CMV, sendo 17,9% das gestantes susceptíveis e 82% previamente expostas, demonstrando a prevalência do CMV no rastreo pré-natal²⁵ (C). Demais disso, a pesquisa de drogas para o tratamento e vacinas preventivas constituem-se o grande desafio para os pesquisadores do tema. Enquanto não se progride nessa seara, medidas educativas de prevenção devem ser estimuladas e difundidas entre mulheres em idade fértil, inclusive gestantes, no sentido de evitar a infecção pelo CMV.

Leituras suplementares

- 1 Craig JM, Macauley JC, Weller TH, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Sov Exp Biol Med*. 1957;94(1):4-12.
- 2 Nadal M, Mas PJ, Blanco AG, Arnan C, Solà M, Hart DJ, et al. Structure and inhibition of herpesvirus DNA packaging terminase nuclease domain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(37):16078-83.
- 3 Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-76.
- 4 Coll O, Benoist G, Ville Y, Weisman LE, Botet F, Anceschi MM, et al. Perinatal infections working group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med*. 2009;37(5):433-45.
- 5 Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2010;65(11):736-43.
- 6 Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG*. 2008;115(7):830-5.
- 7 Baquero-Artigao F. Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. [Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(6):535-47.
- 8 Lazzarotto T, Lanari M. Why is cytomegalovirus the most frequent cause of congenital infection? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(10):841-3.
- 9 Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009;46(Suppl 4):S22-6.
- 10 Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Clerici P. Positive predictive value of anti-HCMV IgM as an index of primary infection. *J Virol Methods*. 2010;168(1-2):121-5.
- 11 Carolis S, Santucci S, Botta A, Garofalo S, Martino C, Perrelli A, et al. False-positive IgM for CMV in pregnant women with autoimmune disease: a novel prognostic factor for poor pregnancy outcome. *Lupus*. 2010;19(7):844-9.
- 12 Guisasola ME, Ramos B, Sanz JC, García-Bermejo I, Ory Mancho'n F. Comparison of IgG avidity assays in the confirmation of the diagnosis of cytomegalovirus primary infection. *APMIS*. 2010;118(12):991-3.
- 13 Kanengisser-Pines B, Hazan Y, Pines G, Appelman Z. High cytomegalovirus IgG avidity is a reliable indicator of past infection in patients with positive IgM detected during the first trimester of pregnancy. *J Perinat Med*. 2009;37(1):15-8.
- 14 Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG*. 2008;115(7):823-9.
- 15 Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):380.e1-7.
- 16 Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(7):900-5.
- 17 Goegebuer T, Meensel B, Beuselink K, Cossey V, Ranst M, Hanssens M, et al. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol*. 2009;47(3):660-5.
- 18 Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(2):476-82.
- 19 Nigro G, Adler SP, Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1350-62.
- 20 Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(6):709-17.
- 21 Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol*. 2009;46(Suppl 4):S49-53.
- 22 Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2009;360(12):1191-9.
- 23 Nigro G, Torre RL, Pentimalli H, Taverna P, Lituania M, Tejada BM, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn*. 2008;28(6):512-7.
- 24 Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009;46(Suppl 4):S22-6.
- 25 Figueiró-Filho EA, Senefonte FR, Lopes AH, Morais OO, Souza Júnior VG, Maia TL, et al. [Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas disease and HTLV III infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(2):181-7.