**Manifestações clínicas e o manejo da Infecção Congênita pelo Citomegalovírus: Uma revisão sistemática.**

|  |  |
| --- | --- |
| DOI, Indexação de Artigos e serviços Crossref - Galoá Ciência | https://doi.org/10.56238/levv15n39-020 |

**Aloísio Figueiredo Freitas Sá**

Graduando do curso de medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: loloffsa2014@gmail.com

**Henrique Lemos Patrocínio**

Graduando do curso de medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: henriquelemospatrocinio@hotmail.com

**Giovanna De Luca Castro**

Graduanda do curso de medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: giovannadelucacastro@gmail.com

**Rafael Fernandes Eleutério**

Graduando do curso de medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: rafaelfernandesmedicina@gmail.com

**Larissa Almeida da Silva**

Graduanda do curso de medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: larissaalmeidakathellinosilva@gmail.com

**Maria Júlia Sousa Martins**

Graduanda do curso de medicina

Instituição: Universidade de Uberaba(UNIUBE)

E-mail: marijumartins2001@gmail.com

**Marina Margô Ramos Brasileiro da Rocha**

Graduanda do curso de medicina

Instituição: Centro Universitário Max Planck do Grupo UniEduK ( UNIMAX)

E-mail: marina.brasileiro.10@gmail.com

**Bruna Gomide de Oliveira**

Graduanda do curso de medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: brunagomide90@gmail.com

**Isabela Ingrid Ravagnani**

Graduanda do curso de medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail:isabelaravagnani08@gmail.com

**Bárbara Vida Lima**

Graduanda do curso de medicina

Instituição: Centro Universitário Atenas (UNIATENAS)

E-mail: barbaraaalima@outlook.com

**Júlia Terra Suzano**

Graduanda do curso de medicina

Instituição: Centro Universitário Municipal de Franca (Uni-FACEF)

E-mail: juliaterra105@icloud.com

**Maria Eugênia Alves Martins de Araújo Tristão**

Médica Pediatra, Pós graduada em Cuidados paliativos pediátricos, Uti pediátrica e neonatal e Nutrição pediátrica, atuando como docente do curso de medicina

Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)

E-mail: Maria Eugênia \_059@hotmail.com

**RESUMO**

Objetivo: O objetivo geral do presente estudo consiste em analisar a produção científica acerca da Infecção Congênita pelo Citomegalovírus, buscando identificar as principais manifestações clínicas, bem como os principais métodos utilizados no tratamento dessa patologia. Metodologia: É uma revisão sistemática focada em entender os aspectos principais do Citomegalovírus Congênito. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Quais são os principais sinais e sintomas da infecção congênita pelo Citomegalovírus na população pediátrica, bem como quais são os recursos terapêuticos utilizados na prática clínica?”. Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando quatro descritores combinados com o termo booleano “AND”. Isso resultou em 194 artigos. Sendo selecionado 23 artigos para análise. Resultados: As sequelas do citomegalovírus congênito (CMVc) podem ocorrer em infecções maternas primárias e não primárias, sendo que as primárias apresentam maior risco de transmissão transplacentária. O rastreamento pré-natal e neonatal não é rotineiramente recomendado devido à ausência de medicação preventiva e dificuldade em prever sequelas. A perda auditiva neurossensorial é a sequela mais comum, ocorrendo em ambos os casos sintomáticos e assintomáticos. Tratamentos antivirais são promissores, mas apresentam riscos significativos, e a vacinação continua sendo um desafio em desenvolvimento. Conclusão: As infecções congênitas pelo CMV afetam o desenvolvimento infantil. Avanços diagnósticos, como a PCR, melhoram a detecção, mas a falta de vacina e a necessidade de educação preventiva são desafios. O tratamento antiviral é eficaz, mas requer acompanhamento rigoroso, sendo assim, uma abordagem multidisciplinar é essencial para mitigar os impactos do CMV congênito e melhorar a qualidade de vida das crianças.

**Palavras-chave:** Citomegalovírus Congênito, Quadro Clínico, Pediatria.

**1 INTRODUÇÃO**

O citomegalovírus (CMV) é uma das principais causas de infecções congênitas em todo o mundo, ocorrendo em 0,2% a 6,1% dos nascidos vivos  . Na América do Sul, África e Ásia, as taxas de cCMV tendem a ser maiores, aproximadamente 10–20 por 1.000 nascidos vivos. (FOWLER. et al; 2018). O CMV pertence à família dos herpesvírus humanos e é o vírus predominante nas infecções congênitas. Essa condição representa um desafio para a saúde pública, afetando cerca de 0,67% dos nascidos vivos. O CMV pode se manifestar como infecção primária (IP) ou infecção não primária (NPI), que ocorre quando há reativação posterior ou reinfecção. A prevalência estimada de cCMV no momento do nascimento é três vezes maior em países de baixa e média renda em comparação com países de alta renda. Além disso, a maior soroprevalência materna de CMV, a maior prevalência de HIV em nível populacional e a idade materna jovem estão associadas às taxas de cCMV.(SSENTONGO. et al; 2021) (GANA. et al; 2024) (PINNINTI. et al; 2023)

Este é um vírus que afeta exclusivamente os seres humanos e tem um ciclo complexo. Ele pode colonizar o organismo por meio de exposição comunitária (geralmente contato com crianças pequenas) ou transmissão sanguínea. Quando ocorre a infecção primária (IP), o CMV passa por uma fase de replicação e, em seguida, se dissemina pelo sangue. Posteriormente, entra em uma fase de latência, permanecendo inativo até que alguma condição imunocomprometida ou fator desencadeante provoque sua reativação. Quando há reativação ou mesmo reinfecção com uma nova cepa viral, chamamos isso de infecção não primária (NPI). Durante a gravidez, a infecção primária costuma ser assintomática em cerca de 90% das mulheres. No entanto, em alguns casos, pode se manifestar de forma semelhante à mononucleose, com sintomas leves, como febre, rinite, faringite, mialgia, fadiga e manifestações dermatológicas. Achados laboratoriais como testes de função hepática anormais, linfocitose atípica e anemia hemolítica podem indicar a necessidade de investigação imediata para CMV.Por outro lado, a infecção não primária geralmente não causa sintomas maternos, a menos que haja algum grau de imunocomprometimento. (PINNINTI. et al; 2023)

O CMV pode ser transmitido verticalmente da mãe para o feto durante a gestação. O risco de transmissão aumenta à medida que a gravidez avança. A transmissão ocorre mais frequentemente após uma infecção primária materna (MPI), com risco de cerca de 30-40%, do que após uma infecção não primária (NPI), com risco de 1-2%. Embora a NPI esteja associada a um menor risco de transmissão, ela ocorre com mais frequência devido à alta prevalência mundial do CMV (cerca de 80%). O CMV tem afinidade por vários tipos de células, incluindo células epiteliais, endoteliais, fibroblastos e células musculares lisas. Após a entrada no hospedeiro, o vírus estabelece infecção primária em órgãos como baço, fígado e pulmões. A disseminação viral ocorre para outros órgãos, como glândulas salivares e rins, através de células epiteliais e secreções corporais infectadas. (PINNINTI. et al; 2023) (KRSTANOVIC. et al; 2021)

O CMV utiliza três principais complexos glicoprotéicos (gB, gM/gN e gH/gL) para entrar nas células. Esses complexos atuam sequencialmente: o gM/gN faz a ligação inicial às células hospedeiras, o gH/gL se conecta aos receptores da superfície celular e o gB promove a fusão da membrana. O CMV codifica dois tipos de complexos gH/gL: o trimérico (gH/gL/gO), essencial para infectar todas as células, especialmente fibroblastos, e o pentamérico (gH/gL com glicoproteínas UL128, UL130 e UL131), necessário para infectar células epiteliais, endoteliais, leucócitos e células dendríticas, mas não fibroblastos. A capacidade do CMV de infectar diferentes tipos de células está relacionada à exploração eficiente de vários receptores e co-receptores na superfície das células hospedeiras. (KRSTANOVIC. et al; 2021)

A transmissão do citomegalovírus (CMV) de mães positivas para fetos começa na junção útero-placentária, infectando inicialmente os músculos lisos uterinos e as células endoteliais na decídua. Em seguida, as interações do vírus com os receptores das células trofoblásticas permitem a transmissão transplacentária, levando o vírus ao sistema sanguíneo fetal. Acredita-se que o CMV entre na circulação fetal de forma livre de células, devido à permeabilidade limitada da placenta. Uma vez no sistema sanguíneo fetal, o CMV se replica em vários órgãos fetais, embora a via exata de disseminação da placenta para órgãos individuais, incluindo o cérebro, ainda não esteja completamente compreendida. No entanto, sabe-se que o CMV tem afinidade por células do sistema nervoso central e do ouvido interno, o que contribui para a apresentação clínica da infecção, incluindo anormalidades cerebrais, perda auditiva, convulsão, microcefalia e restrição de crescimento intrauterino. (KRSTANOVIC. et al; 2021) (PESCH. et al; 2021)

O citomegalovírus congênito é uma das principais causas de perda auditiva neurossensorial (PASN) e atraso no desenvolvimento neurológico em crianças . A maioria dos bebês infectados congenitamente (~90%) não apresenta nenhuma anormalidade clínica óbvia ao nascer e, portanto, são assintomáticos. Bebês com infecção sintomática são aqueles que apresentam achados clínicos ao nascimento sugestivos de infecção congênita . Existem implicações prognósticas importantes associadas a esta categorização, porque os bebês com infecção sintomática são mais propensos a ter sequelas no desenvolvimento neurológico e PASN. (FOWLER. et al; 2018)

Este artigo de revisão sistemática visa compilar e analisar as evidências científicas sobre as manifestações clínicas e o manejo da infecção congênita pelo Citomegalovírus. O objetivo é fornecer uma visão abrangente e atualizada, que sintetize o conhecimento existente e identifique lacunas na pesquisa, orientando futuras investigações e práticas clínicas. A análise aprofundada das evidências pretende ser um recurso útil para profissionais de saúde, pesquisadores e acadêmicos, contribuindo para a melhoria das abordagens diagnósticas e terapêuticas dessa patologia.

**2 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os principais aspectos acerca das manifestações clínicas do Citomegalovírus Congênito no paciente pediátrico, bem como demonstrar os principais métodos utilizados no tratamento do quadro, objetivando garantir uma maior elucidação clínica desta patologia. Para o desenvolvimento dessa pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Quais são os principais sinais e sintomas da infecção congênita pelo Citomegalovírus na população pediátrica, bem como quais são os recursos terapêuticos utilizados na prática clínica?”

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed Central (PMC) . Foram utilizados quatro descritores em combinação com o termo booleano “AND”: Cytomegalovirus Infections,Signs and Symptoms, Pediatrics e Newborn. A estratégia de busca utilizada na base de dados PMC foi: Cytomegalovirus Infections AND newborn; Cytomegalovirus Infections AND Signs and Symptoms e Cytomegalovirus Infections AND Pediatrics. Desta busca foram encontrados 194 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além disso, estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

            Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas foram encontrados um total de 194 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 34 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 23estudos para compor a coletânea.

3 **DISCUSSÃO**

As sequelas associadas ao CMV congênito (CMVc) podem surgir tanto em infecções maternas primárias quanto não primárias pelo HCMV. As infecções maternas primárias por HCMV são caracterizadas pela aquisição do HCMV durante a gestação em uma pessoa sem anticorpos IgG específicos para HCMV pré-existentes. As infecções maternas não primárias por HCMV são definidas como infecções ativas por HCMV em gestantes com anticorpos HCMV-IgG pré-existentes. Embora a maior parte da carga atribuível ao CMVc seja devido a infecções não primárias pelo HCMV, o risco de transmissão transplacentária do HCMV é maior com infecções primárias, variando de 21% no período periconcepcional a mais de 50% no terceiro trimestre, embora com menor gravidade. (PINNINTI. et al; 2023)

A transmissão do citomegalovírus (CMV) pelo leite materno em bebês prematuros ocorre de forma provável por via transmucosa. Ainda não está claro exatamente onde ocorre essa transmissão anatomicamente. Bebês prematuros frequentemente recebem nutrição enteral via gástrica ou jejunais, o que sugere que a infecção por CMV associada ao leite materno pode ser transmitida ao nível da mucosa do intestino delgado. Estudos também indicam que a infecção por CMV pode começar no epitélio orofaríngeo ou nasofaríngeo, com subsequente disseminação para linfonodos regionais e infecção generalizada de órgãos-alvo. Independentemente da via de entrada do vírus, nem todos os bebês expostos ao leite materno positivo para CMV são infectados. Estudos investigam se bebês que adquirem a infecção têm déficits específicos na imunidade adaptativa. A transmissão do citomegalovírus (CMV) pelo leite materno é uma questão importante. Estudos examinaram a relação entre os níveis de anticorpos específicos para CMV no leite materno e a transmissão para bebês prematuros. Embora não haja uma correlação clara entre os títulos de anticorpos e a transmissão, a lactoferrina no leite materno também pode desempenhar um papel na proteção contra a infecção. No entanto, ainda não está claro se o benefício do anticorpo materno ocorre no compartimento mucoso ou sistêmico. Mais pesquisas são necessárias para entender completamente esses mecanismos e seus efeitos no desenvolvimento neurológico a longo prazo.  (OSTERHOLM. et al; 2020)

Sendo uma das principais causas de infecções congênitas em todo o mundo, a infecção por CMVc cumpre muitos dos critérios de rastreamento: é clinicamente importante, bem definida e prevalente. No entanto, nem o rastreamento pré-natal universal para CMV durante a gravidez nem o rastreamento neonatal universal são recomendados rotineiramente. As razões para não rastrear incluem a ausência de medicação para prevenir a transmissão e a dificuldade de prever sequelas. (LAZZAROTTO. et al; 2020)

O citomegalovírus congênito (cCMV) é uma infecção comum em recém-nascidos e a principal causa de perda auditiva não genética. A triagem para cCMV é importante, pois a maioria das crianças infectadas é assintomática no nascimento. O diagnóstico precoce permite intervenções adequadas. Estudos apoiam a importância de identificar a fase pré-clínica para evitar atrasos na intervenção. Atualmente, há pesquisas sobre o uso de terapia antiviral para melhorar os resultados auditivos em bebês com cCMV assintomático. (HALLER. et al; 2020)

Existem vários testes adequados para o diagnóstico do citomegalovírus congênito (cCMV). A triagem pode ser realizada por meio de testes de saliva ou urina, detectando o DNA do vírus por PCR ou cultura, antes que o bebê complete 3 semanas de vida. No entanto, é importante destacar que testes posteriores não conseguem diferenciar infecção congênita de infecção pós-natal, que não causa perda auditiva neurossensorial (PASN). A coleta de saliva é mais simples, mas pode apresentar resultados falso-positivos, possivelmente devido ao leite materno. Recomenda-se esperar pelo menos 90 minutos após a amamentação para obter uma amostra de saliva e uma amostra confirmatória de urina em bebês com resultado positivo na saliva. Além disso, estudos estão em andamento para comparar a sensibilidade analítica da PCR de CMV em saliva com a PCR de amostras de sangue seco neonatal (DBS). (HALLER. et al; 2020)

A introdução de testes de rotina para CMV em mulheres grávidas tem diversas implicações. Apesar das dificuldades mencionadas acima, o benefício mais importante do rastreamento seria identificar fetos com risco de desenvolver sequelas. A triagem materna, idealmente no início do primeiro trimestre, também identificaria aquelas que eram soronegativas para CMV e, assim, permitiria o fornecimento de informações sobre medidas de higiene e comportamentais para prevenir a infecção por CMV. As evidências mostram que a intervenção baseada na identificação e aconselhamento sobre higiene de mulheres grávidas soronegativas para CMV previne significativamente a infecção materna.(LAZZAROTTO. et al; 2020)

A sorologia também está indicada em gestantes com sintomas compatíveis com infecção primária por CMV, como febre moderada prolongada, síndrome de mononucleose ou transaminases hepáticas elevadas. A sorologia para CMV também pode ser realizada quando características ultrassonográficas anormais sugerem infecção fetal. Nestes casos, uma serologia negativa exclui infecção fetal e uma serologia com IgG positiva, independentemente do valor de avidez de IgM ou IgG, não pode excluir infecção fetal.(LERUEZ-VILLE. et al; 2024)

Durante o início da gravidez, repetir a triagem sorológica com anticorpos imunoglobulina G (IgG) e -M (IgM) específicos para CMV de mulheres grávidas previamente soronegativas no final do primeiro trimestre (ou até a semana 20) identificaria infecção materna primária por CMV. Embora não existam diretrizes universalmente aceitas, o teste antes das 18-20 semanas de gravidez é razoável para identificar a soroconversão tardia no final do primeiro trimestre e implementar investigações fetais. Em caso de soroconversão, os pais devem ser informados do risco de transmissão vertical e das possíveis consequências.(LAZZAROTTO. et al; 2020)

Durante a gravidez, a sorologia IgG e IgM é a opção preferida; o teste de avidez de IgG deve ser utilizado apenas se os anticorpos IgM específicos para CMV forem positivos. Muitos laboratórios consideram resultados positivos para IgM, em combinação com resultados de avidez de IgG, para discriminar entre infecções primárias e não primárias por CMV. A avidez de IgG, que mede a força de ligação do CMV aos anticorpos IgG, é um indicador da maturidade dos anticorpos e pode ser útil na avaliação da atualidade de uma infecção. Uma avidez de IgG mais baixa indica anticorpos menos maduros e é sugestiva de uma infecção mais aguda. A Sociedade de Medicina Materno-Fetal recomenda que uma pessoa com suspeita de infecção primária por CMV durante a gravidez seja testada e diagnosticada por soroconversão de IgG ou por um IgM positivo para CMV, IgG positivo e baixa avidez de IgG.(LAZZAROTTO. et al; 2020) (PESCH. et al; 2021)

A história das vacinas contra o CMV começou com preparações baseadas em vírus vivos atenuados na década de 1970. No entanto, a eficácia dessas vacinas foi limitada. Atualmente, pesquisas continuam para desenvolver uma vacina viva atenuada, e abordagens com proteínas específicas (como gB, o complexo pentamérico e pp65) mostraram resultados promissores. A duração da proteção oferecida pelas diferentes vacinas ainda não está totalmente definida, e estratégias variam desde a imunização universal até a seleção de mulheres soronegativas antes da vacinação. Além disso, a importância econômica da vacinação permanece em debate. Em resumo, embora os desafios persistam, os avanços continuam na busca por uma solução eficaz contra o CMV. (ESPOSITO. et al; 2021)

Até à data, nenhuma vacina está licenciada para a prevenção primária da infecção por CMV, mas está actualmente em curso um ensaio de fase 3, aleatorizado, controlado por placebo, que avalia a eficácia, a segurança e a reatogenicidade de uma vacina mRNA-CMV em mulheres seronegativas não grávidas Uma estratégia alternativa para reduzir o risco de infecção são recomendações comportamentais que minimizem os contactos diretos com fluidos biológicos de crianças pequenas. Vários estudos relataram que não só as mulheres, mas também os profissionais de saúde têm conhecimentos inadequados sobre medidas preventivas para o cCMV, pelo que a educação sobre estratégias preventivas deve ser uma parte obrigatória do aconselhamento clínico pré-natal. As principais recomendações devem centrar-se em medidas de higiene, como lavar as mãos em caso de contacto com saliva ou urina das crianças ou evitar contacto íntimo, como beijar e partilhar utensílios. Vários ensaios forneceram evidências de que a taxa de soroconversão foi significativamente reduzida usando essas medidas preventivas, bastante aceitas entre mulheres grávidas, que demonstraram a capacidade de sustentar mudanças comportamentais, sentindo que vale a pena sugerir essas recomendações e não se preocupando em limitar o contato íntimo com seus filhos (PINNINTI. et al; 2023)

Uma revisão sistemática e meta-análise investigou a terapia pré-natal com valaciclovir após infecção materna por citomegalovírus (CMV). Os resultados indicaram que o uso de valaciclovir reduz o risco de infecção congênita por CMV e aumenta a probabilidade de infecção assintomática. No entanto, não houve evidência conclusiva de que o tratamento com valaciclovir melhorou o prognóstico dos fetos após a infecção congênita já estabelecida. Além disso, o risco de eventos adversos graves em mulheres grávidas que tomaram valaciclovir foi pequeno e resolvido após a descontinuação da medicação. É importante interpretar esses resultados com cautela devido ao pequeno número de casos nos estudos analisados. Embora a infecção sintomática por CMV seja rara, mais pesquisas são necessárias para entender completamente o papel do valaciclovir na prevenção e tratamento da infecção congênita por CMV. Em resumo, a terapia pré-natal com valaciclovir parece ser promissora na prevenção da transmissão vertical do CMV, especialmente quando a infecção é adquirida no primeiro trimestre de gravidez. No entanto, recomendações de triagem e modelos para prever resultados adversos em fetos com infecção congênita por CMV ainda precisam ser aprofundados. (D' ANTONIO. et al; 2023)

De acordo com (LANZIERI. et al; 2020),  são apresentados cinco modelos matemáticos de infecção por citomegalovírus (CMV) nos Estados Unidos, Reino Unido e Brasil. Esses modelos ajudam a entender a dinâmica da transmissão do CMV em populações com diferentes níveis de soroprevalência. Eles também avaliam o impacto potencial da vacinação na prevenção da infecção congênita por CMV e suas complicações. Em geral, a vacinação infantil (para ambos os sexos) foi considerada a estratégia ideal para reduzir as infecções congênitas por CMV em quatro dos modelos. No quinto modelo, estratégias ideais para prevenir deficiências congênitas associadas ao CMV incluíram a vacinação infantil com proteção de 4 anos ou a vacinação de mulheres soronegativas entre 19 e 21 anos, com proteção de pelo menos 8 anos. Vale ressaltar que, embora a vacinação jovem tenha um grande impacto previsto, a redução da transmissão combinada com a diminuição da imunidade natural poderia aumentar a idade média em que as pessoas adquirem infecção primária por CMV, especialmente em populações onde a infecção primária ocorre na infância, como no Brasil. Esse fenômeno já foi observado em outras doenças, como a síndrome da rubéola congênita, em países com baixa cobertura vacinal contra a rubéola. O estudo também destaca que, no Brasil, cerca de 10% das infecções congênitas por CMV resultam de infecção materna primária, conforme evidenciado por um grande estudo brasileiro, e 15% com base em estimativas de modelos. Diferentes estratégias de vacinação foram avaliadas, incluindo a vacinação infantil (ambos os sexos) e a vacinação de mulheres seronegativas aos 19-21 anos de idade. Os modelos sugerem que a vacinação infantil é a estratégia ideal, mas a vacinação de mulheres jovens também pode ser eficaz. A duração da proteção vacinal e a variação na soroprevalência do CMV entre populações são fatores importantes a considerar. Além disso, a frequência de reinfecções e reativações em populações com alta soroprevalência de CMV precisa ser melhor compreendida para informar estratégias de vacinação. (LANZIERI. et al; 2020)

Aproximadamente 10% dos bebês com CMVc apresentarão anomalias clínicas ao nascer e, portanto, serão classificados como sintomáticos. Não há uma definição padrão para infecção sintomática por CMVc, pois os estudos incluirão diferentes manifestações clínicas. Em geral, os bebês com infecção sintomática por CMVc podem exibir uma ampla gama de manifestações da doença. A infecção gravemente sintomática pode se manifestar como trombocitopenia, petéquias, hepatomegalia, esplenomegalia, restrição de crescimento intrauterino e hepatite. O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pelo cCMV se manifesta como microcefalia, anormalidades de neuroimagem como ventriculomegalia, calcificações intracerebrais, ecogenicidade periventricular e convulsões. O exame oftalmológico pode revelar coriorretinite ou atrofia óptica. A mortalidade devido ao cCMV é geralmente baixa, com aproximadamente 4% dos bebês falecendo como resultado do cCMV. (FOWLER. et al; 2018)

Entre as crianças com CMVc sintomático, 50–60% correm o risco de desenvolver sequelas a longo prazo – a perda auditiva neurossensorial (PASN) é a mais comum, seguida por deficiências de desenvolvimento, coriorretinite e paralisia cerebral. A perda auditiva é a sequela mais frequente tanto no CMVc sintomático quanto no assintomático. Entre as crianças com CMVc sintomático, 30%–40% terão PASN no período neonatal ou nos primeiros anos de vida. A perda auditiva de início tardio é comum, pois 18% a 27% dos bebês sintomáticos desenvolvem perda auditiva após o nascimento. A progressão da perda auditiva ao longo do tempo ocorre em 20% a 54% dos bebês sintomáticos e 43% da PASN é bilateral e grave/profunda. Uma característica da perda auditiva relacionada ao HCMV é a perda auditiva flutuante que pode ocorrer unilateral ou bilateralmente. (PINNINTI. et al; 2023) (FOWLER. et al; 2018)

Cerca de metade dos bebês com infecção sintomática por CMVc terão sequelas permanentes: principalmente PASN, seguida de déficits cognitivos, coriorretinite e paralisia cerebral. Por outro lado, bebês com infecções assintomáticas por cCMV raramente sofrem de sequelas de neurodesenvolvimento e não mostram diferença em seu quociente de inteligência (QI) em comparação com bebês normais de controle. (GERNA. et al; 2021)

O estado sintomático é ainda diferenciado em estado leve, moderado e grave, com base na grande associação dos sintomas, embora as consequências mais graves da infecção por CMVc – PASN e sequelas neurológicas de longo prazo – possam ocorrer tanto em recém- nascidos sintomáticos como assintomáticos. Essa classificação pós-natal tem boa correlação com a pré-natal, definindo fetos infectados de acordo com a presença e a gravidade dos sintomas: fetos assintomáticos são aqueles sem USG, ressonância magnética e anomalias sanguíneas fetais. Fetos sintomáticos leves ou moderados são aqueles com anomalias biológicas isoladas, sem lesões cerebrais ou com anomalias isoladas, como intestino hiperecogênico, ventriculomegalia leve ou calcificações isoladas; fetos sintomáticos graves são aqueles com anomalias graves de US, como ventriculomegalia, hemorragia intracerebral, associada à trombocitopenia. (PINNINTI. et al; 2023)

Uma categoria distinta é a dos pacientes assintomáticos infectados por cCMV com perda auditiva sensorioneural (PASN) isolada. Essa doença assintomática é definida por aqueles com exame físico normal. No entanto, é importante destacar que essa categorização pode ser um tanto artificial, e pesquisadores relataram que bebês aparentemente assintomáticos podem apresentar anomalias laboratoriais ou de neuroimagem.O diagnóstico tardio da PASN induzida por cCMV em bebês assintomáticos pode resultar em riscos, como atrasos na fala, linguagem e aprendizagem. Portanto, abordar a perda auditiva o mais cedo possível permite intervenções adequadas. Uma abordagem de triagem direcionada à audiência (HT-CMV) foi implementada em alguns estados dos EUA, ligando-a à triagem auditiva neonatal universal.A decisão de estabelecer o rastreamento de HT-CMV como prática médica deve considerar os riscos e benefícios para pacientes, famílias e sociedade em geral. Os princípios do rastreamento são definidos por critérios estabelecidos, mas a implementação bem-sucedida ainda requer considerações cuidadosas. (HALLER. et al; 2020)

Crianças com CMVc sintomático apresentaram taxas de atraso global no desenvolvimento variando de 43% a 64%. Bebês com CMVc sintomático tiveram maior probabilidade de desenvolvimento tardio, especialmente aqueles com microcefalia ou pequenos para a idade gestacional ao nascer. Em estudos com crianças assintomáticas, não houve diferenças significativas nos resultados de desenvolvimento global em comparação com controles não infectados. Quanto às habilidades motoras finas e grossas, a maioria dos estudos não encontrou diferenças entre crianças com CMVc e controles. Além disso, alguns estudos focaram em crianças com CMVc sintomático e relataram distúrbios de linguagem. No aspecto cognitivo, os resultados variaram, mas é essencial monitorar essas crianças e fornecer orientação clínica adequada. (PESCH. et al; 2024) Estudos avaliaram resultados em crianças com CMVc sem sintomas ao nascimento, indicando que, em geral, crianças com AcCMV têm melhores desfechos de desenvolvimento neurológico do que aquelas com CMVc sintomático. (SMYRLI. et al; 2024)

Os achados laboratoriais em bebês com infecção por CMVc refletirão os sistemas orgânicos envolvidos. Como tal, mais de 50% das crianças com infecção sintomática podem ter hiperbilirrubinemia conjugada, elevação das transaminases hepáticas ou trombocitopenia. Os níveis de bilirrubina e transaminases atingirão o pico nas primeiras 2 semanas de vida, mas podem continuar elevados por várias semanas. A trombocitopenia tende a atingir seu ponto mais baixo na segunda semana de vida e normalizará completamente dentro de 3 a 5 semanas de vida. (FOWLER. et al; 2018)

O tratamento para infecção por citomegalovírus congênito (cCMV) abrange várias opções, incluindo terapia antiviral, amplificação auditiva, implantação coclear, terapia de fala e fisioterapia. No caso da perda auditiva induzida por CMV, a terapia antiviral tem sido estudada, mas os resultados são inconclusivos. Alguns estudos relatam melhora nos resultados auditivos após a administração de terapia antiviral, mas outros questionam sua eficácia. Esses ensaios clínicos estão em andamento para avaliar o impacto do antiviral VGCV em crianças sintomáticas e assintomáticas com PASN. Atualmente, não se recomenda o tratamento com VGCV para crianças com PASN isolada, mas a participação em ensaios clínicos é incentivada. (HALLER. et al; 2020)

O CMV é um vírus que afeta tanto mulheres grávidas quanto crianças. Cerca de 90% das crianças nascidas de mães com infecção por CMV desenvolvem uma infecção assintomática. No entanto, o CMVc representa uma preocupação notável, podendo causar perda auditiva neurossensorial (PASN) e sequelas neurológicas de longo prazo em lactentes, independentemente de serem sintomáticos ou assintomáticos. O risco de transmissão vertical do CMV aumenta com o avanço da gestação. A ultrassonografia (US) desempenha um papel crucial na detecção de anomalias associadas ao CMV durante a gravidez, incluindo alterações placentárias, extracranianas e cerebrais. A US transvaginal e a neurossonografia direcionada são importantes para avaliar detalhadamente o cérebro fetal. Embora não haja vacina licenciada para prevenção primária, estratégias comportamentais, como evitar contato direto com fluidos biológicos de crianças pequenas, são recomendadas. Acompanhamento regular por US é essencial para fetos com infecção conhecida ou suspeita de CMV. (D'ALBERTI. et al; 2024)

Métodos aprimorados para detecção de cCMV foram desenvolvidos e validados nos últimos anos. O padrão-ouro para identificação de lactentes com CMVc tem sido a detecção de vírus em amostras de saliva ou urina obtidas nas primeiras 2–3 semanas de vida, isso ocorre porque após esse período a detecção de CMV pode ser devida a uma infecção congênita ou infecções pós-natais adquiridas pelo leite materno ou por transfusão. Portanto, para avaliar a história natural da Infecção por cCMV, a relação entre infecção por cCMV  e a presença de defeitos no nascimento ou seu surgimento durante a infância, é fundamental testar amostras biológicas coletados nos primeiros 15-21 dias de vida.(RAZONABLE. et al; 2020) (PELLEGRINELLI. et al; 2020)

  O desenvolvimento de novos métodos para coleta de amostras e aplicação de métodos moleculares de alto rendimento, como a reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR), suplantou amplamente os métodos baseados em cultura na maioria dos laboratórios e está abrindo caminho para a implementação generalizada de programas de triagem neonatal para cCMV internacionalmente. Os ensaios de PCR têm a vantagem de serem mais baratos, com tempos de resposta rápidos e sem necessidade de manutenção de instalações de cultura de tecidos. Uma etapa de extração de DNA não é necessária para o teste QNAT de amostras de saliva. A PCR também é menos afetada pelas condições de armazenamento e transporte de amostras e pode ser adaptada para uso em programas de triagem neonatal de alto rendimento. As sensibilidades para detecção por PCR do DNA do HCMV são semelhantes com ambos os tipos de amostras, tanto saliva quanto urina, apresentando um percentual de 99,7% de concordância.(RAZONABLE. et al; 2020)

Num estudo de rastreamento do HCMV em recém-nascidos, os ensaios qPCR de amostras de saliva seca e de saliva líquida foram comparados com a cultura rápida de saliva para a detecção do HCMV em 34.989 recém-nascidos; os métodos qPCR tiveram sensibilidade de 97,4% a 100% e especificidade de 99,9%. Num estudo realizado no Brasil, testes de PCR de amostras de urina para detecção de DNA de CMV para diagnosticar cCMV demonstraram altas sensibilidades (variando entre 93% e 100%). (RAZONABLE. et al; 2020) (PINNINTI. et al; 2022)

Uma das preocupações sobre o teste de saliva para detectar bebês infectados por CMV é a possibilidade de identificação incorreta da infecção por HCMV em recém-nascidos devido à presença de HCMV no trato genital da mãe e no leite materno. No entanto, no estudo CHIMES, a frequência de resultados positivos para HCMV atribuíveis à contaminação do leite materno por qPCR de saliva foi menor que 0,03%. A frequência permaneceu baixa mesmo quando ajustada para a soroprevalência nacional do HCMV e as taxas de amamentação, indicando que é improvável que os resultados da PCR da saliva sejam significativamente influenciados pela amamentação.(RAZONABLE. et al; 2020)

Desde 1988, medicamentos antivirais têm sido usados no tratamento do citomegalovírus (CMV). Estudos mostram que recém-nascidos com CMV sintomático, que apresentam múltiplas anomalias relacionadas ao CMV ao nascer, têm melhores resultados auditivos e neurocognitivos a longo prazo quando tratados com agentes antivirais como ganciclovir ou valganciclovir. Como médicos, nosso objetivo é identificar diagnósticos para oferecer tratamentos eficazes e curativos. No entanto, no caso do citomegalovírus congênito (CMVc) assintomático, ainda não dispomos de uma opção de tratamento comprovada. Atualmente, antivirais estão sendo oferecidos off-label aos pacientes com CMVc assintomático, mas esses medicamentos apresentam riscos significativos. Os efeitos colaterais a curto prazo incluem neutropenia, trombocitopenia, hepatite e nefrotoxicidade, exigindo monitoramento laboratorial frequente e desconfortável. Além disso, os efeitos colaterais a longo prazo desses agentes antivirais, documentados em estudos com animais, incluem potencial teratogenicidade e gonadotoxicidade. Os médicos que prescrevem esses antivirais off-label também enfrentam riscos morais e legais. Monitorar o efeito terapêutico desses tratamentos na população assintomática de CMVc é desafiador, uma vez que a maioria dos pacientes nunca desenvolverá sequelas, independentemente do tratamento. Portanto, determinar o sucesso do tratamento nesses pacientes assintomáticos é uma tarefa árdua sem melhorias mensuráveis ou desfechos claros. (GIEVERS. et al; 2020)

O tratamento antiviral com valganciclovir (VGCV) oral durante 6 meses em comparação com 6 semanas demonstrou ser benéfico para os resultados de audição e desenvolvimento neurológico em recém-nascidos com cCMV sintomático moderado a grave se iniciado no primeiro mês de vida e é considerado tratamento padrão. Após ingestão oral, o valganciclovir é rapidamente convertido em ganciclovir. Quando o valganciclovir é administrado na dose de 16 mg/kg duas vezes ao dia, a concentração plasmática alcançada é comparável à do ganciclovir na dose de 6 mg/kg. O valganciclovir leva a uma redução temporária da carga viral, que reverte ao seu nível original após a interrupção do tratamento. O uso prolongado da droga pode levar ao surgimento de cepas virais resistentes. Mielossupressão e danos hepáticos são os efeitos colaterais esperados do VGCV, e um acompanhamento rigoroso é recomendado durante toda a duração do tratamento. Devido à falta de eficácia estabelecida, o tratamento antiviral não é atualmente recomendado para crianças com CMVc assintomático ou aquelas com PASN isolada, aguardando dados de estudos em andamento. (PINNINTI. et al; 2022) (GANA. et al; 2024)

Em relação ao tratamento da perda auditiva neurossensorial congênita, recomenda-se o rastreamento universal da perda auditiva congênita, pois o diagnóstico precoce promove uma intervenção precoce para reduzir os danos irreversíveis ao desenvolvimento da fala. O tratamento da perda auditiva congênita depende da causa subjacente. Quando a causa não é conhecida, uma ressonância magnética deve ser realizada para avaliar a anatomia do ouvido interno. O primeiro medicamento administrado é o corticoide oral. Se nenhuma melhora for observada em 10 a 14 dias, os médicos usam esteroides intratimpânicos de resgate. Os aparelhos auditivos são usados em condições crônicas. O manejo cirúrgico é representado por implantes cocleares em pacientes onde os aparelhos auditivos não são úteis. (GANA. et al; 2024)

Recomenda-se que as crianças com CMVc sejam acompanhadas com avaliações audiológicas seriadas iniciadas no período neonatal, repetidas em intervalos de 6 meses durante os primeiros 3 anos de vida e, posteriormente, anualmente, até a adolescência. Com evidências emergentes de que a disfunção vestibular ocorre frequentemente em crianças com CMVc sintomático e assintomático e a associação entre PASN e disfunção vestibular, é provável que crianças infectadas se beneficiem de avaliações vestibulares periódicas de rotina, incorporadas à triagem auditiva neonatal e aos protocolos audiológicos.(PINNINTI. et al; 2022)

**4 CONCLUSÃO**

As infecções congênitas pelo citomegalovírus (CMV) representam uma preocupação significativa devido às suas potenciais consequências para o desenvolvimento infantil. Embora o rastreamento universal para CMV durante a gravidez ou neonatal não seja rotineiramente recomendado, a triagem materna e neonatal precoce pode desempenhar um papel crucial na identificação de infecções e na implementação de medidas preventivas. A introdução de testes de rotina pode ajudar a identificar fetos e recém-nascidos em risco, permitindo intervenções oportunas e reduzindo as sequelas a longo prazo.

O avanço nos métodos de diagnóstico, como a PCR, tem melhorado a detecção precoce do CMV em recém-nascidos, possibilitando tratamentos mais eficazes. No entanto, a falta de uma vacina licenciada e a necessidade de uma educação mais ampla sobre medidas preventivas entre gestantes e profissionais de saúde destacam a importância de uma abordagem abrangente para o manejo do CMV congênito. O tratamento antiviral, embora benéfico para infecções sintomáticas, ainda apresenta desafios como a resistência viral e efeitos colaterais, reforçando a necessidade de acompanhamento rigoroso e contínuo.

Em suma, a abordagem multidisciplinar envolvendo triagem precoce, educação preventiva, avanços diagnósticos e tratamentos adequados é fundamental para mitigar os impactos do CMV congênito. O acompanhamento regular de crianças infectadas é essencial para monitorar e gerenciar as complicações a longo prazo, garantindo uma melhor qualidade de vida e desenvolvimento saudável.

**REFERÊNCIAS**

D'ALBERTI, Elena et al. Counseling in fetal medicine: Congenital cytomegalovirus infection. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2024.

D'ALBERTI, Elena et al. Counseling in fetal medicine: Congenital cytomegalovirus infection. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2024.

D'ANTONIO, F. et al. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta‐analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, v. 61, n. 4, p. 436-444, 2023.

FOWLER, Karen B.; BOPPANA, Suresh B. Congenital cytomegalovirus infection. In: Seminars in perinatology. WB Saunders, 2018. p. 149-154.

GANA, Nicoleta et al. Congenital Cytomegalovirus-Related Hearing Loss. Audiology Research, v. 14, n. 3, p. 507-517, 2024.

GERNA, Giuseppe et al. Congenital human cytomegalovirus infection: a narrative review of maternal immune response and diagnosis in view of the development of a vaccine and prevention of primary and non-primary infections in pregnancy. Microorganisms, v. 9, n. 8, p. 1749, 2021.

GIEVERS, Ladawna L. et al. Ethical and public health implications of targeted screening for congenital cytomegalovirus. Pediatrics, v. 146, n. 1, 2020.

KRSTANOVIĆ, Fran et al. Cytomegalovirus infection and inflammation in developing brain. Viruses, v. 13, n. 6, p. 1078, 2021.

LAZZAROTTO, Tiziana et al. Congenital cytomegalovirus infection: a narrative review of the issues in screening and management from a panel of European experts. Frontiers in pediatrics, v. 8, p. 499925, 2020.

LERUEZ-VILLE, Marianne et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). The Lancet Regional Health–Europe, v. 40, 2024.

OSTERHOLM, Erin A.; SCHLEISS, Mark R. Impact of breast milk‐acquired cytomegalovirus infection in premature infants: Pathogenesis, prevention, and clinical consequences?. Reviews in medical virology, v. 30, n. 6, p. 1-11, 2020.

PELLEGRINELLI, Laura et al. Diagnosing congenital Cytomegalovirus infection: don’t get rid of dried blood spots. BMC Infectious Diseases, v. 20, p. 1-5, 2020.

PESCH, Megan H.; SAUNDERS, Natalie A.; ABDELNABI, Samia. Cytomegalovirus infection in pregnancy: prevention, presentation, management and neonatal outcomes. Journal of Midwifery & Women's Health, v. 66, n. 3, p. 397-402, 2021.

PINNINTI, Swetha; BOPPANA, Suresh. Antiviral treatment of maternal and congenital cytomegalovirus (CMV) infections. Viruses, v. 15, n. 10, p. 2116, 2023.

PINNINTI, Swetha; BOPPANA, Suresh. Congenital cytomegalovirus infection diagnostics and management. Current opinion in infectious diseases, v. 35, n. 5, p. 436-441, 2022.

RAZONABLE, Raymund R. et al. Clinical diagnostic testing for human cytomegalovirus infections. The Journal of infectious diseases, v. 221, n. Supplement\_1, p. S74-S85, 2020.

SSENTONGO, Paddy et al. Congenital cytomegalovirus infection burden and epidemiologic risk factors in countries with universal screening: a systematic review and meta-analysis. JAMA network open, v. 4, n. 8, p. e2120736-e2120736, 2021.

 HALLER, Travis; SHOUP, Angela; PARK, Albert H. Should hearing targeted screening for congenital cytomegalovirus infection be implemented?. International journal of pediatric otorhinolaryngology, v. 134, p. 110055, 2020.

LANZIERI, Tatiana M. et al. Review of mathematical models of vaccination for preventing congenital cytomegalovirus infection. The Journal of Infectious Diseases, v. 221, n. Supplement\_1, p. S86-S93, 2020.

PESCH, Megan H.; LAUER, Clare S.; WEINBERG, Jason B. Neurodevelopmental outcomes of children with congenital cytomegalovirus: a systematic scoping review. Pediatric Research, v. 95, n. 2, p. 418-435, 2024.

SMYRLI, Angeliki et al. What are the neurodevelopmental outcomes of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection at birth? A systematic literature review. Reviews in Medical Virology, v. 34, n. 4, p. e2555, 2024.

ESPOSITO, Susanna et al. Prevention of congenital cytomegalovirus infection with vaccines: state of the art. Vaccines, v. 9, n. 5, p. 523, 2021.

LAZZAROTTO, Tiziana et al. Congenital cytomegalovirus infection: a narrative review of the issues in screening and management from a panel of European experts. Frontiers in pediatrics, v. 8, p. 499925, 2020.