U.PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
OTORRINOLARINGOLOGIA

Infeção Congénita por Citomegalovírus: Impacto no Sistema Vestibular

César Miguel Da Silva Queirós

M

2025

Infeção congénita por Citomegalovírus: Impacto no Sistema Vestibular

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

César Miguel da Silva Queirós

Aluno do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Praceta de São Gens, nº185 4ºDto, 4460-819 Porto

Endereço eletrónico: up201907320@edu.icbas.up.pt

Orientadora: Prof. Doutora Mariline Santos

Doutorada em Ciências Médicas pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Professora Auxiliar convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Hospitalar – Otorrinolaringologia – Unidade Local de Saúde de Santo António

Coorientadora: Dra. Sara Patrícia Rebelo de Valente da Costa

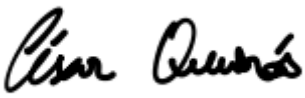
Interna da Formação Específica – Otorrinolaringologia – Unidade Local de Saúde de Santo António

Junho 2025

Infeção congénita por Citomegalovírus: Impacto no Sistema Vestibular

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autor:



Orientadora:



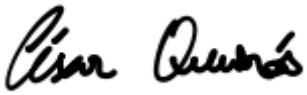
Coorientadora:



Porto, Junho de 2025

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, César Miguel Da Silva Queirós, n.º 201907320, aluno do Mestrado Integrado em Medicina, declaro ter atuado segundo os princípios sobre integridade académica da Universidade do Porto na elaboração da presente dissertação. Nesse sentido, confirmo que na totalidade da elaboração deste trabalho não incorri na prática de plágio, de falsificação ou manipulação de resultados e com o cuidado necessário para o respeito aos grupos vulneráveis nele incluídos.



_____

(César Miguel Da Silva Queirós)

Universidade do Porto, 01 de junho de 2025

Agradecimentos

Em primeiro lugar, expresso o meu profundo agradecimento à minha orientadora, Prof. Doutora Mariline Santos, cuja disponibilidade, dedicação e orientação foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

Deixo o meu sincero agradecimento à minha Coorientadora, Dra. Sara Costa, que foi sem dúvida alguma um enorme apoio, demonstrando-se sempre disponível e pronta a ajudar, acreditando no valor deste trabalho. O seu contributo foi imensurável.

Um eterno obrigado aos meus pais e irmão que sempre me apoiaram e acreditaram em mim e nas minhas capacidades desde o primeiro dia deste curso desafiante e fascinante. Um obrigado a todos os sacrifícios que fizeram ao longo dos anos para eu puder ter a oportunidade de lutar por um sonho que está mais perto que nunca de se concretizar.

Um obrigado especial a todos os meus amigos que sempre me puxaram para cima nos momentos mais difíceis e que procuraram constantemente nunca me deixar esquecer o motivo pelo qual entrei no curso e a necessidade que tenho de lutar para alcançar todos os grandes e ambiciosos objetivos que tenho na vida.

Resumo

Introdução: Os efeitos da infeção congénita por citomegalovírus (cCMV) sobre o sistema coclear são amplamente compreendidos. Porém, o impacto desta infeção no sistema vestibular é menos claro e os estudos são mais limitados. Apesar de existir alguma dificuldade no seu processo de investigação, algumas evidências clínicas sugerem uma possível influência do CMV no funcionamento do sistema vestibular. Contudo, mesmo diante dessas suspeitas, a avaliação e o seguimento de alterações do sistema vestibular em crianças com infeção cCMV ainda não é incorporada de forma sistemática no protocolo de seguimento destes doentes.

Objetivos: Avaliar a função vestibular e o desenvolvimento motor de crianças com infeção cCMV.

Metodologia: Estudo retrospetivo observacional de coorte que incluiu crianças com infeção cCMV e crianças com outras patologias não otológicas, todas seguidas em consulta externa de ORL. Os dados referentes às variáveis de estudo foram recolhidos por meio de um questionário e complementados com o processo clínico eletrónico do doente. Adicionalmente, foram realizados exames de avaliação auditiva e vestibular. A avaliação das variáveis de estudo foi efetuada com recurso ao software IBM SPSS Statistics v.30.0.

Resultados: Foram incluídas 19 crianças, 10 do sexo feminino (52,6%) e 9 do sexo masculino (47,4%), com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos. Identificaram-se 2 crianças cCMV com perda auditiva unilateral e nenhuma no grupo controlo. No grupo cCMV a média de *PTA* foi de 15,27 dB, comparativamente com uma média de 5,38dB no grupo controlo. Na avaliação vestibular por *vídeo head impulse test (vHIT*), identificou-se 1 criança com diminuição no ganho no canal semicircular lateral (LSCCG) bilateral no grupo cCMV e 1 caso de diminuição do LSCCG unilateral no grupo controlo. No entanto, constatou-se que no grupo cCMV, a média do LSCCG foi de 0,85 comparativamente com uma média do LSCCG de 0,94 no grupo controlo. Constata-se ainda uma maior frequência de aquisição tardia de marcos motores no grupo cCMV em relação ao grupo controlo, designadamente no processo de gatinhar (50% vs. 12,5%), manter de pé sem apoio (37,5% vs. 10%) e andar sem apoio (66,7% vs. 30%). As crianças com cCMV demonstraram também alcançar mais tardiamente competências motoras mais complexas face ao grupo controlo, entre as quais nadar, andar de bicicleta e participar em desportos organizados.

Conclusão: Este estudo sugere que crianças com cCMV tendem a adquirir mais tardiamente controlo do equilíbrio e de competências motoras em relação à população geral, reforçando a necessidade de estudos futuros adicionais que confirmem uma associação causal entre a infeção por CMV e a disfunção vestibular. A sua evidência poderá fomentar a adaptação de diretrizes de seguimento e gestão da criança com cCMV, incluindo o estabelecimento de planos de rastreio com acompanhamento audiológico e vestibular regulares.

Palavras-chave: “Infeção congénita por citomegalovírus”, “Função vestibular”, “Desenvolvimento motor”

Abstract

Introduction: *The effects of congenital cytomegalovirus (cCMV) infection on the cochlear system are widely understood. However, the impact of this infection on the vestibular system is less clear and studies are more limited. Although there is some difficulty in its research process, some clinical evidence suggests a possible influence of CMV on the functioning of the vestibular system. However, even in the face of these suspicions, the assessment and follow-up of vestibular system changes in children with cCMV infection is still not systematically incorporated into the follow-up protocol for these patients.*

Objectives: *To assess the vestibular function and motor development of children with cCMV infection.*

Methodology: *A retrospective observational cohort study that included children with cCMV infection and children with other non-otological pathologies, all followed in outpatient ENT consultation. Data related to the study variables were collected through a questionnaire and supplemented with the patient's electronic clinical record. In addition, auditory and vestibular evaluation tests were performed. The evaluation of the study variables was carried out using IBM SPSS Statistics v.30.0 software.*

Results: *A total of 19 children were included, 10 female (52.6%) and 9 male (47.4%), aged between 6 and 12 years. Two children with cCMV were identified with unilateral hearing loss and none in the control group. In the cCMV group, the mean PTA was 15.27 dB, compared to a mean of 5.38 dB in the control group. In vestibular evaluation by vHIT, one child was identified with a decrease in gain in the lateral semicircular canal (LSCCG) bilaterally in the cCMV group and one case of unilateral LSCCG decrease in the control group. However, it was found that in the cCMV group, the mean LSCCG was 0.85 compared to a mean LSCCG of 0.94 in the control group. A higher frequency of delayed acquisition of motor milestones was also observed in the cCMV group compared to the control group, namely in the crawling process (50% vs. 12.5%), standing without support (37.5% vs. 10%) and walking without support (66.7% vs. 30%). Children with cCMV also showed delayed achievement of more complex motor skills compared to the control group, including swimming, riding a bicycle, and participating in organized sports.*

Conclusion: *This study suggests that children with cCMV tend to acquire balance control and motor skills later than the general population, reinforcing the need for further future studies that confirm a causal association between CMV infection and vestibular dysfunction. Its evidence may support the adaptation of follow-up and management guidelines for children with cCMV, including the establishment of screening plans with regular audiological and vestibular follow-up.*

Keywords: *Congenital cytomegalovirus infection; Vestibular function; Motor development*

Lista de Abreviaturas

CDC - Células de direção da cabeça

CMIN - Centro Materno infantil do Norte

CMV - Citomegalovírus

cCMV - Citomegalovírus congénito

LIG - Leve para a idade gestacional

LSCCG - Ganho do canal semicircular lateral

OMS - Organização Mundial da Saúde

***PTA* -** *Pure Tone Audiometry*

RN - Recém-nascido

ROV - Reflexo Oculo-Vestibular

SNC - Sistema Nervoso Central

VEMP - Potenciais Miogénicos Evocados a nível Vestibular

vHIT *– vídeo head impulse test*

Índice

Enquadramento *1*

1. Introdução *2*

1.1 Infeção por Citomegalovírus **2**

1.1.1. Meios de transmissão 2

1.1.2. Quadro Clínico 3

1.1.3. Fisiopatologia a nível do Ouvido Interno 3

1.2. Sistema vestibular **4**

1.2.1. Anatomia e Fisiologia 4

1.2.2. Meios complementares de Diagnóstico de Disfunção Vestibular 6

1.2.3. Papel do sistema vestibular no desenvolvimento global da criança 7

1.3. Comprometimento Vestibular na Infeção Congénita por Citomegalovírus: Revisão da Evidência Clínica e Experimental **8**

2. Objetivo *10*

3. Materiais e Métodos *10*

3.1. Design de estudo **10**

3.2. Seleção de doentes e consentimento **11**

3.3. Análise estatística de dados **12**

4. Resultados *13*

4.1. Análise descritiva **13**

4.1.1. Características demográficas 13

4.1.2. Características clínicas 13

4.1.3. Avaliação auditiva 13

4.1.4. Avaliação vestibular 13

4.2. Análise Inferencial **14**

5. Discussão *15*

6. Conclusão *18*

Referências *20*

Enquadramento

À luz do conhecimento científico atual, os efeitos da infeção congénita por Citomegalovírus (cCMV) sobre o sistema coclear estão amplamente estudados e comprovados. [1] No entanto, os estudos sobre o impacto desta infeção no sistema vestibular em idade pediátrica são limitados, em grande parte devido à natureza inespecífica das manifestações clínicas da disfunção vestibular em crianças com cCMV. Assim, alterações do equilíbrio e da visão são, muitas vezes, nesta faixa etária, equivocadamente associadas ao comprometimento do Sistema nervoso Central (SNC), ao invés do sistema vestibular, sobretudo em casos sintomáticos. [2]

A avaliação da função vestibular revela-se um verdadeiro desafio em idade pediátrica, uma vez que as crianças têm dificuldade em descrever sensações de vertigem ou desequilíbrio. Paralelamente, os pais tendem a desconsiderar esses sinais, interpretando-os como sendo falta de coordenação motora ou imaturidade própria do desenvolvimento infantil. [1]

Apesar das limitações na investigação, algumas evidências clínicas sugerem uma possível influência do CMV no funcionamento do sistema vestibular. Contudo, mesmo diante dessas suspeitas, a avaliação e o follow-up de alterações do sistema vestibular em crianças com infeção cCMV ainda não é incorporada de forma sistemática no protocolo de seguimento destes doentes. [3] O nível de evidência da afetação do sistema vestibular permanece baixo e os possíveis exames de rastreio podem ser complexos de realizar em idade pediátrica, exigindo profissionais especializados nesta faixa etária, cuja disponibilidade é frequentemente limitada. Adicionalmente, seria necessário aplicar um conjunto de exames, na avaliação vestibular, uma vez que o sistema vestibular é vastamente complexo, não sendo possível avaliar a globalidade da sua função com recurso a um exame isolado [4]

O presente trabalho tem como finalidade avaliar a relação entre a infeção cCMV em idade pediátrica e o funcionamento do sistema vestibular, visando reunir evidência capaz de suportar os resultados obtidos em estudos anteriores, que indicam a existência de disfunção vestibular neste grupo de doentes. Assim, este trabalho apresenta como áreas chave a infeção congénita por CMV, o Sistema Vestibular e a potencial relação entre ambas em idade pediátrica.

1. Introdução

1.1 Infeção por Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV), pertencente à família Herpesviridae, é o agente etiológico mais prevalente em infeções congénitas no ser humano à escala mundial e o principal causador de surdez neurossensorial não hereditária no recém-nascido (RN). [5,6] A sua incidência varia entre 1% e 5% dos nados-vivos em países em desenvolvimento, enquanto nos países desenvolvidos situa-se entre 0,6% e 0,7%. Em Portugal, a prevalência é de aproximadamente 1,05%. [7,8]

1.1.1. Meios de transmissão

A disseminação do CMV pode ocorrer por múltiplas vias. Transmite-se após o contato direto com fluidos corporais de pessoas infetadas, mais frequentemente saliva ou urina de crianças até aos dois anos de idade, mas também através de saliva, fluidos genitais ou sangue de adultos. Uma vez que o ser humano encontra-se frequentemente exposto a estes fatores de risco, observa-se uma elevada prevalência de seropositividade para o CMV na população adulta. [9]

Na mulher grávida com infeção por CMV, existe a possibilidade de ocorrer transmissão vertical, o que pode resultar em consequências graves para o feto. A classificação dessa transmissão varia de acordo com o momento em que ocorre. Denomina-se por infeção congénita quando adquirida durante a gestação por via transplancentária, e perinatal quando ocorre em contexto intraparto por contacto do feto com o vírus presente na vagina ou colo uterino, ou durante o período de amamentação através do leite materno. Na infeção congénita existe um risco aumentado de sequelas no SNC do feto, ao contrário daqueles que adquirem a infeção durante o período perinatal. Estas sequelas são ainda mais frequentes quando a infeção é contraída no primeiro trimestre de gestação. [10-12]

O feto pode contrair o vírus no contexto de uma infeção primária da mãe durante a gravidez ou no seguimento de uma reativação de uma infeção latente ou reinfeção por uma nova estirpe.[6] No entanto, a alta taxa de seropositividade entre mulheres férteis faz com que as infeções não primárias sejam responsáveis por aproximadamente 75% das infeções congénitas, apesar de múltiplos estudos registarem um risco de infeção fetal 30 vezes superior em grávidas com infeção primária face àquelas que apresentam infeção não primária. [9] Contudo, independentemente da origem da infeção materna, primária ou não primária, responsável pela transmissão vertical ao feto, verificou-se que o risco da criança desenvolver sequelas a longo prazo é semelhante em ambas as condições. [6].

1.1.2. Quadro Clínico

Em adultos, a infeção por CMV é frequentemente assintomática ou semelhante a um quadro viral ligeiro das vias aéreas superiores. Em alguns casos manifesta-se sob a forma de um quadro clínico semelhante à mononucleose, caracterizado pela presença de febre, fadiga, mialgias, cefaleias, faringite, rash, adenopatias cervicais e hepatoesplenomeglia. [13] Em RNs com infeção congénita, aproximadamente 90% dos casos não revela expressão clínica ao nascimento, embora exista a possibilidade de uma pequena percentagem desses doentes vir a desenvolver sequelas a longo-prazo. Quando sintomática (cerca de 10% dos casos), ocorre frequentemente atingimento do SNC (microcefalia, ventriculomegalia, ecogenicidade periventricular) e reticuloendotelial (hepatoesplenomegalia, icterícia, petéquias). Além disso, podem ser encontradas outras manifestações como restrição do crescimento intrauterino, citopenias, coriorretinite, surdez neurosensorial, pneumonite e hepatite. [6,14]

Estudos recentes que acompanham o neurodesenvolvimento de crianças com infeção cCMV sugerem um risco aumentado, em comparação com a população geral, para o desenvolvimento de perturbações do espectro do autismo, bem como dificuldades na aquisição da fala e da linguagem, ainda que a capacidade auditiva esteja preservada. [10,15]

Independentemente do quadro clínico apresentado pelo RN ao nascimento, a complicação mais relevante e frequentemente associada à infeção cCMV é a surdez neurossensorial. Múltiplos estudos indicam que a prevalência deste sintoma é de aproximadamente 33% em pacientes sintomáticos e 10% em pacientes assintomáticos.[16] O surgimento e a progressão da perda auditiva é altamente imprevisível nestes casos, podendo manifestar-se imediatamente após o nascimento ou desenvolver-se aos primeiros anos de vida. [6]

1.1.3. Fisiopatologia a nível do Ouvido Interno

O mecanismo subjacente ao desenvolvimento de surdez neurossensorial em RN infetados por cCMV envolve a invasão de várias estruturas da via auditiva, como o ouvido médio, o ouvido interno e as fibras nervosas aferentes e eferentes, cujo comprometimento resulta em surdez. Embora o vírus possa afetar diferentes componentes do ouvido e do nervo auditivo, o ouvido interno constitui a estrutura mais frequentemente lesada, cujo comprometimento é responsável pelo surgimento de perda auditiva. O CMV pode atingir o ouvido interno de forma indireta, através da contiguidade com a membrana da janela redonda do ouvido médio, ou direta, via hematogénica e pelo aqueduto coclear. O mecanismo de ação do vírus interfere com a microcirculação,

desencadeia apoptose dos neurónios ganglionares espirais e provoca hiperplasia dos órgãos de Corti. Ademais, verifica-se uma intensificação da atividade imune, particularmente das células NK, que promovem a destruição da barreira hematolabiríntica. Consequentemente, ocorre dano nas células ciliadas, levando ao desenvolvimento de hipoacusia. [17]

Alguns estudos sobre a avaliação do tecido fetal documentaram que a fase crítica do desenvolvimento auditivo ocorre entre a décima quinta e décima oitava semanas de gestação. Corresponde ao momento de expressão dos genes cocleares e da maturação da estria vascular que são fundamentais para o normal desenvolvimento auditivo fetal. Concluem assim que a contração da infeção congénita durante este período de janela gestacional traduz-se numa fase vulnerável do feto para o desenvolvimento de anormalidades do sistema auditivo. [4]

Relativamente ao mecanismo fisiopatológico da infeção por CMV sobre o sistema vestibular, os resultados dos estudos desenvolvidos neste âmbito são bastante amplos e variáveis. Numa revisão autópsica de 6 fetos com infeção congénita por CMV, evidenciou-se uma afetação generalizada e imprevisível de várias células vestibulares que, no decorrer da infeção, resultaram na destruição de células ciliadas tipo I e II. Adicionalmente, inclusões de CMV foram identificadas em células epiteliais, predominante as não sensoriais (células transitórias e escuras do sáculo e do utrículo), poupando em todos os casos de estudo o epitélio sensorial da mácula. Simultaneamente, observou-se o envolvimento de células escuras dos canais semicirculares e atingimento do saco endolinfático, cuja função é controlar os níveis de água e de fluxo de iões no interior do labirinto. [4,18]

Conclui-se, portanto, que o CMV pode afetar múltiplas células que compõem o ouvido interno, intensificando a sua ação nos locais cocleares e vestibulares mais vascularizados. [4]

1.2. Sistema vestibular

1.2.1. Anatomia e Fisiologia

O sistema vestibular é composto pelos órgãos otolíticos e canais semicirculares que possibilitam simultaneamente a navegação (capacidade de identificar a localização atual, reconhecer a orientação espacial e decidir a direção que se deve seguir para atingir determinado objetivo) do corpo e cabeça em função do ambiente circundante e a estabilização da imagem formada na retina durante a realização de movimentos rápidos da cabeça. Estes mecanismos de resposta vestibular devem-se à ativação dos reflexos vestíbulo-cervical, vestíbulo-ocular e vestíbulo-espinhal. Posteriormente, as informações do sistema vestibular são transmitidas para diferentes localizações do SNC. Determinados ensaios clínicos demonstram que o atingimento do

sistema vestibular pode comprometer vários órgãos e sistemas como a cognição, memória, emoções, sistema endócrino e sistema autónomo. [19]

O sistema vestibular apresenta um papel fundamental na diferenciação e identificação de movimentos corporais desencadeados pelo próprio organismo daqueles que surgem em resultado da movimentação de objetos circundantes, como é evidenciado no caso de uma pessoa que se desloca no espaço por se encontrar dentro de um comboio em movimento. Esta capacidade de reconhecimento espacial só é possível porque o sistema vestibular é capaz de integrar vários sinais recebidos pelo cérebro advindos de vários sistemas - visual, propriocetivo e motor. Quando estes sinais se contradizem, ilustrado no contexto de uma pessoa a ler um livro enquanto se encontra sentada no interior do metro em movimento, é o sistema vestibular que auxilia o cérebro a processar corretamente a situação, estimulando a estabilidade e equilíbrio da pessoa. [20] Num estudo realizado em 2012, liderado por Wiener-Vacher SR et.all, verificou-se que bebés com disfunção otolítica aprendem a andar mais tardiamente em relação à população geral. [21] Nesse sentido, concluiu-se que o normal funcionamento simultâneo dos sistemas vestibular, propriocetivo e da visão são imprescindíveis para a orientação vertical do ser humano na Terra, permitindo localizar positivamente a movimentação de um objeto sem provocar sensação de desorientação e instabilidade postural. Os canais semicirculares e órgãos otolíticos permitem a perceção de movimentos rotacionais e acelerações lineares, indicando a direção da força gravitacional que é importante para a manutenção da estabilidade postural. Esta organização funcional promove a construção espacial interna do organismo e permite a sua localização no espaço. [20]

Para além da desregulação postural e espacial, o sistema visual é severamente afetado em doentes com disfunção vestibular. Este sistema é responsável por preservar a acuidade visual dinâmica e estática, contribuindo para a manutenção de uma imagem nítida durante os movimentos da cabeça. Este fenómeno deve-se à interação oculo-vestibular que provoca uma reação na movimentação ocular que se opõe e contraria os movimentos da cabeça – um movimento horizontal da cabeça para a direita promove um desvio compensatório do olhar para a esquerda de modo a manter a imagem estável. [20] Uma investigação conduzida em crianças com perda auditiva neurossensorial e atingimento vestibular demonstrou a existência de uma instabilidade ocular incapacitante que comprometeu severamente a capacidade de crianças em idade escolar iniciarem a leitura. [22]

Durante um movimento rotacional da cabeça, o movimento ocular lento e suave consegue acompanhar o movimento rotacional da cabeça até 100º por segundo. Quando a rapidez do movimento da cabeça é superior a essa velocidade, o sistema vestibular intervém e auxilia o ajuste ocular compensatório. Este mecanismo é extremamente relevante nas atividades de vida diária.

Quando caminhamos, a instabilidade do andar ocasiona oscilações vibratória rápidas da cabeça que são percebidas e ajustadas pelo sistema vestibular para uma imagem visual estável, suave e continua. A diminuição ou ausência do reflexo oculo vestibular (ROV) ocasiona frequentemente tonturas, náuseas e vómitos quando o individuo se movimenta ou se encontra a ler, por exemplo. [20]

Défices vestibulares podem também afetar a perceção espacial e a capacidade do indivíduo estimar a distância de múltiplos deslocamentos e trajetórias, especialmente na ausência de estímulos visuais. Estudos demonstram que tanto adultos como crianças com disfunção vestibular, principalmente ao nível dos canais semicirculares, apresentam dificuldades em orientar-se, seguir percursos anteriormente aprendidos e regressar ao ponto de origem sem apoio visual, por exemplo quando se encontram vendados ou num ambiente escuro. [23,24]

O comprometimento espacial pode causar indiretamente diminuição das capacidades de memória e concentração. Acredita-se que estas alterações acontecem pela dificuldade do doente realizar representações espaciais mentais, que são muitas vezes utilizadas nos processos de memorização, e pela procura constante de encontrar metodologias de orientação espacial que superarem as adversidades decorrentes do défice vestibular, exigindo muito do pensamento e processamento mental da pessoa o que compromete a sua atenção. [25,26]

Distúrbios psiquiátricos como a agorafobia, ansiedade, depressão e exaustão, encontram-se frequentemente presentes nestes doentes, uma vez que manifestam diariamente sintomas vertiginosos, confusão espacial e sensibilidade perante estímulos visuais repetitivos. [20]

Alguns estudos explicam a incapacidade de navegação pela presença de uma disfunção do hipocampo em doentes com atingimento vestibular. A orientação espacial do individuo é codificada no cérebro por células especificas, células de direção da cabeça (CDC), que indicam a direção da cabeça, presentes no circuito de Papez. As CDC são sinalizadas por impulsos elétricos provenientes da integração de um conjunto de circuitos neurais que unem o vestíbulo às CDC. As CDC possibilitam a representação interna da orientação compreendida pelo individuo num determinado plano. Desta forma, quando ocorre dano vestibular, há uma ausência de propagação da informação neural que impossibilita a sinalização das CDC causando, consequentemente, défices na memória espacial. [27] As redes sinápticas dos sistemas neurais em geral encontram-se imaturas no momento do nascimento, necessitando de determinados estímulos sensoriais externos em alturas críticas do crescimento para o seu correto desenvolvimento. [19,20]

1.2.2. Meios complementares de Diagnóstico de Disfunção Vestibular

A avaliação do atingimento do sistema vestibular pode ser medida por diversas

técnicas. Aquelas que se encontram disponíveis até à data surgem com o objetivo de avaliar individualmente estruturas que compõem o sistema vestibular. Os testes de potenciais evocados miogénicos vestibulares (VEMP), cervical e ocular, permitem avaliar o comprometimento da função dos órgãos otolíticos, sáculo e utrículo, respetivamente. Por outro lado, o canal semicircular Lateral pode ser avaliado por meio do reflexo vestíbulo-ocular. Este reflexo pode ser medido por técnicas de cadeira giratória, provas calóricas ou pelo *vídeo head impulse test (vHIT),* podendo este último também ser utilizado para avaliar os canais semicirculares anterior e posterior. O equilíbrio e o controlo postural podem ser avaliados por um conjunto de exames protocolados, de que são exemplo o teste de proficiência motora de Bruininks-oseretsky (BOT) e o teste de organização sensorial (SOT), que visam investigar alterações no equilíbrio, motricidade global e fina. [2]

1.2.3. Papel do sistema vestibular no desenvolvimento global da criança

A formação do sistema vestibular simboliza um ponto crucial no normal desenvolvimento motor da criança. A presença de afetação vestibular bilateral completa na criança, condiciona um atraso na aquisição de competências motoras e uma dificuldade constante na aprendizagem escolar e integração social. [20]

Após o nascimento, são realizados exames de avaliação da preservação estrutural e funcional da medula espinhal e tronco cerebral no RN, uma vez que indicam o estado de desenvolvimento motor e neuronal do mesmo. Como tal, durante a avaliação médica, a persistência de reflexos primitivos (reflexo de Moro, reflexo do tónus do pescoço, resposta do olho de boneca e reação de paraquedas), reações posturais acima da idade espectável para o desenvolvimento normal da criança e reflexos assimétricos podem indicar disfunção ou subdesenvolvimento do sistema nervoso, incluindo o sistema vestibular. [19]

A ontogénese natural vestibular pode ser depreendida pela capacidade de controlo postural da criança. Às 32 semanas o bebé não consegue antepor o efeito gravitacional do pescoço e tronco. Após 3 meses, já começa a ter alguma destreza no controlo da cabeça sobre o tronco. Aos 4 meses apresenta capacidade de se sentar sozinho, gatinhar aos 5 meses, permanecer de pé sem apoio aos 7 meses e caminhar de forma independente aos 8 meses. [28] [29]

Numa criança com estimulação do hipocampo normal, as habilidades espaciais são apreendidas em 2 fases separadas durante o crescimento – a localização espacial fruste aos 2 anos e a habilidade de navegação aos 7 anos. Observa-se que durante estas fases há um crescimento notável do hipocampo e do seu processo de mielinização. atingindo a sua capacidade máxima aos 11 anos de idade. Em doentes com lesões vestibulares observa-se uma diminuição do crescimento do hipocampo com repercussões na esfera cognitiva espacial e não espacial importantes. Sabe-se

que a maturação completa do sistema vestibular ocorre progressivamente até aos 15 anos e a estabilização da função postural aos 18 anos. [19,20]

1.2.3.1. Evolução do Desenvolvimento dos Reflexos Vestibulares

Durante as atividades de vida diária, há uma ativação persistente dos reflexos vestibulares de modo ao organismo poder estabilizar a sua postura e olhar. No período entre a 12ª e a 24ª semana de gestação formam-se conexões neuronais que ligam os núcleos oculomotores do tronco cerebral ao ouvido interno. Assim, observa-se ao nascimento a presença de ROV, embora associado a uma má capacidade de controlo do RN na sua supressão, resultando em movimentos oculares sacádicos descontrolados. O amadurecimento do sistema sacádico é atingido apenas aos 2 anos de idade. Aos 2 meses, o lactente já responde a testes vestibulares e consequentemente considera-se anormal a ausência de ROV depois dos 10 meses de idade.[19]

Por outro lado, os reflexos vestíbulo-espinhais compreendem um processo de desenvolvimento mais estruturado e exigente pelo que a sua maturação só é finalizada na adolescência, pelos 15 anos. Desta forma, pode-se observar diferenças significativas na resposta do reflexo vestíbulo-espinhal entre crianças e adultos. O reflexo vestíbulo espinhal é responsável por provocar alterações do tónus muscular e manter a estabilização postural espacial do organismo com o exterior em movimento. A ausência deste reflexo na criança condiciona a aquisição de capacidades motoras e não motoras.[19,30]

1.3. Comprometimento Vestibular na Infeção Congénita por Citomegalovírus: Revisão da Evidência Clínica e Experimental

Uma revisão sistemática conduzida por Shears, A., et al. no âmbito da avaliação da disfunção vestibular em crianças com cCMV, demonstrou que, numa análise constituida por 16 estudos observacionais com um total de 600 casos de crianças com cCMV, a incidência de disfunção vestibular variou entre 14% e 90,4%. A sua prevalência é maior em doentes sintomáticos (22%-60%) em relação aos doentes assintomáticos (0%-12,5%). Shears, A., et al. observaram, no entanto, que genericamente o tamanho amostral dos estudos é bastante reduzido, sendo raros aqueles que apresentam validação estatística. Além disso o método de avaliação da função vestibular é bastante variável de estudo para estudo, demonstrando falta de consenso na forma de abordagem diagnóstica nestes casos. Ainda assim, alertam que estes resultados apontam para uma clara tendência no desenvolvimento de lesão vestibular em doentes com infeção cCMV. [31]

Em 2008, o estudo liderado por Zagólski demonstrou que a infeção cCMV em lactentes pode

ter um impacto significativo na função vestibular. Através da avaliação por técnicas de VEMP e estimulação calórica, os investigadores identificaram alterações na resposta vestibular, sugerindo uma disfunção do sistema vestibulococlear associada à infeção. Os resultados indicam que a disfunção vestibular pode ocorrer mesmo na ausência de perda auditiva significativa, reforçando a necessidade de incluir a avaliação vestibular na abordagem clínica desses pacientes. As alterações evidenciadas com estas técnicas são particularmente relevantes, uma vez que existe uma enorme dificuldade das crianças relatarem sintomas de vertigem e a tendência dos pais subestimarem sinais de desequilíbrio, o que pode contribuir para o subdiagnóstico dessas alterações. [3,4]

Mais recentemente, uma análise retrospetiva que avaliou 130 crianças com cCMV com idade mediana de 21 meses, constatou que aproximadamente 83 crianças apresentavam atingimento do ouvido interno, tanto a nível coclear quanto vestibular. Verificou, ainda, que o sistema vestibular (canais circulares, utrículo e sáculo) é frequentemente mais afetado que o sistema coclear. [31] A prevalência da disfunção vestibular em crianças com infeção por CMV sintomática é superior em relação a crianças que permaneçam assintomáticas. [2]

Outro projeto de investigação procurou acompanhar crianças com infeção congénita por CMV ao longo do tempo e avaliar posteriormente a sua função vestibular. Os resultados são consistentes com os obtido noutros estudos, apoiando a hipótese de compromisso do sistema vestibular nesta população. Dentro de 93 pacientes acompanhados (52 assintomáticos, 41 sintomáticos) durante 10 meses em média, a perda auditiva foi identificada em 18% dos casos e a perda vestibular em 14%. Em 85% dos casos com perda vestibular identificada, tanto o sistema do canal semicircular quanto o sistema otolítico foram afetados. A deterioração da função vestibular foi observada em 10% dos pacientes com exames de acompanhamento. [32]

Um projeto de investigação conduzido por Bernard, S., et al., demonstrou resultados mais surpreendentes neste tema. Cerca de 47 crianças das crianças com CMV (90,4%) apresentaram alterações dos órgãos otolíticos e/ou dos canais semicirculares. Além disso, o impacto na aquisição do controlo postural foi notório e lesivo para crianças infetadas com CMV. Constatou que quanto mais precoce foi a contração do vírus e, consequentemente, o desenvolvimento de disfunção vestibular, maior foi a necessidade de fisioterapia precoce nestes doentes e mais tardiamente foram capazes de adquirir na totalidade as capacidades da marcha e outras competências motoras importantes. Apesar da forte correlação sugerida neste estudo, é importante procurar a inexistência de outra etiologia que esteja a contribuir sinergicamente para o compromisso da aquisição do controlo postural em crianças com CMV, como por exemplo uma afetação simultânea do SNC provocada pelo vírus. [33]

Desta forma, a deteção precoce da afetação do sistema vestibular pelo CMV tanto em doentes sintomáticos como assintomáticos pode ser de extrema importância ao permitir uma

intervenção atempada que vise evitar ou reabilitar as consequências provocadas pelo vírus ao nível da função motora, postural e de outros sistemas como o cognitivo, emocional, entre outros. Apesar da relevância e evidência dos resultados observados, o número de estudos sobre o atingimento vestibular nestes pacientes permanece reduzido. Consequentemente, pela baixa evidência, não existem *guidelines* universalmente aceites sobre o modo de intervenção em crianças com infeção por cCMV na componente da avaliação da integridade do sistema vestibular. [10]

2. Objetivo

Este trabalho foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a função vestibular em crianças com cCMV a fim de investigar uma possível relação entre a infeção e o risco de desenvolvimento de disfunção vestibular e atraso motor ao longo do crescimento infantil. A presença ou ausência de evidência desta associação poderá motivar a inclusão de exames de rastreio vestibular específicos para crianças com infeção cCMV no seu protocolo de seguimento, contribuindo também para o desenvolvimento de recomendações clínicas direcionadas para este grupo de pacientes.

3. Materiais e Métodos

3.1. Design de estudo

Estudo retrospetivo observacional de coorte, onde foram incluídas 9 crianças com infeção cCMV e 10 crianças sem exposição a esta infeção, com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos de idade (idade superior a 6 anos para garantir a cooperação das crianças na realização do audiograma completo e o *vHIT*). As crianças de ambos os grupos apresentam características semelhantes, uma vez que o grupo controlo foi emparelhado com o grupo de estudo com base no sexo, idade, idade gestacional e peso à nascença, e são seguidas em consulta de Otorrinolaringologia (ORL) no Centro Materno Infantil do Norte (CMIN). No grupo de crianças com exposição ao CMV, o acompanhamento na especialidade deve-se à presença da infeção congénita por CMV, enquanto no grupo sem exposição, o seguimento é dado pelo controlo de patologias não otológicas, não existindo antecedentes de infeção por CMV conhecidas.

A colheita de dados para o estudo decorreu no contexto de uma única consulta de ORL pré-programada para cada participante, com uma duração aproximada de 40 min, no período de Setembro de 2024 a Janeiro de 2025. Posteriormente, a informação obtida foi complementada com recurso à consulta do processo clínico eletrónico do doente.

Num primeiro momento da consulta foi preenchido um formulário estruturado com 18 questões, aplicadas de forma retrospetiva, e, posteriormente, realizados alguns exames complementares de diagnóstico durante o exame objetivo.

Os dados retirados para a formação das variáveis de estudo incluiram: sexo, idade, peso ao nascimento, idade no momento do diagnóstico de infeção por CMV, utilização de tratamento dirigido para o CMV, realização do rastreio auditivo ao nascimento, o resultado do rastreio (se realizado), a idade em que verbalizou a primeira palavra e a idade em que verbalizou 2 ou mais palavras em conjunto.

Dada a influência que o sistema vestibular tem no desenvolvimento motor e controlo postural da criança durante o seu crescimento, acrescentaram-se ao estudo algumas outras variáveis que constituem marcos indicadores de aquisição de competências motoras e posturais na criança, segundo um projeto de investigação conduzido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Dentro dos seis marcos recomendados pela OMS, optou-se por selecionar apenas quatro, constituindo as variáveis de estudo a avaliar em função da sua idade de aquisição: a idade em que a criança aprendeu a sentar-se sozinha sem apoio, a idade em que a criança começou a gatinhar, a idade em que a criança conseguiu segurar-se de pé sozinha sem apoio e a idade em que a criança começou a andar sozinha sem apoio. [29] Acrescentou-se ainda como possíveis variáveis a capacidade da criança andar de bicicleta sem rodinhas de apoio, nadar sem braçadeiras, realizar outras modalidades desportivas, e a idade com que iniciou a prática de cada uma das modalidades desportivas mencionadas anteriormente.

Adicionalmente, no exame objetivo conduzido por um profissional de ORL experiente, foram avaliadas as funções coclear e vestibular em ambos os grupos, representando estas as últimas variáveis de estudo analisadas. A capacidade auditiva foi medida através de um audiograma tonal e vocal, enquanto a função vestibular foi avaliada pela realização de um *vHIT*. No audiograma tonal, foram definidos como critérios para perda auditiva resultados do pure tone audiometry (*PTA*) com valores superiores a 20 dB. A gravidade da perda auditiva foi classificada como leve quando os valores do *PTA* se situam entre 20-35 dB, moderada entre 35 e 50 dB e severa quando entre 65 e 80 dB. [34,35] Considera-se que a função vestibular encontra-se afetada quando se obtém um resultado no *vHIT* inferior a 0,80. [36]

3.2. Seleção de doentes e consentimento

A elaboração da constituição da amostra de estudo teve por base critérios de inclusão que contemplaram: crianças com idade compreendida entre os 6 e os 12 anos, crianças com diagnóstico confirmado de infecção congénita por CMV, pertencentes ao grupo exposto, e crianças sem diagnóstico de infecção por CMV, que integraram o grupo controlo. Já nos critérios de exclusão englobaram-se crianças com patologias neurológicas, crianças que apresentem infeção por CMV não congénito e, no grupo controlo, crianças com patologia otológica. Adicionalmente excluíram-

se todas as crianças que contraindiquem os critérios de inclusão previamente mencionados. Foi ainda obtido o consentimento informado por todos os representantes legais dos participantes do estudo e assegurada a confidencialidade de todas as informações obtidas, garantido a proteção dos dados dos participantes do estudo.

3.3. Análise estatística de dados

Foi realizada análise estatística descritiva para comparação e caracterização dos 2 grupos de estudo. Na análise descritiva das variáveis categóricas, realizou-se a análise das suas frequências absoluta e relativa. Já nas variáveis contínuas analisaram-se a média dos dados e os valores de dispersão – o mínimo e o máximo dos valores assim como o seu desvio padrão.

Uma vez que a quantidade de casos da amostra é inferior a 30, procedeu-se a avaliação da normalidade das variáveis de estudo através do teste de Kolmogorov-Smirov.

Na comparação das variáveis entre grupos, foi usado o teste chi quadrado para variáveis categóricas e o teste t student para amostras independentes para as variáveis continuas. Um valor de $p<0,05$ foi considerado significativamente estatístico.

A avaliação do risco de desenvolvimento de disfunção vestibular em crianças com cCMV foi dada pelo cálculo do *Odds ratio.*

Foram criadas quatro novas variáveis de estudo que indicam, de forma categórica, a presença ou ausência de aquisição tardia de competências motoras em função da mediana de idades para esses marcos definidos pela OMS, a partir dos resultados das variáveis contínuas previamente existentes: sentar-se sem apoio, gatinhar, colocar-se de pé sem apoio e andar sem apoio. Posteriormente realizou-se a comparação das variáveis categóricas: presença de CMV como variável independente e as alterações dos marcos do desenvolvimento motor mencionados anteriormente como variáveis dependentes – através da realização do teste do Qui-quadrado. Como em cada teste não se evidenciam pelo menos 5 dados em mais de 20% das células, usou-se a avaliação destas variáveis pelo teste exato de Fisher (o mais adequado para amostras pequenas).

A avaliação das variáveis de estudo foi efetuada com recurso ao software IBM SPSS Statistics v.30.0.

4. Resultados

4.1. Análise descritiva

4.1.1. Características demográficas

No estudo foram incluídas 19 crianças, 10 do sexo feminino (52,6%) e 9 do sexo masculino (47,4%) (Figura 1), com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos com uma média de 9.42 anos (DP = 2.09). Dentro da amostra, 9 crianças constituem o grupo cCMV e 10 crianças o grupo controlo. A idade gestacional ao nascimento dos participantes apresenta uma variação de valores entre 35 e 41 semanas, numa média de 38.37 semanas (DP=1.89), indicando que a maior parte das crianças nasceu no período próximo do termo. Verificou-se ainda que nasceram prematuramente 3 crianças no grupo cCMV em relação a 1 criança apenas no grupo controlo. No que concerne ao peso ao nascimento, a variação de valores compreende o intervalo entre 1855g e 3950g, com uma média de 3009,5g (DP=588,19g), demonstrando uma alta variabilidade do peso ao nascimento entre as crianças. Constata-se que existem 2 crianças no grupo cCMV classificadas como leves para a idade gestacional (LIG) (Tabela I). As características demográficas centrais dos dois grupos encontram-se resumidas na tabela II.

4.1.2. Características clínicas

Dentro do grupo das crianças com cCMV (n=9), 4 foram identificadas com doença sintomática de gravidade moderada a severa, que foram, por esse motivo, submetidas a tratamento antiviral ao nascimento.

4.1.3. Avaliação auditiva

Identificaram-se 2 crianças no grupo cCMV com perda auditiva unilateral, uma classificada com perda auditiva moderada (*PTA*= 43,75dB) e a outra com perda auditiva severa (*PTA*= 76dB). Não se evidenciaram alterações auditivas no grupo controlo. No grupo cCMV a média de *PTA* foi de 15,27 dB, comparativamente com uma média de *PTA* de 5,38dB no grupo controlo, demonstrando uma tendência para limiares auditivos superiores no grupo com exposição à infeção.

4.1.4. Avaliação vestibular

4.1.1.1. Avaliação do ganho do Canal Semicircular Lateral (LSCCG) via *vHIT*

Na avaliação do canal semicircular lateral através do *vHIT*, identificou-se 1 criança com diminuição do LSCCG bilateral no grupo cCMV e 1 caso de diminuição do LSCCG unilateral no grupo

controlo. No entanto, constatou-se que no grupo cCMV, a média do LSCCG foi de 0,85 comparativamente com uma média do LSCCG de 0,94 no grupo controlo, demonstrando que a infeção por cCMV pode associar-se a um LSCCG menor em relação à ausência da infeção.

4.1.1.2. Avaliação da linguagem

As crianças com cCMV proferiram a primeira palavra por volta dos 10,89 meses e começaram a juntar duas ou mais palavras aos 13,86 meses, em média. No grupo controlo, as médias foram de 9,40 e 13,56 meses, respetivamente.

4.1.1.3. Avaliação do equilíbrio e da motricidade

Relativamente ao período de aquisição das capacidades motoras, tendo por base os valores medianos definidos pela OMS para cada marco motor, objetiva-se a presença de crianças de ambos os grupos que adquirem competências motoras e de equilíbrio numa idade tardia, ainda que considerada normal para a faixa etária. Constata-se uma aquisição tardia no processo de gatinhar em 50% das crianças com cCMV em contraste com 12,5% do grupo controlo; no manter-se de pé sem apoio em 37,5% do grupo cCMV em relação a 10% do grupo controlo; e na capacidade de andar sozinho em 66,7% das crianças com cCMV em relação a 30% das crianças do grupo controlo. (Tabela III)

As crianças com cCMV demonstraram também alcançar mais tardiamente competências motoras mais complexas face ao grupo controlo, entre as quais nadar, andar de bicicleta e participar em desportos organizados.

4.2. Análise Inferencial

Os resultados do teste de normalidade para as variáveis de estudo indicam um valor de $p > 0.05$, validando a hipótese nula, ou seja, a distribuição da amostra é igual a uma distribuição normal. Contudo, existem 2 variáveis, o *PTA* e a Idade gestacional (IG), onde o valor de p foi inferior a 0.05, pelo que se rejeita a hipótese nula e, portanto, estas variáveis não apresentam uma distribuição normalizada.

Nesse sentido, realizou-se o T-test para duas amostras independentes a fim de comparar entre os grupos de estudo a idade, idade gestacional, peso ao nascimento, *PTA*, LSCCG, idade com que a criança aprendeu a verbalizar a primeira palavra, duas palavras, sentar-se sem apoio, gatinhar, colocar-se de pé sem apoio e andar sem apoio. Como estas variáveis apresentam um valor de $p> 0.05$ no teste de Levene, assume-se que apresentam variâncias iguais. Dado que os valores

de P são superiores a 0.05 no T-test, aceita-se a Hipótese nula e conclui-se que não há diferença estatisticamente significativa das variáveis continuas entre os 2 grupos.

Na realização do teste Qui quadrado e, posteriormente, do teste de Fisher para a comparação de alterações dos marcos de desenvolvimento motor entre os grupos de estudo, constatou-se que os valores de P são superiores a 0.05 e, portanto, aceita-se a hipótese nula. Como tal, conclui-se que não há associação estaticamente significativa entre a presença de CMV e alterações na esfera de marcos de desenvolvimento motor mencionados.

O risco de desenvolvimento tardio de capacidades motoras e equilíbrio em crianças com cCMV foi dado pelo cálculo do *Odds ratio*, cujo resultado foi de 4,67. Desta forma, interpreta-se que o grupo de crianças com infeção cCMV apresenta 4,67 vezes mais risco de desenvolver tardiamente competências motoras e equilíbrio em comparação com crianças sem infeção pelo vírus. Contudo, uma vez que o intervalo de confiança 95% está compreendido entre 0,673 e 32,360, conclui-se que esta associação não é estatisticamente significativa. Este resultado deve-se possivelmente ao tamanho reduzido da amostra. (Tabela IV)

5. Discussão

Este estudo teve como principal objetivo avaliar a função vestibular e o desenvolvimento motor de crianças com infeção cCMV e comparar com um grupo controlo, sem exposição conhecida ao vírus, de modo a verificar se existe associação entre a infeção e o desenvolvimento de disfunção vestibular. Ainda que o estudo apresente naturalmente algumas limitações, dada a baixa dimensão da amostra, os resultados que se obtiveram permitem equacionar hipóteses relevantes e consistentes com a literatura atual.

Na caracterização da totalidade da amostra de estudo, verificou-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre as crianças com cCMV e o grupo controlo no que diz respeito à idade, sexo, idade gestacional e peso ao nascimento, descartando assim a possível influência destas variáveis nos restantes resultados obtidos do estudo. Nesta fase evidencia-se a existência de 3 casos de nascimento prematuro e 2 casos classificados como LIG no grupo de crianças com cCMV em comparação com apenas 1 caso de nascimento prematuro e ausência de casos de LIG no grupo controlo. Estes resultados demonstram uma tendência para o desenvolvimento de complicações perinatais em casos de cCMV tal como é descrito na literatura e mencionado em vários estudos, anteriormente referidos. Um projeto de investigação liderado por Njue, A., et al. procurou explicar os mecanismos de lesão provocados pelo CMV, nomeadamente a

diminuição da maturação e diferenciação da placenta. Consequentemente, a formação anormal da placenta traduz-se numa condição suficiente para provocar casos de restrição do crescimento fetal intra-uterino, baixo peso ao nascimento e casos de parto prematuro. [37]

Outra complicação frequente e que importa descartar em crianças com CMV é a surdez neurosensorial. A literatura indica que a prevalência deste sintoma é de 33% em pacientes sintomáticos e 10% em pacientes assintomáticos. [16] Os resultados deste estudo demonstraram 2 crianças com cCMV com alterações anormais presentes no *PTA* em contraste com o grupo controlo no qual não se evidenciou alterações auditivas em nenhuma criança. Dentro do grupo de 9 participantes com cCMV, 7 são sintomáticas e, destas, 2 tinham afetação auditiva. Isto é, 28% dos casos sintomáticos de CMV apresentam comprometimento auditivo, o que se aproxima da prevalência de 33% identificada por Goderis, J., et al. Além disso, a média do *PTA* no grupo do cCMV foi de 15,27dB face aos 5,38dB de média do grupo controlo. Ainda que ambos os valores médios de *PTA* se encontrem dentro do espetro de normalidade auditiva, a diferença observada entre grupos pode indicar que existe uma afetação coclear subclínica que é superior em crianças expostas ao vírus.

No parâmetro da aquisição da linguagem, observou-se que em média o grupo cCMV verbalizava a primeira palavra aos 10,89 meses e realizava a junção de duas ou mais palavras aos 13,86 meses. Já no grupo controlo, em média a primeira palavra era verbalizada aos 9,40 meses e a junção de duas ou mais palavras aos 13,56 meses. Como tal, constata-se uma aquisição mais tardia da linguagem em crianças com cCMV, porém sem significância estatística. Apesar de não ser estatisticamente significativo, estes resultados são concordantes com os apresentados pela literatura, que indica que crianças com cCMV têm maior dificuldade de comunicação face à população geral, frequentemente em associação a alterações auditivas. [13]

Relativamente à avaliação do sistema vestibular por meio do *vHIT*, constatou-se que o grupo cCMV apresentou um resultado do LSCCG médio inferior ao do grupo controlo, 0,85 e 0,94, respetivamente. Observou-se 1 caso de diminuição do LSCCG em cada grupo de estudo, apresentando apenas a criança com cCMV diminuição do LSCCG bilateralmente. Apesar destes resultados, o *vHIT* apresenta algumas limitações no estudo da função vestibular pelo que seria necessário incorporar mais exames vestibulares para avaliar a sua integridade.

O *Odds ratio* calculado entre grupos foi de 4,67, sugerindo que existe um risco acrescido de aquisição mais tardia do processo de equilíbrio e das competências motoras em crianças com cCMV. Este resultado suporta a suspeita de atingimento vestibular pelo vírus, como é descrito em

pesquisas como a de Dhondt, C., et al. (2021) e a de Wiener-Vacher et al. (2016) [32,33], que registam elevadas prevalências de disfunção vestibular em amostras populacionais semelhantes ao presente estudo.

A forte suspeita de comprometimento vestibular em crianças com cCMV em idades precoces é de extrema importância, dadas as repercussões no desenvolvimento motor ao longo do crescimento. Como tal, é imprescindível que o médico adote uma abordagem holística e acompanhe de perto o doente periódica e sistematicamente, de modo a identificar atempadamente alterações relevantes no neuro desenvolvimento motor e, assim, poder intervir o mais precocemente possível a fim de evitar défices funcionais irreversíveis. Neste estudo, os resultados obtidos mostram uma tendência para a aquisição mais tardia de competências motoras em crianças com cCMV, ainda que não apresentem uma representação estatisticamente significativa em comparação com o grupo controlo. Tendo por base os marcos do desenvolvimento motor e nas idades de aquisição recomendadas pela OMS, os resultados da amostra indicam que há uma clara tendência para que a aquisição do equilíbrio e da motricidade grosseira pelo grupo cCMV aconteça em idades superiores à mediana da janela de idades definida por esta entidade, ainda que dentro do período considerado normal. Esta evidência é observada nomeadamente no processo de gatinhar em 50% das crianças com cCMV em contraste com 12,5% do grupo controlo; no manter-se de pé sem apoio em 37,5% do grupo cCMV em relação a 10% do grupo controlo; e na capacidade de andar sozinho em 66,7% das crianças com cCMV em relação a 30% das crianças do grupo controlo. Estes resultados são compatíveis com aqueles encontrados noutros estudos e descritos na literatura, sendo, no entanto, necessário esclarecer a etiologia responsável pelo comprometimento da capacidade motora, uma vez que pode decorrer de lesões provocadas pelo CMV tanto ao nível do sistema vestibular como no SNC. A maioria dos estudos realizados em crianças com infeção cCMV, indica que o atraso no desenvolvimento motor pode estar associado a defeitos vestibulares. Os reflexos vestibulares, nomeadamente os reflexos vestíbulo-espinhal e vestibulococlear, são importantes no controlo postural. A sua afetação provoca um atraso no desenvolvimento motor da criança durante a infância. Contudo, Kimura, Y., T. Masuda, and K. Kaga demonstraram que crianças com afetação vestibular, e, consequentemente, motora por CMV, durante o crescimento, apresentam uma recuperação notória dos défices motores. Acredita-se que este fenómeno resulte de uma atividade compensatória pelo SNC. As alterações do tónus muscular são produto da atuação sinérgica do sistema vestibular e do SNC, no qual participa o cerebelo, gânglios da base e formação reticular.[33,38] A deteção precoce de alterações da função vestibular permite que medidas terapêuticas de reabilitação vestibular focal sejam aplicadas a fim de atrasar, e até mesmo melhorar, os défices motores instalados. Além disso, esta prática revela-se benéfica

de igual forma na prevenção do desenvolvimento de outras anomalias da esfera do neurodesenvolvimento infantil, tal como as emoções, memória, linguagem, entre outros. [31]

Paralelamente, observa-se que as competências motoras complexas como o nadar, andar de bicicleta ou a prática de qualquer outro desporto são menos frequentes em crianças com cCMV. Estes resultados podem ser explicados pela dificuldade manifestada pelas crianças na coordenação motora grosseira e fina. Esta incapacidade pode contribuir para um sentimento de revolta e frustração da criança promovendo a evicção escolar assim como uma diminuição do seu desenvolvimento cognitivo e de interação social.

Apesar das limitações do estudo, nomeadamente o tamanho reduzido da amostra, a dificuldade na obtenção exata dos dados cronológicos da aquisição de competências motoras dos participantes, uma avaliação vestibular limitada a apenas 1 exame e a ausência de rastreio populacional para CMV (o que leva a que só sejam incluídas no grupo cCMV crianças com motivo para despiste de infeção por CMV e, portanto, possivelmente justificando a presença de uma maior quantidade de casos cCMV sintomáticos), os resultados obtidos sugerem a existência de uma tendência para a afetação do sistema vestibular em crianças expostas a infeção congénita por CMV. Esta hipótese é de extrema relevância para que se possa adaptar as diretrizes de seguimento e gestão da criança com cCMV. O acompanhamento audiológico e vestibular neste grupo de doente é imprescindível de modo a evitar sequelas auditivas e motoras futuras assim como alterações do neuro desenvolvimento, entre as quais a linguagem, controlo emocional e memória.

6. Conclusão

A infeção por CMV permanece como a principal causa de infeção congénita à escala mundial e o principal causador de surdez neurossensorial não hereditária no RN. Pode apresentar-se desde uma forma assintomática até o desenvolvimento de quadros de maior gravidade com défices neurológicos severos associados. Apesar da sua elevada prevalência e o enorme impacto no desenvolvimento do RN, atualmente não existem diretrizes claras e consistentes na realização de exames de rastreio e diagnóstico de infeção por CMV.

A análise sistemática da literatura proporcionou uma maior integração de conhecimentos desta patologia e permitiu concluir que se deve efetuar um acompanhamento pré natal apertado, quando se observa um quadro de infeção materna por CMV durante a gestação ou alterações fetais ecográficas representativas de lesões pelo vírus, e pós natal numa criança com diagnóstico de infeção por CMV, independentemente do quadro clínico inicial (assintomático ou sintomático), dada a possibilidade de desenvolver complicações tardias como a perda auditiva progressiva.

Alguns estudos recentes demonstram um acometimento vestibular importante neste grupo de doentes que levam a atrasos na aquisição de competências motoras e de equilíbrio. Apesar dos dados científicos do presente estudo não permitirem concluir uma clara evidência de disfunção vestibular em crianças com infeção congénita por CMV, denota-se que nestas crianças existe uma tendência para a aquisição mais tardia do controlo do equilíbrio e de competências motoras em relação à população geral. Consequentemente, levanta-se a hipótese de acometimento vestibular, que constituiu um fator importante no desenvolvimento de outras capacidades da criança, nomeadamente na esfera do neuro desenvolvimento como a memória, linguagem e o controlo emocional.

Neste sentido, reforça-se a preocupação da realização de estudos adicionais, com amostras maiores e métodos de avaliação vestibular mais específicos, de modo a procurar evidências claras que justifiquem uma associação causal entre a infeção por CMV e a disfunção vestibular. A sua evidência permitiria fomentar a adaptação de diretrizes de seguimento e gestão da criança com cCMV, incluindo o estabelecimento de planos de rastreio com acompanhamento audiológico e vestibular regulares, a fim de evitar complicações a longo prazo desta infeção no RN.

Referências

1. Chebib E, Maudoux A, Benoit C, et al. Audiovestibular Consequences of Congenital Cytomegalovirus Infection: Greater Vulnerability of the Vestibular Part of the Inner Ear. Ear Hear 2022;43(6):1730-1739. (In eng). DOI: 10.1097/aud.0000000000001240.
2. Aldè M, Fancello V, Di Mauro P, Canelli R, Zaouche S, Falanga C. Audiological and Vestibular Follow-Up for Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: From Current Limitations to Future Directions. Children (Basel) 2024;11(10) (In eng). DOI: 10.3390/children11101211.
3. Zagólski O. Vestibular-evoked myogenic potentials and caloric stimulation in infants with congenital cytomegalovirus infection. The Journal of Laryngology & Otology 2008;122(6):574-579. DOI: 10.1017/S0022215107000412.
4. Pinninti SG, Britt WJ, Boppana SB. Auditory and Vestibular Involvement in Congenital Cytomegalovirus Infection. Pathogens 2024;13(11):1019. (https://www.mdpi.com/2076-0817/13/11/1019).
5. Sá AFF, Patrocínio, H. L., Castro, G. D. L., Eleutério, R. F. ., da Silva, L. A. ., Martins, M. J. S., da Rocha, M. M. R. B. ., de Oliveira, B. G., Ravagnani, I. I. ., Lima, B. V., Suzano, J. T. ., & Tristão, M. E. A. M. de A. . Clinical manifestations and management of congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. LUMEN ET VIRTUS 2024;15:1838-1853. DOI: 10.56238/levv15n39-020.
6. Puhakka L, Lappalainen M, Lönnqvist T, et al. Hearing outcome in congenitally CMV infected children in Finland - Results from follow-up after three years age. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2022;156:111099. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111099.
7. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007;17(4):253-76. (In eng). DOI: 10.1002/rmv.535.
8. Paixão P, Almeida S, Gouveia P, Vilarinho L, Vaz Osório R. Prevalence of human cytomegalovirus congenital infection in Portuguese newborns. Euro Surveill 2009;14(9):13-5. (In eng).
9. Sousa SCG. Infecção congénita por citomegalovírus: importância da prevenção e diagnóstico precoce. Universidade de Lisboa; 2018.
10. Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, et al. Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study. Early Human Development 2023;182:105777. DOI: https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2023.105777.
11. Pass RF, Anderson B. Mother-to-Child Transmission of Cytomegalovirus and Prevention of Congenital Infection. J Pediatric Infect Dis Soc 2014;3 Suppl 1(Suppl 1):S2-6. (In eng). DOI: 10.1093/jpids/piu069.
12. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. Jama 1986;256(14):1904-1908.
13. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis 2017;17(6):e177-e188. (In eng). DOI: 10.1016/s1473-3099(17)30143-3.

14. Antunes F. Manual de doenças infecciosas. Lisboa: Lidel, 2012.
15. Marcdante KaK, R.M. Nelson essentials of pediatrics. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2014.
16. 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. (In eng). DOI: 10.1542/peds.2014-1173.
17. Xia W, Yan H, Zhang Y, et al. Congenital Human Cytomegalovirus Infection Inducing Sensorineural Hearing Loss. Front Microbiol 2021;12:649690. (In eng). DOI: 10.3389/fmicb.2021.649690.
18. Teissier N, Delezoide A-L, Mas A-E, et al. Inner ear lesions in congenital cytomegalovirus infection of human fetuses. Acta Neuropathologica 2011;122(6):763-774. DOI: 10.1007/s00401-011-0895-y.
19. Božanić Urbančič N, Battelino S, Vozel D. Appropriate Vestibular Stimulation in Children and Adolescents—A Prerequisite for Normal Cognitive, Motor Development and Bodily Homeostasis—A Review. Children 2024;11(1):2. (https://www.mdpi.com/2227-9067/11/1/2).
20. Wiener-Vacher SR, Hamilton DA, Wiener SI. Vestibular activity and cognitive development in children: perspectives. Front Integr Neurosci 2013;7:92. (In eng). DOI: 10.3389/fnint.2013.00092.
21. Wiener-Vacher SR, Obeid R, Abou-Elew M. Vestibular impairment after bacterial meningitis delays infant posturomotor development. J Pediatr 2012;161(2):246-51.e1. (In eng). DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.02.009.
22. Braswell J, Rine RM. Evidence that vestibular hypofunction affects reading acuity in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70(11):1957-65. (In eng). DOI: 10.1016/j.ijporl.2006.07.013.
23. Borel L, Harlay F, Lopez C, Magnan J, Chays A, Lacour M. Walking performance of vestibular-defective patients before and after unilateral vestibular neurotomy. Behav Brain Res 2004;150(1-2):191-200. (In eng). DOI: 10.1016/s0166-4328(03)00257-2.
24. Guidetti G, Monzani D, Trebbi M, Rovatti V. Peripheral vestibular damage causes impaired navigation tasks on memorized routes in humans. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2007;124(4):197-201. (In eng). DOI: 10.1016/j.aorl.2007.04.004.
25. Hanes DA, McCollum G. Cognitive-vestibular interactions: a review of patient difficulties and possible mechanisms. J Vestib Res 2006;16(3):75-91. (In eng).
26. Smith PF, Zheng Y, Horii A, Darlington CL. Does vestibular damage cause cognitive dysfunction in humans? Journal of Vestibular Research 2005;15(1):1-9.
27. Yoder RM, Taube JS. Head direction cell activity in mice: robust directional signal depends on intact otolith organs. J Neurosci 2009;29(4):1061-76. (In eng). DOI: 10.1523/jneurosci.1679-08.2009.
28. Hadders-Algra M. Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. Neuroscience & Biobehavioral Reviews 2018;90:411-427. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.009.
29. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl 2006;450:86-95. (In eng). DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x.

30. Nikolaeva EI, Efimova VL, Vergunov EG. Integration of Vestibular and Auditory Information in Ontogenesis. Children 2022;9(3):401. (https://www.mdpi.com/2227-9067/9/3/401).
31. Shears A, Yan G, Mortimer H, et al. Vestibular and balance dysfunction in children with congenital CMV: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2022;107(6):630-6. (In eng). DOI: 10.1136/archdischild-2021-323380.
32. Dhondt C, Maes L, Rombaut L, et al. Vestibular Function in Children With a Congenital Cytomegalovirus Infection: 3 Years of Follow-Up. Ear and Hearing 2021;42(1):76-86. DOI: 10.1097/aud.0000000000000904.
33. Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Vestibular Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics 2015;136(4):e887-95. (In eng). DOI: 10.1542/peds.2015-0908.
34. Walker JJ, Cleveland LM, Davis JL, Seales JS. Audiometry screening and interpretation. Am Fam Physician 2013;87(1):41-7. (In eng).
35. Organization WH. World report on hearing. Children. Geneva 2021. (https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-hearing).
36. Dasgupta S, Mukherjee AL, Crunkhorn R, et al. Video Head Impulse Test in Children—A Systematic Review of Literature. Journal of Clinical Medicine 2025;14(2):369. (https://www.mdpi.com/2077-0383/14/2/369).
37. Njue A, Coyne C, Margulis AV, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. Viruses 2020;13(1) (In eng). DOI: 10.3390/v13010020.
38. Kimura Y, Masuda T, Kaga K. Vestibular Function and Gross Motor Development in 195 Children With Congenital Hearing Loss-Assessment of Inner Ear Malformations. Otol Neurotol 2018;39(2):196-205. (In eng). DOI: 10.1097/mao.0000000000001685.

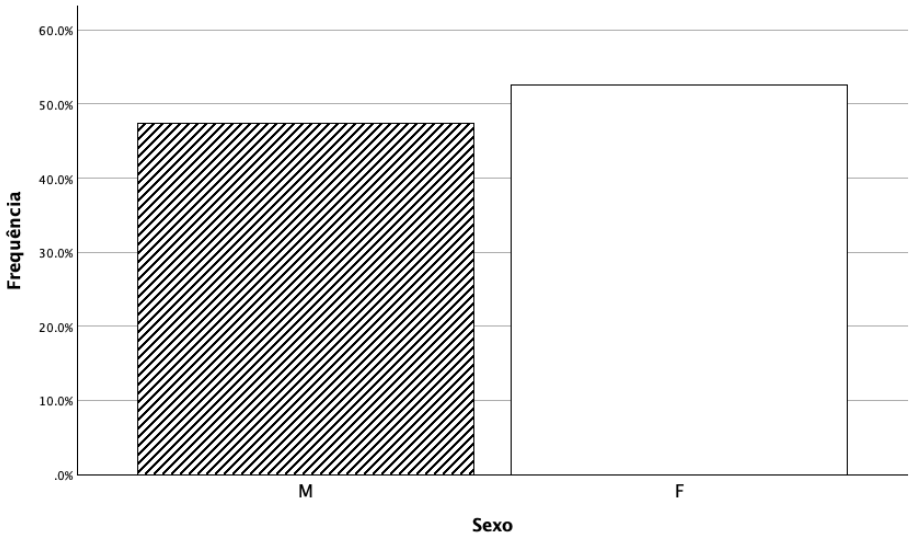


Figura 1: Caracterização do sexo da população em estudo (n= 19). M - Masculino, F – Feminino

Tabela I: Caracterização demográfica da população em estudo (n= 19)

Variável	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade (meses)	6	12	9,42	2,09
Idade gestacional (semanas)	35	41	38,37	1,89
Peso ao nascimento (g)	1855	3950	3009,47	588,19

Tabela II: Características demográficas entre os grupos de estudo

Características Demográficas	Grupo cCMV (n=9)	Grupo Controlo (n=10)
Idade (média, em anos)	9,55	8,90
Idade gestacional ao nascimento (média, em semanas)	37,8	38,2
Peso ao nascimento (média, em gramas)	2969,4	3045,5

Tabela III. Proporção de crianças com aquisição de marcos motores em idade superior à mediana de valores de idade estabelecidos pela OMS para cada competência motora

Marco Motor	Mediana idade em meses OMS (intervalo de idades em anos)	Crianças cCMV com idade superior à mediana (%)	Crianças sem cCMV com idade superior à mediana (%)
Sentar sem apoio	6,5 (4-9)	44,4%	44,4%
Gatinhar	9,5 (5-14)	**50%**	12,5%
Ficar de pé sem apoio	12 (7-17)	**37,50%**	10%
Andar sem apoio	13 (8-18)	**66,67%**	30%

Tabela III. Proporção de crianças com aquisição de marcos motores em idade superior à mediana de valores de idade estabelecidos pela OMS para cada competência motora

Tabela IV. Distribuição dos participantes com indicadores de possível atingimento vestibular em função da presença de cCMV e o cálculo do *Odds ratio.*

Indicadores de avaliação vestibular	cCMV Presente (n=9)	cCMV Ausente (n=10)
Indicadores de possível comprometimento	6	3
Sem indicadores	3	7
Odds Ratio (95% IC)	4.67 (0.36 – 60.82)	