



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA SIMÕES FRIAS DA SILVA

***Infeção não-primária por citomegalovírus e surdez de início  
tardio: um caso clínico***

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA SOFIA MARGARIDA MARQUES DE PAIVA

DOUTOR JOÃO ELÓI GONÇALVES PEREIRA DE MOURA

FEVEREIRO/2022



## ÍNDICE

Resumo .....	4
Abstract .....	5
Introdução.....	6
Caso Clínico .....	8
Discussão .....	12
Conclusão.....	20
Referências bibliográficas.....	21
Anexos.....	23

## RESUMO

**Introdução:** A infecção congénita por citomegalovírus (CMV) é a infecção viral intrauterina mais frequente no mundo e constitui a causa de surdez neurossensorial não hereditária mais comum em crianças, nos países desenvolvidos. Apesar de poder ser sintomática ao nascimento, na maioria das vezes trata-se de uma infecção assintomática, não rastreada no nosso país e que pode conduzir a sequelas importantes a longo prazo, como a surdez neurossensorial. Além disso, a infecção congénita por CMV tanto pode ocorrer em filhos de mulheres infetadas por CMV durante a gravidez, sem imunidade serológica prévia (infecção primária), como em filhos de mulheres com imunidade serológica documentada previamente à gravidez (infecção não-primária). No caso clínico em apreço, estamos perante uma infecção não-primária com uma apresentação atípica: quadro de surdez súbita, bilateral e de início tardio.

**Caso Clínico:** Descrevemos o caso de uma doente do sexo feminino de 2 anos de idade que iniciou um quadro de surdez súbita bilateral neurossensorial, sem mais alterações. Sabe-se que tinha passado no rastreio auditivo neonatal. Realizou-se um estudo genético, na tentativa de encontrar possível causa genética de surdez, mas sem sucesso. De seguida, procedeu-se à pesquisa de DNA de CMV no sangue seco do cartão de diagnóstico precoce, o que confirmou a ocorrência de infecção congénita por CMV.

**Conclusão:** Tendo em consideração a prevalência da infecção congénita por CMV nos países desenvolvidos, é paradoxal o facto de esta infecção não ser universalmente rastreada. O seu diagnóstico permitiria um acompanhamento regular das crianças, reconhecendo-se precocemente sequelas como a surdez, o envolvimento do sistema nervoso central e do oftalmológico e também o tratamento precoce de crianças sintomáticas. Assim, na ausência de um rastreio, a grande maioria das infeções não é detetada em tempo útil, período em que se poderia, de facto, prevenir algumas destas consequências e melhorar a qualidade de vida destas crianças.

**Palavras-chave:** Citomegalovírus, Infecção congénita, Surdez

## ABSTRACT

**Introduction:** Congenital cytomegalovirus infection is the leading cause of intrauterine viral infection worldwide and the most common cause of nonhereditary sensorineural hearing loss in children, on developed countries. Despite the possibility of being symptomatic at birth, most of the times it is an asymptomatic infection that is not screened in our country and that can develop significant long-term sequelae such as sensorineural hearing loss. Furthermore, congenital CMV infection can either occur in children of women infected with CMV during pregnancy, without evidence of prior serological immunity (primary infection) or in children of women with documented serological immunity before pregnancy (non-primary infection). In this case report, we deal with a non-primary infection with an atypical presentation: delayed-onset bilateral sudden hearing loss.

**Case Report:** We describe the case of a 2-year-old female patient who presented sudden sensorineural bilateral hearing loss, with no other symptoms. The patient had passed her newborn hearing screening. A genetic study was performed in an attempt to find a possible genetic cause of hearing loss, but without success. A CMV DNA search was then performed on dried blood spot samples, which confirmed the occurrence of congenital CMV infection.

**Conclusion:** Given the prevalence of congenital CMV infection in developed countries, it appears as a paradox that this infection is not universally screened. Its diagnosis would allow regular follow-up of children, early recognition of sequelae such as hearing loss, central nervous system and ophthalmologic involvement and also allow early treatment of symptomatic children. Thus, in the absence of a screening program, most infections are not detected in a timely manner in which some of these consequences could in fact be prevented and the quality of life of these children improved.

**Keywords:** Cytomegalovirus, Congenital infection, Hearing loss

## INTRODUÇÃO

O citomegalovírus, também denominado vírus herpes humano do tipo 5, é um vírus muito comum na população, tendo uma natureza ubíqua. Sendo um vírus que pertence à família *Herpesviridae*, tem capacidade de ficar latente indefinidamente, podendo ser reativado face a vários estímulos.<sup>1,2</sup> Por esta razão, a maior parte da população adulta é seropositiva para CMV: em Portugal, estima-se que essa percentagem populacional corresponda a 70%.<sup>3</sup> A sua transmissão ocorre por diversas vias: por via vertical, por transplantação, por transfusão, por via sexual, por amamentação e, mais frequentemente, por contacto com saliva e urina de crianças até cerca dos 3 anos. Consequentemente, existem 3 cenários possíveis: a infeção de um indivíduo imunocompetente, a de um indivíduo imunocomprometido e a infeção congénita.<sup>3</sup>

De facto, o estudo da infeção congénita por CMV assume especial relevância, na medida em que se trata da infeção viral intrauterina mais comum no mundo e representa a causa de surdez neurossensorial não hereditária mais comum em crianças, nos países desenvolvidos.<sup>1,2,4</sup> Em Portugal, tem uma prevalência de aproximadamente 0,67%.<sup>5</sup> Esta infeção pode ser classificada de várias formas. Em relação à sintomatologia ao nascimento, 85%-90%<sup>6</sup> dos casos correspondem a infeções assintomáticas, ou seja, sem sintomas aparentes de infeção congénita ao nascimento. No entanto, mesmo neste tipo de infeção, podem desenvolver-se sequelas a longo prazo tais como surdez neurossensorial (7%-21%),<sup>7</sup> défices motores e cognitivos e alterações visuais. Por sua vez, as infeções sintomáticas representam 10%-15%<sup>6</sup> dos casos e as suas manifestações clínicas são variáveis num espectro que vai desde achados inespecíficos até ao envolvimento multissistémico severo e morte. Por definição, a infeção sintomática pressupõe a presença ao nascimento de pelo menos uma das seguintes características clínicas: petéquias ou púrpura, hepatoesplenomegalia, icterícia, microcefalia, letargia, hipotonia, coriorretinite, convulsões ou surdez.<sup>6</sup> Importa também distinguir infeção primária por CMV de não-primária já que a transmissão intrauterina do vírus pode ocorrer em ambos os casos. A infeção materna é classificada como primária se o CMV é adquirido durante a gravidez, na ausência de imunidade serológica prévia. Contudo, a infeção não-primária é a mais comum, correspondendo a quase dois terços dos casos.<sup>4</sup> Trata-se da infeção da grávida que apresentava imunidade serológica para CMV, previamente à gestação. Este fenómeno pode acontecer por reativação da infeção materna prévia ou por reinfeção, devido a aquisição de uma estirpe viral geneticamente diferente.<sup>4,6</sup>

A surdez neurosensorial é uma das sequelas permanentes mais comuns e importantes da infeção congénita por CMV.<sup>1,2,6-8</sup> Ela pode estar presente ao nascimento ou, por outro lado, surgir mais tardiamente: a surdez de início tardio.

No presente trabalho, apresentamos o caso de uma doente que iniciou um quadro de surdez súbita bilateral aos 2 anos de idade, em que se confirmou, posteriormente, o diagnóstico de infeção congénita por CMV devido a uma infeção materna não-primária. Tendo em conta que esta não é a apresentação típica desta infeção— não só por se tratar de uma surdez súbita bilateral, ao invés de uma surdez progressiva, mas também pelo facto de a mãe apresentar previamente à gestação serologias mostrando imunidade para CMV— a apresentação deste caso clínico é relevante. Assim, propomo-nos a apresentar este caso e fazer uma breve revisão da literatura atual sobre a infeção congénita por CMV, a sua fisiopatologia, rastreio, tratamentos disponíveis e perspetivas futuras.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 2 anos de idade e raça caucasiana, previamente saudável, dirigiu-se ao serviço de urgência por hipoacusia. A hipoacusia era profunda, bilateral e teve um início súbito, ao longo de 48 horas. A criança não apresentava história de infeções recentes, nem história de trauma (físico ou acústico) ou de toma de fármacos ototóxicos.

Tratou-se de uma Gesta II Para II. A gravidez decorreu sem intercorrências, à exceção de um episódio de descolamento da placenta que motivou repouso absoluto da mãe. O parto foi induzido às 41 semanas, o seu Índice de Apgar foi de 9/10/10, o peso ao nascimento foi 3605g (percentil 78), o comprimento 51,3 cm (percentil 84) e o perímetro cefálico de 34 cm (percentil 54). A recém-nascida passou no rastreio auditivo neonatal universal (RANU) por otoemissões acústicas (OEA), bilateralmente. Teve um crescimento estato-ponderal normal, com perímetro cefálico no P50 a evoluir paralelo à curva de percentis e desenvolvimento dentro do normal: sentou-se aos 6 meses, iniciou a marcha aos 16 meses, disse as primeiras palavras aos 9 meses e as primeiras frases antes dos dois anos. No entanto, segundo os pais, tinha ainda quedas frequentes. Como antecedentes pessoais patológicos apenas se destacou um internamento por bronquiolite no 1º mês de vida. Em relação aos antecedentes familiares, estes eram irrelevantes, particularmente no que respeita a história familiar de surdez.

No serviço de urgência, à otoscopia era evidente a presença de cerúmen, tendo-se procedido inicialmente à remoção deste. De seguida, fez-se timpanometria, que revelou um timpanograma tipo B de Jerger (Fig.1), compatível com otite serosa. Fez também OEA: sem respostas do ouvido direito e apenas uma resposta do ouvido esquerdo aos 4KHz (Fig.2). Posteriormente, realizou um audiograma tonal em campo livre com resposta apenas a 85dB a 250Hz (Fig.3). Assim, optou-se por iniciar corticoterapia oral, em doses adequadas, mas não houve melhoria em termos auditivos.



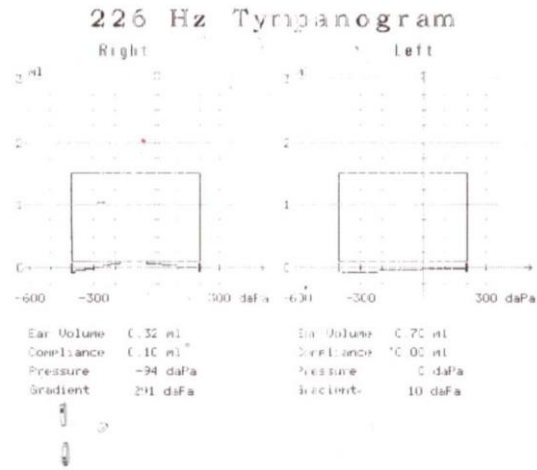


Figura 1: Timpanograma tipo B de Jerger, típico de otite serosa.

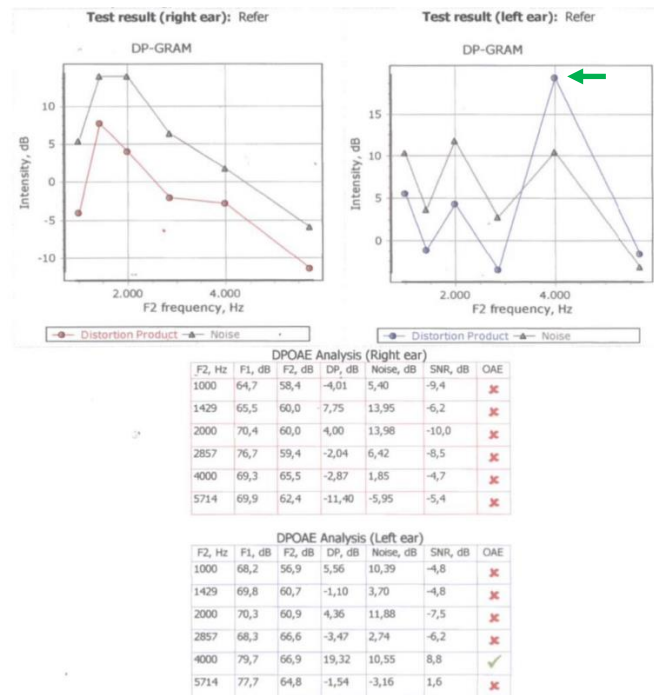
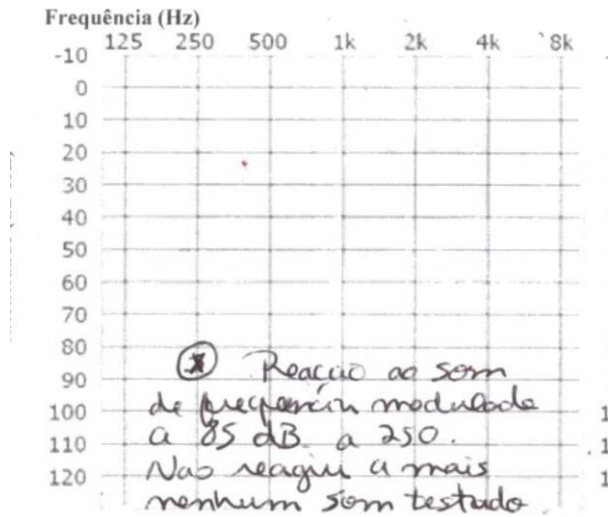


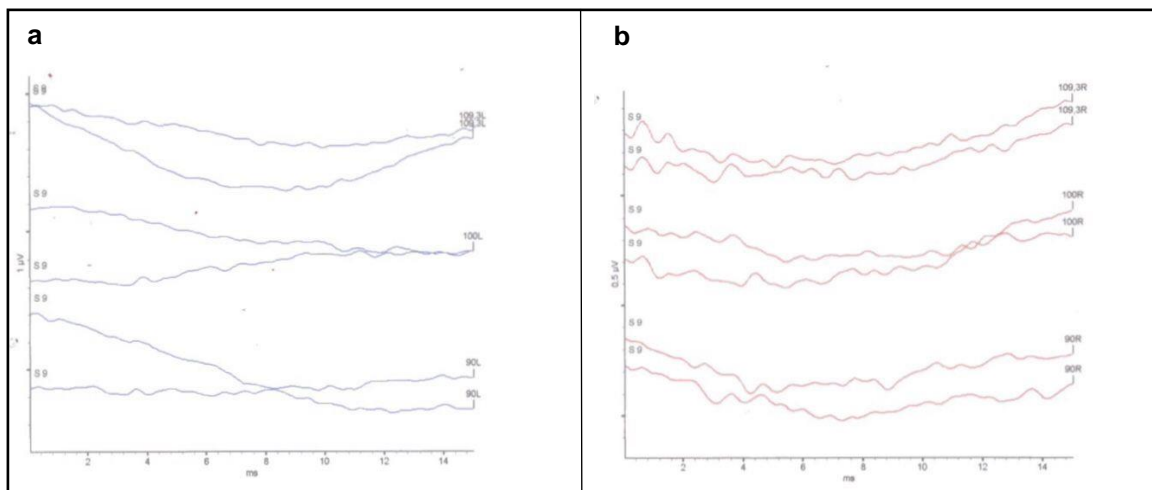
Figura 2: Otoemissões acústicas - sem otoemissões, à exceção do ouvido esquerdo (seta verde).



**Figura 3:** Audiograma tonal em campo livre.

Procedeu-se a miringotomia por otite serosa, com saída abundante de *glue*, bilateralmente. A membrana timpânica esquerda estava mais espessada e havia uma pequena laceração no canal auditivo externo direito, na qual se colocaram gotas antibióticas.

Seguidamente, foram realizados potenciais evocados auditivos (PEA) sob anestesia geral e o resultado foi compatível com surdez profunda bilateral (Fig.4).

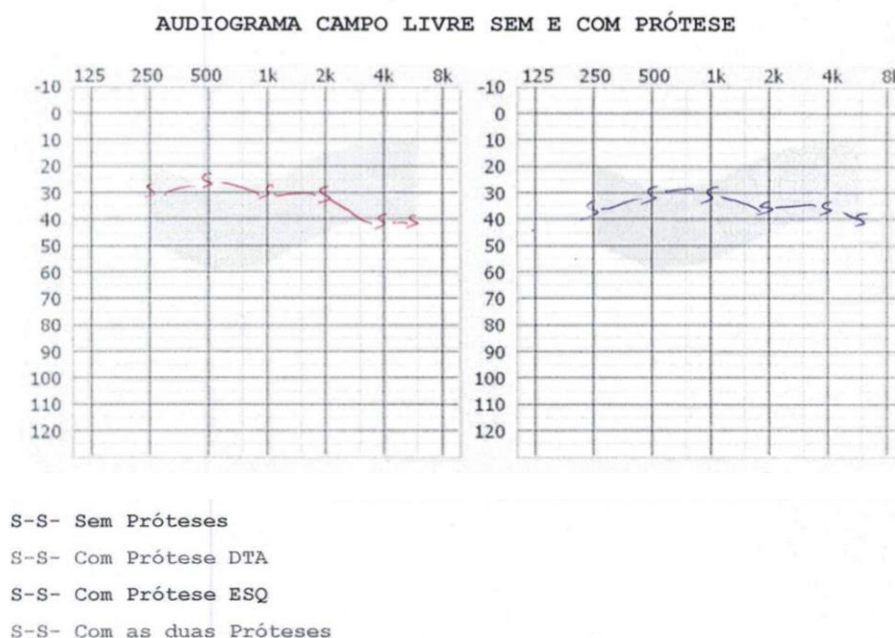


**Figura 4:** Potenciais evocados auditivos - sem curvas detetáveis a 109,3dB no ouvido esquerdo (a) e ouvido direito (b).

Foram colocadas próteses auditivas, mas não houve benefício significativo. Além disso, a criança realizou exames de imagem, nomeadamente uma ressonância magnética nuclear crânio-encefálica e uma tomografia computadorizada dos ouvidos, que se mostraram sem alterações. Assim, a criança foi sujeita a colocação de implante coclear bilateral, marca Medel modelo Synchrony 2, que se sucedeu sem intercorrências.

Na tentativa de identificar a etiologia desta surdez neurosensorial bilateral, a criança foi avaliada na consulta de genética. Fez-se um estudo genético do locus DFNB1, por pesquisa de alterações de sequência do gene GJB2 e deleções no gene GJB6 que se mostraram sem alterações. Realizou-se então pesquisa do DNA de CMV no sangue seco do cartão de diagnóstico precoce, pela possibilidade de se tratar de uma surdez de início tardio secundária a infecção congénita por CMV, apesar de se saber que a mãe teria, previamente à gravidez, imunidade serológica para CMV. O resultado foi positivo.

A doente tem atualmente 5 anos e continua em seguimento pela equipa multidisciplinar do Centro de Referência de Implantes Cocleares do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, apresentando boa evolução clínica (Fig.5). Iniciou precocemente terapia da fala e observou-se melhoria global da linguagem e do desempenho.



**Figura 5:** Audiograma tonal em campo livre pós-implante.

## DISCUSSÃO

A surdez neurossensorial é uma seqüela preponderante da infecção congênita por CMV. Ela pode estar presente ao nascimento ou surgir mais tarde: surdez de início tardio. Nestes casos, a criança tem uma audição normal ao nascimento, mas vem a desenvolver surdez passados meses ou até anos, devendo essa surdez ser confirmada em duas avaliações.<sup>2</sup> A idade média do seu aparecimento nas infecções sintomáticas é 33 meses, enquanto que nas assintomáticas é 44 meses.<sup>8</sup> A partir dos 5 anos, o risco de surdez de início tardio nos indivíduos com infecção congênita por CMV é pouco significativo, sendo equiparável a uma população de controle.<sup>2</sup> Goderis et al.<sup>9</sup> descreveram outra diferença entre os indivíduos sintomáticos e os assintomáticos: os primeiros, além de apresentarem uma maior percentagem de surdez (32,8% vs. 9,9%), desenvolvem mais frequentemente surdez bilateral, quando comparados com o grupo assintomático.

A surdez varia, em termos de severidade, podendo ser ligeira a profunda, uni ou bilateral e pode variar ainda em relação à própria evolução, podendo ser progressiva, flutuante<sup>7</sup> ou, como se verificou neste caso clínico, súbita.<sup>10</sup> A surdez progressiva, presente em 50% dos casos, corresponde à diminuição de pelo menos 10dB do limiar auditivo em testes auditivos sucessivos.<sup>7</sup> Já a surdez flutuante corresponde à melhoria de pelo menos 10dB depois de agravamento prévio ou agravamento após melhoria prévia.<sup>7</sup> Finalmente, a surdez súbita é a mais rara e menos descrita, daí o interesse acrescido da apresentação deste caso clínico.

No caso em estudo, estamos perante uma forma atípica de apresentação de infecção congênita por CMV: quadro de surdez súbita, bilateral e de início tardio. A avaliação da criança começou pela realização de timpanometria, que revelou um timpanograma tipo B de Jerger que, por sua vez, motivou a realização de uma miringotomia, por suspeita de otite serosa. Além disso, realizaram-se OEA que revelaram ausência de respostas do ouvido direito e apenas uma do ouvido esquerdo. Realizou-se também audiograma tonal em campo livre com resposta apenas a 85dB a 250Hz e, finalmente, efetuaram-se PEA cujo resultado foi compatível com surdez profunda já que não foram detetadas curvas a 109,3dB bilateralmente. Esta avaliação promoveu a colocação de próteses auditivas bilaterais, que não revelaram benefício, ao contrário dos implantes cocleares, com os quais se obtiveram bons resultados. Relativamente à investigação etiológica deste quadro, começou-se pela pesquisa das causas genéticas mais comuns de surdez,

nomeadamente pelas mutações nos genes GJB2 e GJB6,<sup>11</sup> cujo resultado foi negativo. De seguida, passou-se à investigação de infeção congénita por CMV, através da pesquisa do DNA do vírus no sangue seco do cartão de diagnóstico precoce, ou cartão de *Guthrie*, cujo resultado foi positivo. Sabendo-se que a mãe tinha, previamente à gestação, imunidade serológica para CMV, concluiu-se que, muito provavelmente, se tratou de uma infeção não-primária por reinfeção ou reativação do CMV durante a gravidez com transmissão do vírus por via transplacentária.

Com efeito, a fisiopatologia da surdez induzida por infeção congénita por CMV ainda não é totalmente compreendida, nos dias de hoje. Sabe-se que tanto a citotoxicidade direta do vírus como a inflamação por ele induzida têm os seus papéis na fisiopatologia da surdez.<sup>6,12</sup> Efetivamente, o CMV pode invadir o ouvido interno, o ouvido médio, fibras nervosas aferentes e eferentes e o dano após a infeção destes compartimentos pode conduzir a surdez. A via sanguínea é a via de infeção preponderante, uma vez que permite a entrada direta das partículas virais no ouvido interno, compartimento mais significativo em termos fisiopatológicos.<sup>13</sup> São os estudos com modelos murinos que atualmente nos trazem mais informação acerca da fisiopatologia da surdez induzida por infeção por CMV. De facto, quando infetados, os murganhos recém-nascidos são semelhantes a fetos humanos do 2º trimestre, a nível de neurodesenvolvimento e a nível imunológico.<sup>14</sup> Dentro dos mecanismos fisiopatológicos descritos destacam-se os seguintes:

#### 1. Resposta inflamatória

Num estudo por Sung et al.<sup>14</sup> foi usado um modelo murino de infeção por CMV e comprovou-se que, após inoculação intraperitoneal de CMV murino (MCMV), ocorreu disseminação sanguínea do vírus para o sistema nervoso central (incluindo a cóclea). Isso conduziu ao estabelecimento de infeção focal no ouvido interno e de resposta inflamatória desregulada na cóclea, com consequências a nível da audição dos animais que exibiram aumento dos limiares de PEA num conjunto de frequências. A resposta inflamatória caracterizava-se por expressão de um gene estimulado por interferon (ISG), citocinas pró-inflamatórias e células mieloides ativadas. Além disso, neste estudo também foi destacado o papel da resposta inflamatória induzida por vírus na surdez, pelo facto de, ao limitar a inflamação coclear em murganhos infetados administrando corticosteroides, ser verificada uma diminuição dos achados histopatológicos na cóclea e melhoria mínima, mas demonstrável, na função auditiva.

Zhuang et al.<sup>15</sup> também estudaram o papel da inflamação na surdez induzida por CMV. Sabe-se que o principal mecanismo inato de defesa contra uma infecção viral como a infecção por CMV é o recrutamento de neutrófilos e macrófagos. No entanto, essas células também podem ser prejudiciais, nomeadamente ao ouvido interno, pela produção de espécies reativas de oxigénio (ROS). Neste estudo, comprovou-se que a infecção de murganhos por MCMV conduziu ao aumento do nível de ROS induzidas por inflamação e verificou-se a ativação de NLRP3 na cóclea e nos neurónios do gânglio espiral. NLRP3 é um inflamassoma, isto é, um complexo multiproteico que promove a ativação de caspases pró-inflamatórias, neste caso mais propriamente da caspase-1. Assim, verificou-se a ativação desta caspase e, conseqüentemente, aumento da maturação e libertação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 beta e IL-18.

## 2. Apoptose de neurónios do gânglio espiral

Os neurónios do gânglio espiral desempenham um papel relevante na transmissão de sinais elétricos, já que são o primeiro nível de neurónios do sistema auditivo. Durante a transmissão do sinal auditivo, recebem o sinal elétrico das células ciliadas cocleares e transmitem-no da cóclea ao núcleo coclear; subseqüentemente, o sinal é transmitido ao córtex auditivo.<sup>13</sup> Desta forma, a apoptose dos neurónios do gânglio espiral pode estar relacionada com o desenvolvimento de surdez.

Num estudo conduzido por Li et al.,<sup>16</sup> desenvolveu-se um modelo murino de surdez neurosensorial por inoculação intracraniana de MCMV. Concluiu-se que a infecção por MCMV induziu apoptose dos neurónios do gânglio espiral, por um mecanismo associado à expressão dos principais genes reguladores de apoptose, Bcl-2 e Bax. As proteínas Bcl-2 inibem a apoptose, enquanto as Bax promovem este processo. Na determinação da sobrevivência celular, considera-se que a razão Bcl-2/Bax é mais significativa, comparativamente às quantidades absolutas destas proteínas. Efetivamente, verificou-se, ao longo desta investigação, que, após a infecção por MCMV, o nível de Bax nos neurónios do gânglio espiral aumentou, enquanto que o nível de Bcl-2 diminuiu, o que, conseqüentemente, levou a que a relação entre os dois (Bcl-2/Bax) também tenha diminuído, comparativamente ao grupo-controlo. Além disso, também se constatou um aumento persistente do cálcio intracelular nestas células, após infecção por MCMV. Por conseguinte, com estes resultados apresentou-se uma possível explicação para os

mecanismos por trás da apoptose dos neurónios do gânglio espiral após infeção congénita por CMV e que, conseqüentemente, conduzem a surdez.

### 3. Lesão da estria vascular

A estria vascular é uma camada de epitélio estratificado que forma a margem endolinfática do canal coclear na parede lateral da cóclea. Esta estrutura tem três tipos de células: as marginais, as intermediárias e as basais, e tem vasos sanguíneos. As células marginais diretamente voltadas para a endolinfa são importantes na produção de gradientes iónicos e potencial endococlear.<sup>17</sup>

Carraro et al.<sup>18</sup> apresentaram um modelo murino de infeção por MCMV após inoculação intracraniana do vírus que explicou a associação entre surdez na infeção congénita por CMV e degeneração da vasculatura coclear. Através deste estudo comprovaram que o local primário para infeção era a estria vascular. Sendo esta estrutura responsável pela regulação de canais de potássio, concluíram que o CMV pode alterar o ciclo do potássio e, assim, a positividade do potencial endococlear, tão essencial para a audição.

### 4. Integridade da barreira hemato-labiríntica

A barreira hemato-labiríntica, localizada na estria vascular, desempenha um papel importante na manutenção da homeostase da cóclea, evitando que substâncias tóxicas invadam o ouvido interno e transferindo seletivamente iões, fluidos e nutrientes para a cóclea.<sup>13</sup>

Li, et al.<sup>19</sup> estabeleceram também um modelo murino de infeção por CMV e constataram que a permeabilidade da barreira hemato-labiríntica do grupo de infetados era superior à do grupo-controlo, indicando que a integridade da barreira estava comprometida. Por conseguinte, houve indução da destruição da microcirculação e da homeostase do ambiente interno. Assim, consideraram uma possível associação entre a infeção por CMV e a disfunção da barreira hemato-labiríntica. Como seria de esperar, esta alteração teve impacto na audição do grupo de infetados que, quando comparado com o controlo, mostrou aumento dos limiares de PEA.

## 5. Desregulação das vias Wnt e Notch durante o desenvolvimento do ouvido

O desenvolvimento do ouvido interno é regulado por algumas vias de sinalização importantes, entre elas destacam-se a via Wnt e a via Notch. A via Wnt é essencial em vários eventos moleculares durante o desenvolvimento embrionário, tais como as decisões de destino celular, migração celular e padronização de tecido. Por outro lado, a via Notch é fundamental para o desenvolvimento da maioria dos sistemas e tem múltiplas funções durante o desenvolvimento do ouvido interno, desde a origem do placóide ótico ao longo da região central do rombencéfalo embrionário, até à formação do padrão celular em mosaico das células ciliadas e das células de suporte, através de inibição lateral.<sup>12</sup> A infeção por CMV perturba estas vias, desregulando-as, o que pode contribuir para a surdez associada a esta infeção.

Apesar da prevalência da infeção por CMV e do benefício que poderia decorrer da sua deteção e intervenção precoces, ainda não é preconizado o seu rastreio, nem na grávida nem no recém-nascido. As razões que refutam o rastreio universal pré-natal são várias. De entre elas destaca-se o facto de o rastreio serológico apenas ser eficaz na deteção de infeções primárias que, como referido anteriormente, são a minoria. Uma vez que ainda não foram identificados marcadores virológicos ou imunológicos eficazes para a deteção de infeções não-primárias, estas permaneceriam não identificadas. Adicionalmente, mesmo que se detete uma infeção primária, atualmente não existe consenso sobre intervenções específicas e eficazes para prevenir a transmissão intrauterina do vírus. Existem alguns estudos relativamente à administração de imunoglobulina hiperimune anti-CMV (HIG) na tentativa de prevenção da transmissão da infeção, mas permanece um assunto controverso.<sup>20</sup> Finalmente, é difícil prever sequelas e um aconselhamento incorreto pode levar a ansiedade na gravidez, exames complementares de diagnóstico desnecessários e, em último caso, ao aborto.<sup>21</sup>

Quanto ao rastreio pré-natal da infeção primária, este baseia-se, numa primeira fase, na serologia. Uma infeção é considerada primária quando se identifica seroconversão materna das IgG específicas de CMV durante a gravidez ou quando os resultados serológicos são altamente sugestivos de infeção primária: primeiro trimestre com IgM específicas elevadas e IgG específicas baixas, seguido de um aumento das IgG e diminuição das IgM.<sup>2</sup> Outra característica serológica importante é a avidez dos anticorpos IgG. No início da infeção primária por CMV os anticorpos IgG apresentam baixa avidez pelo antigénio. Essa avidez aumenta progressivamente em semanas sendo que, em infeções antigas e reinfeções, deparamo-nos com alta avidez.<sup>22</sup> Assim,



essa determinação é útil para diferenciarmos doentes que apresentaram infeções primárias por CMV nos últimos 3 meses, de infeções prévias e reinfeções, sendo particularmente importante em grávidas com IgM e IgG específicos positivos. O segundo passo seria identificar a infeção fetal através de testes pré-natais não invasivos, como a ecografia, e testes invasivos, como a amniocentese. A ecografia tem a vantagem de ser não invasiva, mas tem uma baixa sensibilidade, permitindo apenas a identificação de fetos gravemente afetados. Os achados ecográficos mais frequentemente relatados incluem: atraso do crescimento intrauterino, ascite, calcificações intracranianas, ventriculomegalia, microcefalia, alterações do volume do líquido amniótico (oligohidrâmnios, mais frequentemente), hidrópsia fetal, intestino hiperecogénico, entre outros. É a amniocentese que permite o diagnóstico definitivo da infeção fetal por CMV. Idealmente, deve ser realizada a partir das 21 semanas de gestação e pelo menos 7 semanas depois do período presumido em que ocorreu a infeção materna. A amniocentese permite a identificação do vírus através de uma técnica de polymerase chain reaction (PCR) e tem altas taxas de sensibilidade (90%-98%) e especificidade (92%-98%).<sup>23</sup>

Já em relação ao rastreio pós-natal, sabe-se que, atualmente, existem algumas indicações para a sua realização<sup>24</sup>: 1) Recém-nascidos com sinais e/ou sintomas consistentes com infeção congénita por CMV, incluindo os que apresentaram alterações imagiológicas pré-natais sugestivas; 2) Recém-nascidos de mães com suspeita ou confirmação de infeção primária por CMV durante a gravidez; 3) Crianças com surdez neurossensorial confirmada. É possível fazer uma pesquisa do DNA do vírus nas amostras biológicas dos recém-nascidos por PCR nas primeiras 2 semanas de vida, sendo a urina a amostra de eleição.<sup>24</sup> Alternativamente, a pesquisa também pode ser feita na saliva e, se for essa a escolha, é necessário proceder à confirmação com amostra de urina após um resultado positivo. Como o período de incubação do vírus é de pelo menos 2 semanas, ao se proceder à sua pesquisa nas primeiras 2 semanas de vida, assegura-se que a aquisição da infeção foi prévia ao nascimento e, por conseguinte, que se trata de uma infeção congénita. A partir dessa data o diagnóstico através deste método não é fiável. De facto, o caso clínico em apreço é exemplo disso, uma vez que a pesquisa do vírus nas amostras biológicas de uma criança com 2 anos de idade não permitiria distinguir uma infeção congénita de uma pós-natal. Assim sendo, nestes casos, recorre-se à pesquisa do DNA do vírus no sangue seco do cartão de diagnóstico precoce, ou cartão de *Guthrie*, colhido nos primeiros dias de vida, sendo este um método com alta sensibilidade e especificidade.<sup>1</sup>

Atualmente, o tratamento desta infecção constitui um assunto controverso e ainda não existem fármacos antivirais aprovados. Há evidência de que o tratamento apenas está indicado para crianças com infecção congénita por CMV sintomática e consideram-se duas possibilidades: ganciclovir endovenoso ou valganciclovir oral, sendo este último o tratamento de eleição, atualmente.<sup>24</sup> O tratamento endovenoso com ganciclovir está reservado para recém-nascidos com intolerância da via oral, com absorção gastrointestinal limitada ou para recém-nascidos gravemente doentes com doença ameaçadora de vida.<sup>24</sup> Ao se optar por valganciclovir oral, está provado que o tratamento durante 6 meses em crianças sintomáticas tem benefícios a nível da audição e do neurodesenvolvimento a longo prazo. Contudo, é importante ter em conta que estes fármacos não evitam por completo as sequelas desta infecção e que estão descritos alguns efeitos adversos associadas à sua toma, nomeadamente, anemia, neutropenia, trombocitopenia e disfunção hepática.<sup>7</sup>

Como já referido, não existe um programa de rastreio universal neonatal para esta infecção, o que se repercute num elevado número de casos não detetados de infecção congénita por CMV. Uma das limitações à implementação deste rastreio é o custo económico associado à realização de um teste de diagnóstico para cada recém-nascido.<sup>5</sup> J. Silva, et al.<sup>25</sup> apresentaram uma forma de contornar este problema sem afetar a sensibilidade da deteção desta infecção, que consiste em agrupar várias amostras e analisá-las em conjunto. Fernandes, et al.<sup>5</sup> aplicaram esse princípio num estudo, através da utilização de *pools* de 10 amostras de saliva e da realização de um único teste PCR, retirando assim conclusões sem tanto impacto económico. Se todas as amostras fossem negativas para CMV, o resultado do teste PCR era negativo. Contudo, sempre que alguma das amostras fosse positiva, o resultado do teste era positivo, uma vez que, mesmo diluídas, as cargas virais eram suficientes para tal. Neste caso, era necessário testar individualmente cada amostra e, posteriormente, confirmar com uma amostra de urina. Esta metodologia permitiu uma redução dos custos associados ao rastreio de aproximadamente 85% e 89%, respetivamente para as abordagens com 10 e 20 amostras, quando comparado com o teste individual de cada amostra.<sup>25</sup> No entanto, serão necessários estudos mais abrangentes antes de adotar esta metodologia por rotina.

Finalmente, também a ausência de uma vacina contra CMV contribui para o facto de esta ser a infecção congénita mais frequente a nível mundial; porém, o desenvolvimento

de uma vacina eficaz continua ainda a ser um grande desafio. Foram várias as propostas, ao longo dos anos, mas é a expressão de vários antígenos dentro de uma mesma vacina que parece ser o caminho mais promissor. Vacinas vetoriais e vacinas de mRNA, capazes de estimular mais áreas do sistema imunológico, poderiam garantir essa expressão. De facto, o sucesso atual das vacinas para combater a pandemia de SARS-CoV2 pode vir a ser um importante impulsionador para o desenvolvimento de uma vacina contra CMV.<sup>21</sup>

## CONCLUSÃO

A infecção congénita por CMV constitui um problema de saúde pública com alta morbidade associada; no entanto, o seu rastreio universal ainda não vigora, atualmente. O benefício que poderia advir da sua implementação, principalmente a nível neonatal, seria notável, uma vez que se garantiria o acompanhamento regular de todas as crianças e o conseqüente reconhecimento precoce de possíveis sequelas. Como mencionado, a surdez neurosensorial é uma sequela frequente, manifestando-se de diversas formas e tendo conseqüências significativas em variadas vertentes do desenvolvimento da criança, nomeadamente nas suas capacidades cognitivas, sociais e emocionais. Além disso, a infecção congénita por CMV também pode comprometer outros sistemas, como o sistema nervoso central e o oftalmológico, com graves, mas evitáveis conseqüências. Ainda assim, têm surgido algumas perspectivas encorajadoras em relação ao futuro que poderão, eventualmente, melhorar o quadro com que nos deparamos presentemente. A combinação da sensibilização da população para esta infecção, da evolução dos programas que tentam contornar a questão económica associada ao seu rastreio e do desenvolvimento de vacinas cada vez mais eficazes contribuirá para o que se afigura ser um horizonte mais favorável em relação à abordagem desta infecção tão comum, mas frequentemente subdiagnosticada e deveras incapacitante para as crianças.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prosser JD, Holmes TW, Seyyedi M, Choo DI. Congenital cytomegalovirus (CMV) for the pediatric otolaryngologist. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2021;148:110809.
2. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, et al. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* 2019;144(2).
3. Paixão P. Citomegalovírus: um Importante Agente Etiológico de Surdez Infantil. In: Monteiro L, Subtil J, editors. *Otorrinolaringologia pediátrica.* Lisboa: Círculo Médico; 2016. p. 95-7.
4. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):38.
5. Fernandes C, Marques A, de Jesus Chasqueira M, Braz MC, Ferreira AR, Neto AS, et al. Saliva pools for screening of human cytomegalovirus using real-time PCR. *Eur J Pediatr.* 2021;180(4):1067-72.
6. Britt W. CHAPTER 23 - Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn (Seventh Edition).* Philadelphia: W.B. Saunders; 2011. p. 706-55.
7. Fletcher KT, Horrell EMW, Ayugi J, Irungu C, Muthoka M, Creel LM, et al. The Natural History and Rehabilitative Outcomes of Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Otol Neurotol.* 2018;39(7):854-64.
8. Fowler KB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Audiologic Outcome. *Clinical Infectious Diseases.* 2013;57(suppl\_4):S182-S4.
9. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(5):972-82.
10. Carré F, Blanchard M, Achard S, Parodi M, Denoyelle F, Loundon N. Pediatric sudden sensorineural hearing loss: Experience in a pediatric ENT emergency care center. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;135:110067.
11. Nickel R, Forge A. Gap junctions and connexins in the inner ear: their roles in homeostasis and deafness. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16(5):452-7.
12. Huang SN, Zhou YP, Jiang X, Yang B, Cheng H, Luo MH. Hearing Loss Caused by HCMV Infection through Regulating the Wnt and Notch Signaling Pathways. *Viruses.* 2021;13(4).
13. Xia W, Yan H, Zhang Y, Wang C, Gao W, Lv C, et al. Congenital Human Cytomegalovirus Infection Inducing Sensorineural Hearing Loss. *Front Microbiol.* 2021;12:649690.

14. Sung CYW, Seleme MC, Payne S, Jonjic S, Hirose K, Britt W. Virus-induced cochlear inflammation in newborn mice alters auditory function. *JCI Insight*. 2019;4(17).
15. Zhuang W, Wang C, Shi X, Qiu S, Zhang S, Xu B, et al. MCMV triggers ROS/NLRP3-associated inflammasome activation in the inner ear of mice and cultured spiral ganglion neurons, contributing to sensorineural hearing loss. *Int J Mol Med*. 2018;41(6):3448-56.
16. Li X, Shi X, Wang C, Niu H, Zeng L, Qiao Y. Cochlear Spiral Ganglion Neuron Apoptosis in Neonatal Mice with Murine Cytomegalovirus-Induced Sensorineural Hearing Loss. *J Am Acad Audiol*. 2016;27(4):345-53.
17. Locher H, de Groot JC, van Iperen L, Huisman MA, Frijns JH, Chuva de Sousa Lopes SM. Development of the stria vascularis and potassium regulation in the human fetal cochlea: Insights into hereditary sensorineural hearing loss. *Dev Neurobiol*. 2015;75(11):1219-40.
18. Carraro M, Almishaal A, Hillas E, Firpo M, Park A, Harrison RV. Cytomegalovirus (CMV) Infection Causes Degeneration of Cochlear Vasculature and Hearing Loss in a Mouse Model. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2017;18(2):263-73.
19. Li X, Shi X, Qiao Y, Xu K, Zeng L, Wang C, et al. Observation of permeability of blood-labyrinth barrier during cytomegalovirus-induced hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(7):995-9.
20. Seidel V, Hackelöer M, Rancourt RC, Henrich W, Siedentopf JP. Fetal and maternal outcome after hyperimmunoglobulin administration for prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus during pregnancy: retrospective cohort analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(6):1353-9.
21. Scarpini S, Morigi F, Betti L, Dondi A, Biagi C, Lanari M. Development of a Vaccine against Human Cytomegalovirus: Advances, Barriers, and Implications for the Clinical Practice. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6).
22. Ferreira J, Fonseca JL, Vieira MJ. Preconceptional immunity and congenital cytomegalovirus infection – a serologic pitfall. *Nascer e Crescer- Birth and Growth Medical Journal*. 2021;30(1):56-60.
23. Bonalumi S, Trapanese A, Santamaria A, D'Emidio L, Mobili L. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. *J Prenat Med*. 2011;5(1):1-8.
24. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):1205-13.
25. Silva J, Fernandes C, Marques A, Maria AT, Correia C, Tuna ML, et al. Evaluation of saliva pools method for detection of congenital human cytomegalovirus infection. *J Virol Methods*. 2020;275:113759.

## ANEXOS

### Anexo I: Formulário de Consentimento Informado

#### Formulário de consentimento

Para o consentimento de um(a) doente para a publicação de imagens e/ou informação sobre este/esta.

Nome do(a) doente: \_\_\_\_\_

Relação com o(a) doente (se o(a) doente não assinar este formulário): \_\_\_\_\_

Descrição da fotografia, imagem, texto ou outro material (**Material**) sobre o(a) doente. Deverá ser anexa uma cópia do **Material a este formulário**: \_\_\_\_\_

Título provisório do artigo no qual o Material será incluído: \_\_\_\_\_

---

#### CONSENTIMENTO

Eu \_\_\_\_\_ [NOME COMPLETO EM LETRA DE IMPRENSA] dou o meu consentimento para que o Material sobre mim/o(a) doente apareça numa publicação.

Confirmo que eu: (assinale as caixas para confirmar)

- vi a fotografia, imagem, texto ou outro material sobre mim/o(a) doente
- estou legalmente autorizado(a) a fornecer este consentimento.

Compreendo o seguinte:

- (1) O Material será publicado sem o meu nome/o nome do(a) doente associado, no entanto, compreendo que não pode ser garantido o total anonimato. É possível que qualquer outra pessoa, em qualquer outro local – por exemplo, alguém que me tenha prestado cuidados/tenha prestado cuidados ao(à) doente ou um familiar – possa reconhecer-me/o(a) doente.
- (2) O Material pode apresentar ou incluir detalhes sobre a minha condição clínica/condição clínica do(a) doente ou lesão e qualquer prognóstico, tratamento ou cirurgia que eu/o(a) doente tenha, tenha tido ou possa ter no futuro.
- (3) O artigo pode ser publicado numa revista com distribuição mundial.
- (4) O artigo, incluindo o Material, poderá ser alvo de um comunicado de imprensa e pode ser relacionado com atividades nas redes sociais e/ou outras atividades promocionais.
- (5) O texto do artigo será editado para verificação de estilo, gramática e consistência antes da publicação.
- (6) Eu/o(a) doente não receberei/á qualquer benefício financeiro com a publicação do artigo.
- (7) Posso revogar o meu consentimento em qualquer altura antes da publicação, mas depois de o artigo ter sido atribuído para publicação (“ser lançado”), não será possível revogar o meu consentimento.

- (8) Este formulário de consentimento será retido em segurança e de forma confidencial de acordo com a legislação, por um período não superior ao necessário.

Assinado: \_\_\_\_\_ Nome em letra de imprensa: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Endereço de e-mail: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ N.º de telefone: \_\_\_\_\_

*Se assinar em nome do(a) doente, indique o motivo pelo qual o(a) doente não pode dar o consentimento (por exemplo, o(a) doente faleceu, tem menos de 18 anos ou tem défice cognitivo ou intelectual).*

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

- Se estiver a assinar para uma família ou outro grupo, assinale a caixa para confirmar que todos os membros relevantes da família ou grupo foram informados.

---

**Dados da pessoa que explicou e administrou o formulário** ao(à) doente ou seu representante (por exemplo, o autor correspondente ou outra pessoa que tenha autoridade para obter o consentimento).

Assinado: \_\_\_\_\_ Nome em letra de imprensa: \_\_\_\_\_

Posição: \_\_\_\_\_ Endereço: \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ \_\_\_\_\_

Endereço de e-mail: \_\_\_\_\_ N.º de telefone: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_