



SGORL PCF

Sociedad Gallega de Otorrinolaringología
y Patología Cervicofacial

Artículo Original

**Sequelas Auditivas da Infeção Congénita por
CMV - Resultados de 7 anos. Quem rastrear?**

**Auditory Sequelae from Congenital CMV
Infection - 7 year Results. Who to screen?**

Nuno O'Neill Mendes*,
Rosalina Barroso**,
Ana Guimarães*,
Filipe Freire*

*Serviço de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço,
Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Portugal

**Serviço de Neonatologia,
Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, Portugal

Correspondencia:
Nuno Mendes

Mail: nunomendes@campus.ul.pt

Fecha de envío: 5/2/2020
Fecha de aceptación: 8/5/2020

ISSN:
2340-3438

Edita:
Sociedad Gallega de Otorrinolaringología

Periodicidad:
continuada.

Web:
www.sgorl.org/ACTA

Correo electrónico:
actaorlgallega@gmail.com

Resumen

Introdução: A infecção congénita por CMV (cCMV) é a principal causa de Surdez Neurosensorial (HSN) não genética no recém-nascido (RN). A perda auditiva pode ocorrer à nascença ou tardiamente.

Material e métodos: Analisou-se, retrospectivamente, a existência alterações auditivas nas crianças diagnosticadas com cCMV nascidas no nosso Hospital entre os anos de 2012 e 2018.

Resultados: Diagnosticaram-se 26 casos de cCMV (0,13%). Identificou-se HSN em 8 (30,8%) crianças. Documentaram-se 4 casos de surdez ligeira, 1 caso de surdez moderada, 1 caso de surdez grave e 2 casos de surdez profunda. Verifica-se relação estatisticamente significativa entre baixo peso ao nascer (<1500g) e HSN ($p=0,02$). Não foi encontrada relação entre infecção materna por CMV na gravidez e HSN na criança.

Conclusões: Os resultados estão de acordo com a literatura e realçam a importância do diagnóstico desta entidade. Consideramos que a implementação de um Rastreio Neonatal Universal poderá evitar o subdiagnóstico de cCMV e assim garantir o acompanhamento adequado destas crianças.

Palabras clave: Citomegalovírus (CMV); infecção congénita; Surdez Neurosensorial (HSN); rastreio neonatal

Abstract

Introduction: *Congenital CMV infection (cCMV) is the leading cause of nongenetic Sensorineural Hearing Loss (HSN) in the newborn (RN). Hearing loss can occur at birth or later in childhood.*

Material and methods: *The occurrence of auditory alterations was analysed, retrospectively, on the group of children diagnosed with cCMV who were born in our Hospital from 2012 to 2018.*

Results: *26 cases of cCMV (0,13%) were diagnosed. HSN was identified in 8 (30,8%) children. We documented 4 cases of mild hearing loss, 1 case of moderate hearing loss, 1 case of severe hearing loss and 2 cases of profound hearing loss. We found statistically significant relationship between low birth weight (<1500g) and HSN ($p=0,02$). No relationship was found between CMV maternal infection during pregnancy and childhood HSN.*

Conclusions: *The results are in agreement with the literature and highlight the importance of the diagnosis of this infection. We think that an universal neonatal screening could minimize subdiagnosis of cCMV and guarantee adequate follow up of this children.*

Keywords: Citomegalovirus (CMV); congenital infection; Sensorineural hearing loss (HSN); neonatal screening

Introdução

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus de DNA que tem como único hospedeiro a espécie humana ¹. A maioria dos indivíduos infetados pelo vírus são assintomáticos, no entanto, em algumas situações pode ocorrer um síndrome de mononucleose infecciosa, ou, em casos mais raros, condicionar o aparecimento de sintomatologia grave e potencialmente fatal ².

A infecção congénita a CMV (cCMV), para além de ser a causa mais frequente de infecção congénita no Mundo, é também a principal causa de Surdez Neurosensorial (HSN) não genética no recém-nascido (RN). Entre 0,3% e 2,4% dos RN em todo o mundo apresentam infecção congénita por CMV. O *gold standard* para o diagnóstico de cCMV é a deteção do vírus (por *Polymerase Chain Reaction – PCR*) a partir da urina ou da saliva do RN até aos 21 dias de vida. Nos casos em que a suspeita de infecção ocorre após a janela temporal dos 21 dias, a deteção de DNA-CMV no cartão de *Guthrie* (até aos 8 anos de idade) ou no cordão umbilical preservado, apesar de menos sensíveis, são também métodos válidos ^{3,4,5}. Importa referir que quando se utiliza a saliva para o diagnóstico da infecção, em caso de positividade, deve ser realizada a confirmação por *PCR* na urina do RN ⁶.

Ao contrário de outros agentes infecciosos, o CMV, além de poder ser transmitido ao feto quando ocorre primoinfecção materna na gravidez, pode também transmitir-se quando a Mãe se infeta meses/anos antes da gestação ⁷. 2/3 das grávidas no nosso país tem sorologias positivas para CMV antes da gravidez, no entanto, sabe-se hoje que as consequências da infecção por CMV no RN são tendencialmente mais graves quando a progenitora se infeta antes das 20 semanas de gestação ^{1,8}.

A surdez neurosensorial causada por cCMV corresponde a 2% a 18% de todos os casos de surdez infantil, podendo a perda auditiva ser unilateral/bilateral, apresentando em alguns casos um carácter flutuante ou progressivo ^{2,9,10}. Cerca de 10% dos RN infetados apresentam doença sintomática, sendo que o surgimento de HSN unilateral/bilateral é a mais comum das várias manifestações possíveis. Mesmo os RN com infecção assintomática à nascença podem desenvolver surdez de forma tardia, tipicamente, até aos 6 anos de idade ³. A distinção entre doença sintomática e assintomática ao nascimento é importante porque as crianças sintomáticas à nascença apresentam maior risco de sequelas neurocomportamentais (identificadas em 50% destes casos). Nas crianças com infecção assintomática à nascença, o surgimento de sequelas, além de ser menos frequente (15% dos casos), é tipicamente menos grave. No caso concreto da perda auditiva, alguns autores reportam uma maior incidência de unilateralidade e menor incidência de surdez grave/profunda nos casos em que a HSN se instala de forma tardia ^{3,10}. Fisiopatologicamente, a surdez decorrente desta infecção associa-se a presumível lesão de estruturas endolinfáticas e *stria vascularis*, com consequente desequilíbrio iónico e degeneração de estruturas sensoriais ¹¹.

Cada vez mais, a hipoacusia associada a cCMV é vista como uma sequela potencialmente evitável. A identificação precoce da infecção congénita a CMV tem o potencial de permitir a administração de terapêutica antiviral atempada, prevenindo ou atenuando eventual perda auditiva. Sabe-se que o Ganciclovir Intravenoso ou Valganciclovir Oral podem reduzir/estabilizar a perda auditiva associada a cCMV e melhorar os índices de neurodesenvolvimento se administrados no 1º mês de vida ¹².

O potencial demonstrado pelas terapêuticas atuais na prevenção de sequelas da infecção tem feito aumentar o interesse no rastreio neonatal para cCMV. Existem resultados de programas de rastreios seletivos para infecção congénita a CMV (são rastreadas para infecção congénita a CMV as crianças com *refere* na primeira fase do Rastreio Auditivo Neonatal Universal e voltam a não passar na segunda fase até aos 21 dias de vida).

Os resultados deste modelo de rastreio identificam pelo menos 57% dos casos de HSN relacionada com cCMV^{12;13}. A outra metodologia existente para a identificação dos casos de infeção congénita a CMV é o “rastreo universal a cCMV”, onde se testam para CMV todos os RN à nascença^{14;15}.

Este trabalho tem como principais objetivos: fazer uma revisão dos casos de infeção congénita a CMV do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca nos últimos 7 anos com especial ênfase nas alterações auditivas existentes; rever a literatura mais atual discutindo as vantagens e desvantagens de diferentes metodologias de rastreio neonatal a cCMV.

Material e Métodos

Este estudo retrospectivo foi conduzido no Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Avaliou-se, nas crianças nascidas entre Janeiro de 2012 e Dezembro de 2018, a existência de critérios de diagnóstico para cCMV. Considerou-se como diagnóstico de infecção congénita a CMV: a deteção, por *PCR*, de DNA-CMV na urina do recém-nascido até ao 21º dia de vida e/ou deteção de DNA viral no *Guthrie Card* até aos 6 anos de idade.

Com base na primeira avaliação médica das crianças com cCMV confirmado, identificaram-se sinais compatíveis com doença sintomática. Definiu-se doença sintomática como a presença de um ou mais dos seguintes critérios: petéquias, icterícia, hepatoesplenomegália, trombocitopenia, coriorretinite e/ou atrofia ótica, microcefalia, atraso no desenvolvimento intra-uterino, púrpura, convulsões e calcificações intracranianas. Foram também analisados os resultados do Rastreo Auditivo Neonatal Universal (RANU) – A avaliação audiológica inicial foi feita utilizando Otoemissões Acústicas por Produtos de Distorção (OEAPD) e Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Cerebral (PEATC). Estas crianças foram posteriormente referenciadas a Consulta de Surdez Infantil e analisaram-se os resultados de Audiogramas Tonais (AT) comportamentais nas crianças que os realizaram. Para categorizar a perda auditiva utilizaram-se as recomendações da *International Bureau for Audiophonology* (BIAP) – Tabela 1¹⁶.

A recolha e processamento dos dados mereceu aprovação pela comissão de ética do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca

Avaliou-se também a presença de outros fatores de risco para surdez infantil de acordo com o Grupo de Rastreo e Intervenção da Surdez Infantil (GRISI)¹⁷. A perda auditiva progressiva definiu-se como uma deterioração de 10 decibel (dB) ou mais, em avaliações sucessivas. A melhoria da perda auditiva definiu-se como uma subida de 10dB ou mais, em avaliações sucessivas. Uma perda auditiva flutuante definiu-se como uma alternância entre perda progressiva e melhoria da perda auditiva. A surdez tardia definiu-se como uma perda auditiva registada numa avaliação audiológica de follow-up posterior a uma avaliação inicial normal^{9,16}.

Os dados recolhidos foram analisados com o *software* IBM SPSS *Statistics* 25.0. Utilizaram-se os testes t-student e t-student independente para a análise estatística de variáveis contínuas. O teste x2 foi utilizado para a análise de variáveis discretas. O teste exato de *Fisher* foi usado para averiguar relação entre factores de risco para surdez infantil e perda auditiva documentada nas crianças com cCMV. Um valor $p < 0,05$ foi utilizado para referir significado estatístico.

Foi revista a literatura e avaliaram-se as vantagens e desvantagens de duas modalidades de rastreo da infecção congénita a CMV – “rastreo seletivo a cCMV” e “rastreo universal a cCMV”.

Tabela 1 - Classificação da surdez

Classificação	Limiar
Audição Normal	0 – 20 dB HL
Surdez Ligeira	21 – 40 dB HL
Surdez Moderada	41 – 70 dB HL
Surdez Grave	71 – 90 dB HL
Surdez Profunda	91 – 119 dB HL
Cofose	Mais de 120 dB HL

Resultados

No referido período temporal registaram-se 19322 nascimentos na maternidade do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca.

Diagnosticaram-se 26 casos de cCMV, correspondendo a uma prevalência da infeção de 0,13%. Em 25 casos o diagnóstico foi feito através de detecção do vírus (por *PCR*) na urina do RN antes dos 21 dias de vida na sequência de sintomas sugestivos no período neonatal. Num caso o diagnóstico foi feito retrospectivamente por identificação do vírus no *Guthrie Card*. Identificou-se, na amostra de indivíduos com cCMV: 54% de RN do sexo masculino; 23,1% de RN prematuros; peso médio à nascença: 2621 (\pm 854,1) gramas; 15,4% de RN com muito baixo peso ($<$ 1500gramas). Nas progenitoras de crianças infetadas, nos casos em que foram feitas sorologias para CMV durante a gravidez, verificou-se seropositividade em 60% dos casos desde o início da gestação (traduzindo provável infeção materna prévia à gravidez). Nas restantes 40% ocorreu seroconversão durante a gravidez (primoinfeção). Em 7,7% dos RN registou-se co-infeção com o Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (VIH 1). Os principais dados demográficos da população com infeção congénita a CMV estão sumarizados abaixo.

Em termos de audição, verificou-se HSN em 8 indivíduos (30,8%) com infeção congénita a CMV. Quando se documentou perda auditiva, esta instalou-se ao nascimento em 75% (n=6) dos casos e foi tardia nos restantes 25% (n=2); idade de surgimento da hipoacusia tardia: $1,6 \pm 0,69$ anos de idade. Dos 8 indivíduos com hipoacusia, em 5 casos foi bilateral e nos restantes 3 unilateral. Os 2 casos de hipoacusia de instalação tardia correspondem a HSN unilateral. Não se verificou, até ao momento, progressão ou regressão dos limiares tonais médios em nenhum dos casos de perda auditiva. As características da hipoacusia representam-se na tabela 3. Não foi encontrada relação entre o estado sorológico materno para CMV e o risco de desenvolver perda auditiva no RN.

Tabela 2 – Dados demográficos da população com cCMV

	Indivíduos com cCMV (n=26)
Sexo masculino	54% (14)
Gravidez vigiada*	92,3% (24)
Prematuridade (gravidez $<$ 37 semanas)	23,1% (6)
Parto distócico	3,8% (1)**
Peso ao nascer $<$ 1500g	15,4% (4)

* Definiu-se gravidez adequadamente vigiada de acordo com a norma da Direção Geral da Saúde de 2015 ⁽¹⁸⁾.

** Cesariana

Tabela 3 - Características da hipoacusia nos indivíduos com perda auditiva

Classificação	Ao Nascimento N=6 (75%)	Tardia N=2 (25%)
Surdez Ligeira	2	2
Surdez Moderada	1	0
Surdez Grave	1	0
Surdez Muito Grave	0	0
Surdez Profunda	2	0

Nos indivíduos com HSN bilateral, utilizam-se os resultados do melhor ouvido.

Dos vários fatores de risco para desenvolvimento de surdez infantil ¹⁷, apenas se verificou relação com significado estatístico entre peso ao nascer <1500g e HSN de qualquer grau ($p=0,02$) – tabela 4.

Tabela 4 – Relação entre fatores de risco para surdez infantil e perda auditiva

Fatores de risco	Audição normal N=18 (69%)	HSN de qualquer grau N=8 (31%)	Valor <i>p</i>	[IC: 95%]
Peso ao nascer < 1500g	1	4	0,020	[0,06;0,39]
Prematuridade	2	4	0,051	[0,09;0,44]
Sépsis Neonatal	0	2	0,086	[0,01;0,25]
Ototóxicos > 5 dias	1	2	0,220	[0,02;0,30]

[Teste exato de *Fisher*; IC = Intervalo de confiança]

Representam-se somente os fatores de risco presentes nos casos de hipoacusia.

Em termos de terapêutica, os 25 RN diagnosticados no período neonatal fizeram Valganciclovir durante 6 meses, sendo que em dois casos a medicação foi suspensa às 9 semanas por efeitos adversos. As 2 crianças em que se suspendeu a terapêutica precocemente correspondem aos 2 casos de HNS tardia.

Discussão

No presente estudo, que avaliou uma amostra de doentes selecionados num período de 7 anos, verificou-se uma prevalência de 0,13% de cCMV. Este valor encontra-se ligeiramente abaixo daquilo que é referido na literatura. Está descrito que a infeção congénita a CMV afeta entre 0,2% a 2,5% dos nados vivos⁹. O menor número de casos diagnosticados neste Hospital pode dever-se a vários fatores, entre eles o atraso verificado na pesquisa da infeção (após os 21 dias) ou a subestimação de determinados sinais/sintomas no período neonatal que possam sugerir cCMV.

Em termos de perda auditiva, verificou-se neste Hospital, no período referido, que 30,8% das crianças com cCMV desenvolvem hipoacusia no período neonatal de forma tardia. Esta percentagem está de acordo com os achados de trabalhos semelhantes. A uniliteralidade da perda auditiva que identificámos nos casos de surdez tardia é também um achado típico da HNS associada a cCMV^{9,16}. As duas crianças com cCMV que suspenderam Valganciclovir antes dos 6 meses desenvolveram HSN tardia, o que poderá sugerir o benefício deste fármaco na prevenção da hipoacusia.

No que respeita ao papel da terapêutica antiviral no cCMV, têm sido publicados varios estudos e ensaios clínicos que visam identificar quais os casos de cCMV que podem beneficiar de tratamento e, em caso afirmativo, qual o fármaco adequado.

Atualmente, o Valganciclovir *Per Os* (16 mg/kg 2id; 6 meses), iniciado até aos 30 dias de vida, é o fármaco de eleição quando existe indicação para tratamento de cCMV. As indicações para terapêutica Antiviral no RN com cCMV têm sido alargadas. O caso concreto da HNS neonatal isolada sem outras manifestações da doença é a situação com menor concordância entre *experts*. O recente consenso europeu sugere que nesta situação específica se realize tratamento com Valganciclovir na dose e duração supracitados (Qualidade B; Força 1)¹³. Não existe ainda nenhum trabalho concluído que demonstre benefício na administração de Antiviral em casos de infeção congénita a CMV totalmente assintomática. Demonstrou-se, em dois ensaios clínicos randomizados^{18,19}, que a terapêutica antiviral administrada nos primeiros 30 dias de vida reduz a taxa de aparecimento ou de progressão de hipoacusia.

Atualmente, em Portugal, apenas os recém-nascidos que apresentam sinais/sintomas que o Neonatologista considere sugestivos de cCMV são testados para infeção e, em caso de positividade, candidatos a tratamento¹. No entanto, uma vez que 90% dos casos de cCMV são assintomáticos à nascença, existe subdiagnóstico desta patologia quando a pesquisa da infeção é feita apenas em crianças sintomáticas^{1,2,10}. Entre as crianças com um exame objetivo neonatal normal, existe um subgrupo que *refere* na 1ª fase do RANU. Neste subgrupo, quando se confirma a infeção congénita associada a HNS unilateral/bilateral, existe potencial benefício em iniciar antiviral¹³. Os RN com cCMV associado a HSN neonatal isolada podem ser identificados através da implementação de um “rastreo seletivo para cCMV” – nesta tipologia de rastreo, o vírus é pesquisado por *PCR* na urina de todos os RN que não passam na primeira fase do RANU e voltam a não passar na segunda fase (esta deve ser realizada até aos 21 dias de vida para possibilitar a pesquisa de CMV na urina na janela temporal desejada). O “rastreo seletivo a cCMV”, ao detetar os casos de hipoacusia neonatal causada pelo vírus, possibilita a instituição de terapêutica atempada, potencialmente prevenindo ou atenuando a progressão da perda auditiva. Assim, é possível reduzir os gastos associados à reabilitação auditiva por sequelas otológicas da infeção^{6,20,21}. Estima-se que o custo direto e indireto associado ao “rastreo seletivo a cCMV” seja de 78 269€ por cada 100 000 nascimentos. O custo para “proteger” um caso de HSN utilizando este modelo de rastreo é de aproximadamente 15700€. Em comparação,

o custo total ao longo da vida relacionado com implantação coclear bilateral em crianças com HSN grave varia entre 92 000€ e 120 000€²⁰.

Tendo em conta o risco de surdez tardia, as crianças com cCMV que apresentam audição normal à nascença devem ser acompanhadas em consulta de surdez infantil com uma periodicidade de 6 meses até aos 6 anos de idade^{17;19}. Nesse sentido, o “rastreamento universal a cCMV” (realizado à nascença a todos os RN), ao identificar os casos de infeção neonatal assintomática, possibilita uma vigilância adequada deste grupo de crianças ao longo do tempo. Apesar disso, o “rastreamento universal a cCMV” tem um custo estimado 22 vezes superior ao do “rastreamento seletivo a cCMV”²¹.

Em suma, o “rastreamento universal a cCMV” parece ser o modelo de rastreio ideal porque, além de apresentar todas as vantagens do rastreio seletivo, permite também identificar os casos de infeção assintomática que carecem de vigilância periódica. Na impossibilidade de realizar o rastreio universal, o “rastreamento seletivo a cCMV”, apesar de não detetar os casos de infeção assintomática, pode ser uma ferramenta útil.

Conclusões

Os resultados deste estudo são paradigmáticos daquilo que é a hipoacúsia associada ao cCMV. A nosso ver, merece especial atenção a relação verificada entre baixo peso ao nascer e HSN (por ser um sinal especialmente frequente em recém nascidos com cCMV, o baixo peso pode eventualmente potenciar a perda auditiva associada à infeção). Por outro lado, é importante enfatizar o papel cada vez mais reconhecido da terapêutica antiviral atempada na prevenção da hipoacúsia tardia (no presente trabalho, os 2 casos de hipoacúsia tardia correspondem a crianças que suspenderam Valganciclovir antes dos 6 meses).

O seguimento e tratamento adequado destas crianças depende da existência de um programa de rastreio eficaz. Em Portugal, além de não existir até ao momento nenhum tipo de rastreio neonatal para a infeção congénita a CMV, os critérios para pesquisa do DNA vírico não estão absolutamente uniformizados e variam entre diferentes Hospitais. Julgamos que a implementação do rastreio neonatal a cCMV (universal ou seletivo) seria benéfico no nosso país.

Agradecimientos

Ao servizo de Otorrinolaringología do Hospital Professor Fernando Fonseca e, em especial, à Dra Ana Guimarães e Dr Filipe Freire.

Declaración de conflicto de intereses

Sem conflito de intereses.

Bibliografía

1. Vide Tavares M, Domingues AP, Tavares M, Malheiro E, Tavares F, Moura P. Citomegalovirus: Existe lugar para o rastreio durante a gravidez? *Acta Med Port.* 2011;24(SUPPL.4):1003–8.
2. van Zuylen WJ, Hamilton ST, Naing Z, Hall B, Shand A, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical presentation, epidemiology, diagnosis and prevention. *Obstet Med.* 2014;7(4):140–6.
3. Furutate S, Iwasaki S, Nishio SY, Moteki H, Usami SI. Clinical profile of hearing loss in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection: CMV DNA diagnosis using preserved umbilical cord. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(9):976–82.
4. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI, et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. *J Infect Dis.* 2014;210(9):1415–8.
5. Riaz N, Wolden SL, Gelblum DY, Eric J. Urine collection method for the diagnosis of Congenital CMV Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;118(24):6072–8.
6. Roth DAE, Lubin D, Kuint J, Teperberg-Oikawa M, Mendelson E, Strauss T, et al. Contribution of targeted saliva screening for congenital CMV-related hearing loss in newborns who fail hearing screening. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):F519–24.
7. Lomas J, Anderson GM, Dominick-Pierre Ka, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med.* 1989;321(19):1306–11.
8. Coonrod D V., Jack BW, Stubblefield PG, Hollier LM, Boggess KA, Cefalo R, et al. The clinical content of preconception care: infectious diseases in preconception care. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008;199(6 SUPPL. B):e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.04.040>
9. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2014;134(5):972–82.
10. Menezes M, Leonel P, Sofia B, Motta D, Moura I, Guimarães A, et al. Infecção congénita por citomegalovirus : Importante causa de surdez neurosensorial adquirida Congenital cytomegalovirus infection : A leading cause of sensorineural hearing loss. *Rev SPORL.* 2016;54(1):175–9.
11. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, Piccirilli G, Chiereghin A, Guerra B, et al. Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2(1):1–9.
12. Kummer P, Marcrum S. Potential Benefit of Selective CMV Testing after Failed Newborn Hearing Screening. *Int J Neonatal Screen.* 2018;4(2):20.
13. Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205–13.

14. Michael J, Griffiths et al. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol.* 2010;20(April):51–62.
15. Carrillo M, Rohde B et al. Programmatic congenital CMV universal screening. *OFID.* 2017;4(Sup 1):2016–7.
16. Foulon I, Naessens A, Faron G, Foulon W, Jansen AC, Gordts F. Hearing thresholds in children with a congenital CMV infection: A prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2012;76(5):712–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.02.026>
17. Coutinho M ML. Recomendações para o Rastreio Auditivo Neonatal Universal (RANU). 2007;209–14.
18. Silva, Andreia Jorge; Vicente, Luís; Almeida, Conceição; Graça P. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez - Direcção Geral da Saúde. 2015.
19. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol.* 2009;46(SUPPL. 4):22–6.
20. Diego S, Diego S, Rock L, Branch V, Collaborative D, Study A. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. 1999;
21. Williams EJ, Gray J, Luck S, Atkinson C, Embleton ND, Kadambari S, et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by Congenital CMV infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(6):F501–6.
22. Beswick R, David M, Higashi H, Thomas D, Nourse C, Koh G, et al. Integration of congenital cytomegalovirus screening within a newborn hearing screening programme. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2019;1–8.