

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL DEPARTAMENTO DE
BIOLOGIA E FARMÁCIA CURSO DE FARMÁCIA**

Thais Lubers

**“IMPACTO DO TRATAMENTO EMPÍRICO DA CITOMEGALVIROSE
EM PACIENTES NÃO TRANSPLANTADOS DO SUL DO BRASIL”**

Santa Cruz do Sul
2018

Thais Lubers

**“IMPACTO DO TRATAMENTO EMPÍRICO DA CITOMEGALOVIROSE
EM PACIENTES NÃO TRANSPLANTADOS DO SUL DO BRASIL”**

Trabalho de conclusão a ser apresentado à disciplina de Trabalho de Curso II, do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul, para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Orientadora: Profa. Dr^a. Lia Gonçalves Possuelo
Coorientadora: Profa. Dr^a. Jane Dagmar Pollo Renner

Santa Cruz do Sul
2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me proporcionado a oportunidade de chegar até aqui.

Agradeço a minha família, principalmente ao meus pais Nair e Remar, pela educação, incentivo e apoio. Por estarem sempre comigo nos momentos em que mais precisei, por não desistirem de mim e principalmente por me ajudar a persistir nos meus objetivos. Vocês sempre serão um exemplo para mim.

Agradeço ao meu namorado, Airton Lopes, por ter me apoiado e me ajudado a seguir em frente, sem nunca desistir.

Agradeço a minha orientadora Lia Gonçalves Possuelo e coorientadora Jane Dagmar Pollo Renner pela dedicação, força e paciência que tiveram ao me ensinar. Obrigada por terem sido importantes no avanço deste trabalho e também na minha vida acadêmica, e principalmente por fazer parte desta conquista.

Agradeço a todos os professores que de certo modo me auxiliaram no meu trajeto durante todos estes anos na faculdade.

Agradeço a toda equipe do hospital Santa Cruz, principalmente a equipe SAME (Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico), que me disponibilizaram os prontuários médicos para que pudesse ser realizado este estudo e a CCIH (Controle de Infecção Hospitalar), que me auxiliou em todo os momentos do estudo.

Gostaria de deixar aqui meus sinceros agradecimentos a todos que de certa maneira me ajudaram nesta caminhada e fizeram tudo valer a pena.

RESUMO

O tratamento para citomegalovírus em hospitais tem sido realizado utilizando o fármaco ganciclovir intravenoso baseando-se apenas na presença ou ausência de sinais clínicos, podendo assim estabelecer inúmeros problemas ao paciente, bem como impacto econômico na área da saúde. Entre as principais desvantagens do tratamento sem diagnóstico prévio pode-se citar o custo da droga, classificando o tratamento para citomegalovírus um grande desafio a saúde pública. O objetivo deste estudo foi analisar o impacto do tratamento da citomegalovirose em pacientes não transplantados do sul do Brasil. Realizou-se um estudo de corte transversal retrospectivo envolvendo dados dos pacientes com hipótese diagnóstica de citomegalovirose, que utilizaram o medicamento ganciclovir, internados no período de 2009 a 2017, em um Hospital de Ensino, localizado na Cidade de Santa Cruz do Sul - RS. A lista dos pacientes foi obtida através do Sistema da Farmácia Interna Hospitalar e os dados destes foram coletados em prontuários médicos disponibilizados pelo Serviço de Arquivamento Médico e Estatístico do hospital, onde foi realizada busca das variáveis sociodemográficas e posologia administrada para cálculo de custo do Ganciclovir. Para análise de custo com internação foram utilizados os arquivos da Autorização de Internação Hospitalar. Foi encontrado um total de 31 pacientes que utilizaram o medicamento ganciclovir, sendo que 54,8% eram crianças. 58,1% dos pacientes foram atendidos pelo SUS. As crianças tiveram maior tempo de internação quando comparado aos adultos ($p < 0,05$) e o custo com o tratamento também foi maior. O custo do tratamento aumenta especialmente devido a necessidade de descarte de volumes consideráveis de medicação, o que impactou em um custo médio de R\$ 2.007,01 somente pelo descarte de frascos contendo volumes de medicação não utilizados. Conclui-se que o grupo das crianças ocasionam maiores gastos no âmbito hospitalar, quando se analisa o alto custo originado pelo uso do ganciclovir, bem como valores elevados que são gastos com internação e com desperdício de medicação devido a ausência de frascos contendo volumes menores para uso pediátrico.

Palavras-chave: Citomegalovírus; Tratamento; Ganciclovir; Impacto; Custo.

ABSTRACT

The treatment for cytomegalovirus in hospitals has been performed using the intravenous ganciclovir drug based on the presence or absence of clinical signs, which can establish numerous problems for the patient as well as economic impact in the health area. Among the main disadvantages of treatment without a previous diagnosis can be mentioned the cost of the drug, classifying treatment for cytomegalovirus as a major public health challenge. The aim of this study was to analyze the impact of cytomegalovirus treatment in non-transplanted patients from southern Brazil. A retrospective cross-sectional study involving data from patients with a diagnostic hypothesis of cytomegalovirus who used the drug ganciclovir hospitalized from 2009 to 2017 at a Teaching Hospital located in the City of Santa Cruz do Sul, RS, Brazil, was conducted. The list of patients was obtained through the Hospital Internal Pharmacy System and the data were collected in medical records made available by the Medical and Statistical Archiving Service of the hospital, where a sociodemographic and managed dosage search was performed to calculate the cost of Ganciclovir. For hospitalization cost analysis, the files of the Hospital Inpatient Authorization were used. A total of 31 patients who used the drug ganciclovir were found, with 54.8% being children. 58.1% of the patients were attended by SUS. The children had longer hospitalization time compared to adults ($p < 0.05$) and the cost of treatment was also higher. The cost of treatment increases especially due to the need to dispose of considerable volumes of medication, which impacted at an average cost of R \$ 2,007.01 only for the disposal of bottles containing unused medication volumes. It is concluded that the group of children causes higher expenditures in the hospital, when it is analyzed the high cost originated by the use of ganciclovir, as well as high values that are spent with hospitalization and with wasted medication due to the absence of bottles containing smaller volumes for pediatric use.

Keywords: Cytomegalovirus; Treatment; Ganciclovir; Impact; Cost.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1.INTRODUÇÃO | 7 |
| 2.OBJETIVOS..... | 9 |
| 2.1 Objetivo geral..... | 9 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 9 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO..... | 10 |
| 3.1 Histórico da doença..... | 10 |
| 3.2 Estrutura do vírus | 11 |
| 3.3 Características Imunológicas..... | 11 |
| 3.4 Patologia..... | 12 |
| 3.4.1 Transmissao | 12 |
| 3.4.2 Infecção Congênita..... | 13 |
| 3.4.3 Imunocomprometidos | 14 |
| 3.4.4 Tratamento | 14 |
| 3.4.5 Ganciclovir..... | 15 |
| 3.4.6 Tratamento empírico com ganciclovir | 16 |
| 3.4.7 Custo com tratamento e hospitalização..... | 18 |
| 3.4.8 Diagnóstico | 19 |
| 3.4.9 Epidemiologia | 19 |
| 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 20 |
| 5 CONCLUSÃO | 35 |
| 6. REFERÊNCIAS..... | 36 |
| ANEXOS..... | 44 |
| ANEXO A -Parecer de aprovação do CEP | 44 |
| ANEXO B - Instrumento de coleta: Caracterização clínica do paciente..... | 45 |
| ANEXO C - Instrumento para coleta de dados: Análise de Custo..... | 46 |

| | |
|--|----|
| ANEXO D - Anexo D – Normas para publicação na Revista Epidemiologia e Serviços de saúde..... | 48 |
|--|----|

1. INTRODUÇÃO

A citomegalovírose é uma doença infecciosa ocasionada pelo citomegalovírus (CMV). Este vírus pertence à família Herpesviridae sendo conhecido como herpesvírus humano tipo 5 (HHV-5), composto por ácido desoxirribonucleico (DNA) e considerado o maior herpes vírus humano, com genoma de 165 genes (SYGGELOU et al., 2010; COLL et al., 2009; SCHLEISS, 2011; MANICKLAL et al., 2013; ADLAN et al., 2015).

As doenças infecciosas são conhecidas como um dos maiores problemas relacionadas a saúde, podendo ocasionar mortalidade, diminuição da qualidade de vida do paciente e impacto econômico, tanto para os familiares como no âmbito da saúde (WALDMANI, SATO, 2016).

A infecção por CMV pode acontecer em qualquer idade, sendo que a maioria dos casos acabam passando despercebidos, no entanto, diversas consequências podem ser ocasionadas. Em imunocomprometidos pode originar diversas doenças, incluindo pneumonia, gastroenterite, encefalite, colite, hepatite e retinite. Já em recém-nascidos, a infecção congênita pode ocasionar problemas no desenvolvimento neurossensorial a longo prazo. Além disso 90% são assintomáticos ao nascer, destacando-se também a complexidade em se obter um diagnóstico clínico nestas situações (RAFAILIDIS et al., 2008; BATES, ZUMLA, TEMBO, 2014; LAROCHELLE, et al., 2016).

O tratamento do vírus é realizado através da administração de drogas antivirais ganciclovir, valganciclovir, foscavir e aciclovir, que agem inibindo a replicação do vírus. Atualmente, o medicamento mais utilizado para tratar CMV é o ganciclovir, no entanto, tem sido muito questionado a respeito da sua toxicidade, bem como seus efeitos colaterais e elevados custos que geram preocupação na área da saúde (JUNQUEIRA, SANCHO, SANTOS, 2008; MERCIER, NARO, 2014).

A principal toxicidade relatada do ganciclovir é hematológica, produzindo neutropenia, trombocitopenia e toxicidade hepática, principalmente se administrado via intravenosa, podendo resultar em concentrações plasmáticas elevadas. Tem-se observado também febre, náusea, vômito, diarreia, tremor, dor de cabeça e erupção cutânea como efeitos colaterais. Desta classe terapêutica de antivirais, foi analisado através de um estudo in vitro que o ganciclovir é um dos que mais possui potencial de genotoxicidade, ou seja, possui efeito tóxico sob o material genético (FRANGE, VILLE, 2018). Ensaios clínicos demonstram que todas estas consequências podem acontecer tanto em crianças, como adultos. Por isso, a família do paciente e os profissionais da saúde devem analisar atentamente os possíveis riscos associados ao tratamento (BUCK, 2009).

Levando em consideração o custo do medicamento e os efeitos colaterais provenientes do seu uso, torna-se necessária interpretação minuciosa dos casos, a fim de decidir a melhor conduta a ser realizada. Existe reduzida proporção de pacientes que são diagnosticados através de exames. Atualmente, o tratamento tem sido realizado baseando-se na suspeita clínica do paciente, porém o tratamento empírico pode ocasionar problematização, principalmente implicando no tempo de internação dos mesmos, bem como custos com hospitalização e medicamentos (CROUGH, KHANNA, 2009; BARRETO et al., 2016; HILDITCH et al., 2018).

Diante desse contexto, justifica-se a importância de analisar o impacto do tratamento empírico da citomegalovirose em crianças e adultos não transplantados.

REFERÊNCIAS

- ADLAND, E. et al. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era. *Frontiers in Microbiology*, v.24, n.6, p.1016, Set. 2015.
- ALMEIDA, L.N.B. et al. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v.35, n.2, p.124-129, 2001.
- AMIR, J.; WOLF, D.G.; LEVY, I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *European Journal of Pediatrics*, p.1061–1067, 2010.
- ANTONELLI, G.; TURRIZIANI, O. Antiviral therapy: old and current issues. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v.40, p.95-102, 2012. 40 (2012).
- ARAÚJO, W.M.B. Análise dos custos com internações hospitalares com crianças de até um ano de idade no Brasil por Grandes Regiões entre 2006 e 2016 [monografia]. Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2017.
- BARRETO, M.F.C. et al. Sepsis em um hospital universitário: estudo prospectivo para análise de custo da hospitalização de pacientes. *Journal of School Nursing*, v.50, n.2, p.302-308, 2016.
- BATES, M.; TEMBO, J.; ZUMLA, A. Congenital cytomegalovirus infections in sub-Saharan Africa – a neglected and growing problem. *Tropical Medicine and International Health*, v.19, n.8, p.996-998, 2014.
- BIRON, K.K. Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Research*, v. 71, n.2, p.154–163, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. “Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília”, Distrito Federal, 2009.
- BOPPANA, S.B.; ROSS, S.A.; FOWLER, K.B. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. *Clinical Infectious Diseases*, v.57, n. 4, p. 178-181, Dez. 2013.
- BOECKH, M.; GEBALLE, A.P. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *Journal of Clinical Investigation*, v.121, n.5, p. 1673–1680, Mai. 2011.
- BRUMINHENT, J.; RAZONABLE, R.R. Management of cytomegalovirus infection and disease in liver transplant recipients. *World Journal of Hepatology*, v. 6, n. 6, p. 370-383, Jun. 2014.
- BUCK, M.L. Ganciclovir and Valganciclovir Use in Children. *Pediatric pharmacotherapy*, v.15, n.10, 2009.
- CANNON, M.J. et al. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Reviews in Medical Virology*, v.24, n. 5, p. 291-307, Set. 2014.

CHEVILLOTTE, M. et al. A new tool linking human cytomegalovirus drug resistance mutations to resistance phenotypes. *Antiviral Research*, v.85, n.2, p.318-327, Fev. 2010.

CHOU, S.; ERCOLANI, R.J.; VANARSDALL, A.V. Differentiated Levels of Ganciclovir Resistance Conferred by Mutations at Codons 591 to 603 of the Cytomegalovirus UL97 Kinase Gene.

COLL, O. et al. Guidelines on CMV congenital infection. *Journal of Perinatal Medicine*, v.37, n.5, p.433-45, *Journal of Clinical Microbiology*, v.55, n.7, p.2098-2104, 2017.

CONNOR, T.H. et al. NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. *Department of health and human services*, p.4-34, 2014.

CROUGH, T.; KHANNA, R. Immunobiology of Human Cytomegalovirus: from Bench to Bedside. *Clinical microbiology reviews*, v.22, n. 1, p.76-98, Jan. 2009.

DAI, X. et al. The smallest capsid protein mediates binding of the essential tegument protein pp150 to stabilize DNA containing capsids in human cytomegalovirus, *PLOS Pathogens*, v.9, n.8, p.3-11, Ago. 2013.

DUMENIL, A.J. et al. A Pharmacodynamic Model of Ganciclovir Antiviral Effect and Toxicity for Lymphoblastoid Cells Suggests a New Dosing Regimen To Treat Cytomegalovirus Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v.56, n.7., p. 3732–3738, 2012.

EL CHAER F.; SHAH D.P.; CHEMALY R.F. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipient. *Blood Journal*, v.128, n.23, p.2624-2636, 2016.

ENDERS, G. et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in pregnant women, bone marrow donors and adolescents in Germany, 1996–2010. *Medical Microbiology and Immunology*, v.201, n.3, p.303-309, Ago. 2012

FIGUEIRÓ-FILHO, E.A. et al. Frequência das infecções pelo HIV-1, rubéola, sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes simples, hepatite B, hepatite C, doença de Chagas e HTLV I/II em gestantes, do Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.40, n.2, p.181-187, Mar. 2007.

FOULON, I. et al. A 10-Year Prospective Study of Sensorineural Hearing Loss in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection. *The Journal of Pediatrics*, v.153, n.1, p.84-88, Jul. 2008.

FOWLER, K.B. Congenital Cytomegalovirus Infection: Audiologic Outcome. *Clinical Infectious Diseases*, v.57, n.4, p.182-184, 2013.

FRANGE, P. VILLE, M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Medicine Et Maladies Infectieuses journal*, v.17, 2018.

GEER, A.J. Diagnostic Testing or Empirical Therapy for Patients Hospitalized with Suspected Influenza: What to Do? *Clinical Infectious Diseases*, v.48, p.14-19, 2009.

GHEITH, O. et al. Successful Cost-Effective Prevention of Cytomegalovirus Disease in Kidney Transplant Recipients Using Low-Dose Valganciclovir. *Experimental and Clinical Transplantation*, p.156-163, 2017.

GIANELLA, S. et al. Seminal Shedding of CMV and HIV Transmission among Men Who Have Sex with Men. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v.12, p. 7585-7592, 2015.

HILDITCH, C. Does screening for congenital cytomegalovirus at birth improve longer term hearing outcomes? *Archives of Disease in Childhood*, p.1-5, 2018.

HO, M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Medical Microbiology and Immunology*, v.197, n.2, p.65-73, 2008.

IMAMURA, T. et al. Oral valganciclovir treatment for congenital cytomegalovirus infection. *Journal of the Japan Pediatric Society*, v.53, n.2, p.249-252, 2011.

INAGAKI, A.D.M. et al. Soroprevalência de anticorpos para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e HIV em gestantes sergipanas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.42, n.5, p.532-536, Out. 2009.

IVERSEN, A.C. et al. Human NK Cells Inhibit Cytomegalovirus Replication through a Noncytolytic Mechanism Involving Lymphotoxin-Dependent Induction of IFN- γ . *The Journal of Immunology*, v.175, n. 11, p. 7568-7574, Dez. 2005.

JABS, D.A. et al. Mutations Conferring Ganciclovir Resistance in a Cohort of Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome and Cytomegalovirus Retinitis. *The Journal of Infectious Diseases*, v.15, n.2, p.333-337, 2001.

JUNQUEIRA, J.J.M.; SANCHO, T.M.; SANTOS, V.A. Citomegalovírus: Revisão dos Aspectos Epidemiológicos, Clínicos, Diagnósticos e de Tratamento. NewsLab, 2008.

KAGAN, K.O.; HAMPRECHT, K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v.296, n.1, p.15-26, Jul. 2017.

KALEJTA, R.F. Tegument Proteins of Human Cytomegalovirus. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v.72, n.2, p. 249-265, Jun. 2008.

KALEJTA, R.F.; BECHTEL, J.T.; SHENK, T. Human cytomegalovirus pp71 stimulates cell cycle progression by inducing the proteasome-dependent degradation of the retinoblastoma family of tumor suppressors. *Molecular and Cellular Biology*, v.23, n.6, p. 885-1895, Mar. 2003.

KORSMAN, S.N.J. et al. *Virologia*. 1ª ed. - Rio de Janeiro, 2014.

LAROCHELLE, M.B., et al. Cytomegalovirus retinitis in pediatric stem cell transplants: report of a recent cluster and the development of a screening protocol. *American Journal of Ophthalmology*, n.175, p.8-15. Out. 2016.

- LOBATO-SILVA, D.F. Citomegalovírus: epidemiologia baseada em dados de soroprevalência. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v.7, p.213-219, 213-219.
- LOPEZ, A.S; et al. Congenital Cytomegalovirus-related Hospitalizations in Infants <1 Year of Age, United States, 1997–2009. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v.33, n.11, p.1119-1123, 2014.
- LUNA, E.J.A. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. *Revista Brasileira de epidemiologia*, v.5, n.3, 2002.
- LURAIN, N.S.; CHOU, S. Antiviral Drug Resistance of Human Cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, v.23, n.4, p.689–712, 2010.
- MA, Y. et al. Human CMV transcripts: an overview. *Future Microbiology Journal*, v.7, n.5, p. 577-593, Mai 2012.
- MANICKLAL, S. et al. The “Silent” Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Reviews*, v.26, n.1, p. 86-102, Jan. 2013.
- MARERI, A. et al. Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v.29, n.10, p.1657-1664, 2016.
- MARSICO, C.; KIMBERLIN, D.W. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and Treatment. *Italian Journal of Pediatrics*, v.43, n.38, p.1-8, 2017.
- MARSHALL, B.C.; KOCH, W. Antivirals for Cytomegalovirus Infection in Neonates and Infants. *Pediatric Drugs jornal*, v.11, n.5, p.309-321, 2009.
- MELIONE, L.P.R.; JORGE, M. H.P.M. Gastos do Sistema Único de Saúde com internações por causas externas em São José dos Campos, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v.24, n.8, p.1814-1824, 2008.
- MERCIER, G., NARO, G. Costing Hospital Surgery Services: The Method Matters. *PLoS One*, v.9, n.5, 2014.
- MESTAS, E. Congenital Cytomegalovirus. *Advances in Neonatal Care*, v.16, n.1, p.60-65, 2016.
- MICHAELS, M. G. et al. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v.22, n.6, p.504-508, 2003.
- MICHAELS, M. G. Treatment of congenital cytomegalovirus: where are we now? *Expert Review of Anti-infective Therapy*, v.5, n.3, p.441-448, 2007.
- MOORE, J.P.; DOMS, R.W. The entry of entry inhibitors: A fusion of science and medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.100, n.19, p.1-5, Set. 2003.

MOSS, R.; RICKINSON, A. Cellular immunotherapy for viral infection after hsc transplantation. *Nature Journal*, v.5, n.1, p. 9-20, Jan 2005.

MULLAN, B.J. Congenital cytomegalovirus — time to diagnosis, management and clinical sequelae in Australia: opportunities for earlier identification. *The Medical Journal of Australia*, v.194, n.12, p.625-629, 2011.

NASSETTA, L.; KIMBERLIN, D.; WHITLEY, R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. v.63, p.862–867,2009.

NIGRO, G. et al. Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection. *The New England Journal of Medicine*, v. 353, n.13, p.1350-1362, Set. 2005

ODEBERG, J. et al. Human cytomegalovirus protein pp65 mediates accumulation of HLA-DR in lysosomes and destruction of the HLA-DR α -chain. *Blood Journal*, v.101. n. 12, p. 4870-4877, 2003.

OLIVEIRA, F.L. et al. Infecção pelo citomegalovírus na gestação: uma visão atual. *Femina*, v.39, n.11, p.516-519, 2011.

OKAK, S. et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in southern Turkey. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v.39, n.3, p.231-240, 2007.

PASCHALE, M. et al. Incidence and Risk of Cytomegalovirus Infection during Pregnancy in an Urban Area of Northern Italy. *Hindawi Publishing Corporation*, 2009.

PASS, R.F.; BOGER, R.A. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Research*, v.1, n.7, p.1-14, 2018.

PERES, M.M. Infecção congénita por citomegalovírus: Importante causa de surdez neurossensorial adquirida. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial*, v.54, n.3, 2016.

PHELIPPIN, D.P.S. O perfil de utilização de antimicrobianos em um hospital: uma análise de custo [dissertação]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, 2016.

PLOSA, E.J. et al. Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics in Review*, v. 33, n.4, p. 156-163, Jul. 2012.

RAFAILIDIS, P.I. et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology Journal*, v.5, n.47, p. 1-17, Mar. 2008.

RAWLINSON, W.D. et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Journal The Lancet Infectious Diseases*, v.17, n.6, p.177-188, 2017.

RAZONABLE, R.R.; HAYDENB, A.R.T. Clinical Utility of Viral Load in Management of Cytomegalovirus Infection after Solid Organ Transplantation. *Clinical Microbiology Reviews*, v.26, n.4, p.703-727, Out. 2013

RAZONABLE, R.R. Drug-resistant cytomegalovirus: clinical implications of specific mutations. *Current Opinion in Organ Transplantation journal*, p.1-7, 2018.

RAZONABLE, R. R.; HUMAR, A. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*, v.13, p.93-106, Mar. 2013. Qualis

ROSS, S.; LONG, S.S.; KIMBERLIN, D.W. Closer to Universal Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection but Far Away from Antiviral Therapy in All Infected Infants. *The Journal of Pediatrics*, p.1-3, 2018.

ROSSINI, G. et al. Interplay between Human Cytomegalovirus and Intrinsic/Innate Host Responses: A Complex Bidirectional Relationship. *Hindawi Publishing Corporation*, p.1-16, 2012

ROSAL, T.D. et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *Journal of Clinical Virology*, v.55, p.72-74, 2012.

RUFINO, C. et al. Como promover a desospitalização devido ao transplante de órgãos sólidos? Panorama atual no Brasil e profilaxia da infecção pelo citomegalovírus com valganciclovir. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 8, n.1, p. 47-57, 2016.

SANTOS, N.S.O.; ROMANOS, M.T.V.; WIGG, M.D. Introdução a virologia humana. 2.ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

SINCLAIR, J.; SISSONS, P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus, *Journal of General Virology*, v.87, n.7, p.1763-1779, Jul. 2006.

SYGGELOU, A. et al. Congenital cytomegalovirus infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v.1205, p.144-147, Set. 2010. Qualis A2

SCHLEISS, M.R. Acquisition of human cytomegalovirus infection in infants via breast milk: natural immunization or cause for concern? *Reviews in Medical Virology*, v.16, n.2, p.73-82, Nov. 2006

SCHLEISS, M.R. Congenital Cytomegalovirus Infection: Molecular Mechanisms Mediating Viral Pathogenesis. *Infectious Disorders Drug Targets*, v.11, n.5, p.449-465, Out. 2011.

SCHLEISS, M.R. Cytomegalovirus in the Neonate: Immune Correlates of Infection and Protection. *Hindawi Publishing Corporation*, Ago. 2013.

SIQUEIRA, Internações por doenças relacionadas ao saneamento ambiental inadequado na rede pública de saúde da região metropolitana de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2010-2014. *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v.26, n.4, p.795-806, 2017.

STRONATI, M. et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of Valganciclovir in Newborns with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Current Drug Metabolism*, v.14, n.2, p.208-215, 2013.

SYLWESTER, A.W. et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4 and CD8 T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *The Journal of Experimental Medicine*, v.202, n.5, p.673-685, Set. 2005

TABATABAEE, M.; TAYYEBI, D. Seroepidemiologic study of human cytomegalovirus in pregnant women in Valiasr Hospital of Kazeroon, Fars, Iran. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, v.22, n.6, p.517-521, Jun. 2009

TANDON, R.; MOKARSKI, E. S. Control of Cytoplasmic Maturation Events by Cytomegalovirus Tegument Protein pp150. *Journal of Virology*, v.82, n.19, p. 9433-9444, Out. 2008.

TOMTISHEN, J.P. Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). *Virology Journal*, v.9, n.22. p.3-8, 2012.

TRGOVCICH, J. Human Cytomegalovirus Protein pp71 Disrupts Major Histocompatibility Complex Class I Cell Surface Expression. *Journal of Virology*, v.80, n.2, p. 951-963, Jan. 2006.

UPADHYAYULA, S.; MICHAELS, M. G. Ganciclovir, Foscarnet, and Cidofovir: Antiviral Drugs Not Just for Cytomegalovirus. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, v.2, n.3, 2013.

VALONES, M.A.A. et al. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review. *Brazilian Journal of Microbiology*, v.40, n.1, p.1-11, 2009.

VAN GELDER-HASKER, M.R. et al. Peri- and intraventricular cerebral sonography in second- and third-trimester high-risk fetuses: a comparison with neonatal ultrasound and relation to neurological development. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v.22, n.2, p.110-120, Ago. 2003.

VARNUM, S.M. et al. Identification of Proteins in Human Cytomegalovirus (HCMV) Particles: the HCMV Proteome. *Journal of Virology*, v.78, n.20, p. 10960-10966, Out. 2004

WALDMANI, E.A.; SATOI, A.P.S. Trajetória das doenças infecciosas no Brasil nos últimos 50 anos: um contínuo desafio. *Revista de saúde pública*, p. 50-68, 2016.

WHITE, D.W.; BEARD, R.S.; BARTON, E.S. Immune modulation during latente herpesvirus infection. *Immunological Reviews*, v.245, n.1, p. 189–208, Jan. 2011

YAMAMOTO, A.Y. et al. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v.202, n.3, p.1-8, Mar. 2010.