

CITOMEGALOVÍRUS CONGÊNITO: REVISÃO LITERÁRIA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Data de aceite: 01/02/2024

Tamiris Mayra Martins de Souza

Médica residente de pediatria pela Santa Casa de Misericórdia de Franca Franca- SP

Júlia Bettarello dos Santos

Médica residente de pediatria pela Santa Casa de Misericórdia de Franca Franca- SP

Clarissa Scandelari

Médica residente de pediatria pela Santa Casa de Misericórdia de Franca Franca- SP

Lorena Almeida Alkmim

Médica Pediatra da Santa Casa de Misericórdia de Franca Franca- SP

RESUMO: O citomegalovírus é um herpes vírus, transmitido por várias formas de contato, com uma prevalência significativa na população do mundo. Devido a isso, o citomegalovírus congênito torna-se um tema relevante na população acadêmica, visto seu diagnóstico, acompanhamento e tratamento, que demandam tempo e uma equipe multidisciplinar. O diagnóstico baseia-se principalmente na dosagem da

reação em cadeia da polimerase urinária ou salivar e seu tratamento é realizado com duas drogas de escolha, uma via oral e outra via endovenosa. O citomegalovírus congênito deve ser acompanhado pelos primeiros anos da infância, pois possui complicações que impactam na qualidade de vida. Estudos buscam vacinação e outras medicações de tratamento, mas destaca-se a importância da prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.

PALAVRA-CHAVE: citomegalovírus congênito, diagnóstico precoce, tratamento.

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS: LITERARY REVIEW IN PEDIATRIC PATIENTS

ABSTRACT: Cytomegalovirus is a herpes virus, transmitted by various forms of contact, with a significant prevalence in the world's population. Due to this, congenital cytomegalovirus becomes a relevant topic in the academic population, given its diagnosis, monitoring and treatment, which require time and a multidisciplinary team. The diagnosis is mainly based on the measurement of urinary or salivary polymerase chain reaction and treatment is carried out with two drugs of choice, one

oral and the other intravenously. Congenital cytomegalovirus must be monitored during the first years of childhood, as it has complications that impact quality of life. Studies look for vaccination and other treatment medications, but the importance of prevention, early diagnosis and treatment is highlighted.

KEYWORDS: congenital cytomegalovirus, early diagnosis, treatment.

INTRODUÇÃO

O citomegalovírus (CMV) é um membro da família *Herpesviridae*, ou seja, um herpes vírus, sendo transmitido por contato, como com saliva, urina, sangue e leite materno. Com isso, apresenta-se com uma prevalência significativa na população mundial, afetando um número importante de indivíduos por todo o mundo, em qualquer momento de suas vidas. Destaca-se a prevalência do CMV na população de mulheres em idade reprodutiva, variando de 40 a 100% em todo o mundo (FOWLER et al., 2022). No Brasil, a prevalência fica entre 66,5% a 92% de anticorpos IgG para CMV em gestantes (PALHARES E XAVIER, 2011).

Assim, chegamos a importância da prevalência do CMV congênito, aquele passado da mãe para o feto, sendo em 90% das vezes assintomático, porém, em sua forma sintomática leva a déficits importantes como retardo mental, perda auditiva neurossensorial e coriorretinite, afetando a vida materna e o desenvolvimento da criança (FOWLER et al., 1992). Uma das causas mais comuns de malformação congênita é a transmissão materno-fetal do CMV (ZHENG et al., 2018). O CMV é a causa não genética mais comum de perda auditiva neurossensorial em países desenvolvidos e juntamente com a Rubéola, a mais comum em países subdesenvolvidos (DIETRICH and SCHEFFELIN, 2019)

METODOLOGIA

Realizado estudo de revisão bibliográfica com a pesquisa sobre CMV congênito nas plataformas Scielo, Pubmed e Lilacs, com as palavras citomegalovírus, congênito, Ganciclovir, CMV na gestação, levando a mais de 80 trabalhos sobre o tema. Como critérios de inclusão, foram selecionados trabalhos que relataram a visão geral sobre o tema, além de epidemiologia, diagnóstico, tratamento e prevenção do CMV congênito. Descartados trabalhos que relataram apenas o CMV na população em geral, ou que não englobavam a transmissão do CMV para os recém nascidos.

DISCUSSÃO

A infecção congênita pelo CMV afeta 0,4% - 2,3% dos nascidos vivos (SANTOS et al, 2000). Diferente das outras infecções congênicas, o CMV não é transmitido da mãe para o feto apenas na infecção aguda durante a gestação, visto que a infecção prévia, mesmo anos antes, pode levar a infecção congênita por CMV. Deve-se destacar que

quando ocorre a infecção em crianças de mães portadoras de anticorpos de CMV, ou seja, previamente contaminadas antes da gestação, possuem complicações menos graves e menor incidência das mesmas (DIETRICH and SCHEFFELIN, 2019) (FOWLER et al., 1992). Também correlaciona-se a maior prevalência de CMV congênito em populações com condições socioeconômicas desfavoráveis, sendo até maior do que na população em geral (SANTOS et al, 2000).

Além disso, recém nascidos (RN) assintomáticos com infecção congênita por CMV são diagnosticados precocemente com as triagens neonatais, como a triagem auditiva (SUZANNE E LUCK, et al., 2017). As manifestações clínicas da doença nos RN, podem ser diversas, desde leves a graves, englobando restrição de crescimento intrauterino (RCIU), microcefalia, perda auditiva, petéquias, hipotonia, sucção débil, espasticidade, convulsões, hepatoesplenomegalia, coriorretinite (SUZANNE E LUCK, et al., 2017), 16). Sendo que, as crianças que apresentam-se sintomáticas possuem uma maior chance de apresentarem sequelas (SUZANNE E LUCK, et al., 2017).

Com o aprimoramento das técnicas de rastreio e da ultrassonografia (US) mais aprimorada no pré natal, quando observado anormalidades, mais diagnósticos são realizados, por meio de testes urinários como a reação em cadeia de polimerase (PCR) e as sorologias, sendo o PCR o método mais importante, sendo considerado o padrão-ouro quando realizado na urina, com sensibilidade de 100% e especificidade de 99% (JAMES, et al., 2016) (SUZANNE E LUCK, et al., 2017). O PCR urinário apesar de um excelente método não é superior ao PCR da saliva (DIETRICH and SCHEFFELIN, 2019)

Contudo, um RN com PCR urinário negativo pode-se excluir a doença, e a posituação do mesmo a partir do 21º dia de vida por indicar CMV adquirido pós-natal, como transmissão considera-se através do leite materno ou passagem pelo canal de parto (SUZANNE E LUCK, et al., 2017).

Quando o diagnóstico é confirmado pelos métodos acima citados, as recomendações sobre a investigação sistemática do paciente para início de tratamento e ampliação da mesma são coleta de exames laboratoriais como hemograma, função hepática e renal, US de crânio, avaliação oftalmológica e audiológica. Se ocorrer alterações na US de crânio, a ressonância magnética de crânio está indicada para melhor caracterização das alterações e indicação de tratamento (SUZANNE E LUCK, et al., 2017). A coleta de líquido é importante para detecção do PCR no mesmo, quando há meningoencefalite associada ou a presença de alterações neurológicas. Outros exames de imagem, como a tomografia de crânio, apresenta como alterações calcificação intracraniana, atrofia cortical, anomalias de substância branca e dilatação de ventrículos (PALHARES E XAVIER, 2011).

O tratamento do CMV congênito é realizado através dos fármacos Ganciclovir (GCV) 12 mg/kg/dia ou Valganciclovir (VGCV) 32 mg/kg/dia, o primeiro endovenoso, e o segundo via oral, entre 6 semanas a 6 meses, a depender de critérios ainda não definidos em consenso (DIETRICH and SCHEFFELIN, 2019), em geral, tratamento indicado em RN sintomáticos ou com alterações em exames de triagem (KADAMBARI et al., 2016)

Pelo Consenso Europeu, as indicações de tratamento são evidências de doença no SNC, que devem receber tratamento preferencialmente por 6 meses, e que o fármaco Valganciclovir é o medicamento de escolha. Também indicado em RNs com evidência de doença grave de um único órgão, ou envolvimento de múltiplos órgãos, ou doenças fatais (SUZANNE E LUCK, et al., 2017).

Estudos com tempo de tratamento entre 6 semanas a 6 meses, comparando os dois medicamentos de escolha, levaram em consideração a eficácia muito parecida, porém com o tratamento via oral, com VGCV com menos incidência de efeitos colaterais (LEAO et al., 2022). Como efeitos colaterais podemos citar neutropenia e a trombocitopenia, sendo mais incidente nas crianças que utilizaram o Ganciclovir (JAMES et al., 2016). A neutropenia causada por esses fármacos podem levar ao aumento da mortalidade por infecções bacterianas e fúngicas. O GCV também pode afetar o sistema de proliferação medular, causando um efeito mielossupressor, que pode interferir na reconstituição do sistema imunológico (ZHENG et al., 2018). Também há relatos de genotoxicidade e carcinogenicidade, porém estas relatadas apenas em estudos com animais, a longo prazo (JAMES et al., 2016), além de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Apesar dos efeitos adversos descritos, ainda são considerados os fármacos padrão-ouro para o tratamento de CMV congênito (ZHENG et al., 2018).

Para o acompanhamento durante o tratamento, são necessários exames de monitoramento dos potenciais efeitos colaterais dos medicamentos, como hemograma e transaminases e função renal, realizados mensalmente, assim como o acompanhamento da carga viral, com a solicitação de PCR urinário a cada 2-4 semanas, durante o tratamento com os antivirais (DIETRICH and SCHEFFELIN, 2019).

Em relação ao acompanhamento de bebês com CMV congênito, tratados ou não, deve ser realizado acompanhamento audiológico até os 2 primeiros anos de vida, para realização da triagem audiológica, devido ao risco de perda auditiva e ser um período crítico no desenvolvimento da linguagem da criança. Também deve ser realizada a triagem oftalmológica devido a possibilidade de deterioração visual das crianças (SUZANNE E LUCK, et al., 2017). Realização de avaliações de desenvolvimento a partir do primeiro ano de vida para detecção de déficits precoces, se houver (DIETRICH and SCHEFFELIN, 2019).

Como prevenção, destaca-se medidas comportamentais como lavar as mãos, evitar beijar as crianças, evitar compartilhamento de bebidas, alimentos e objetos. Também o rastreio no pré-natal é importante como medida preventiva, assim o uso da globulina hiperimune pode ser realizado em mulheres infectadas pelo CMV durante a gestação (DIETRICH and SCHEFFELIN, 2019).

Contudo, as pesquisas atuais estão procurando desenvolver vacinas contra o CMV, assim diminuindo os casos de CMV congênito com a vacinação das mulheres durante a gestação, em infecções primárias. Porém, a diversidade genética do vírus é um fator que

dificulta o desenvolvimento das mesmas. Também se destaca que as vacinas com cepas atenuadas não conseguiram igualar-se aos níveis de imunidade adquirida (JAMES et al., 2016).

CONCLUSÃO

O CMV congênito é uma doença muito prevalente, e quando sintomática ou com comprometimento do SNC dos RNs, pode acarretar em problemas significativos, que podem afetar o desenvolvimento da criança, assim como o impacto na vida futura da mesma e de seu ciclo social. Devido a vários estudos e diversos resultados, além da eficácia regular, efeitos colaterais e duração do tratamento, dos fármacos, não existe um consenso único da duração do tratamento, bem como a indicação do mesmo, enfatizando que afecções do SNC sempre serão tratadas, devido ao risco de comprometimento do desenvolvimento da criança. Considerando a diversidade de opiniões, chega-se à conclusão de que quando é realizado o tratamento, o acompanhamento do mesmo deve ser realizado, com importância para a carga viral. Os fármacos utilizados para o tratamento são o Ganciclovir e o Valganciclovir, sem nenhuma discordância entre os trabalhos. Também vale ressaltar a importância de medidas preventivas, se destacando a melhora dos hábitos de higiene e a realização do pré-natal. Assim, chegamos a conclusão de que o CMV congênito há falta de dados sobre tratamento e indicação do mesmo, que precisam ser alinhados. Além disso, a vacinação ainda é incerta, podendo ser uma possibilidade futura para diminuição de casos e menor impacto negativo na vida das crianças acometidas com CMV congênito.

REFERÊNCIAS

1. Durval Batista PALHARES e Paula Cristhina Niz XAVIER. Citomegalovirose neonatal. SBP, 2011. Disponível em: (https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/Citomegalovirose_neonatal_2011.pdf - Acesso em 28/09/2023 às 18:32)
2. Daniel Vítor V. SANTOS, Maria Margarida R. SOUZA, Sérgio Henrique L. GONÇALVES, Ana Cristina S. COTTA, Lorenza A. O. MELO, Gláucia M. Q. ANDRADE & Geraldo BRASILEIRO-FILHO. Infecção congênita pelo citomegalovírus em unidade neonatal de alto risco de um hospital universitário no Brasil: prevalência avaliada pela PCR e associação com alguns aspectos perinatais. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, ano 2000, v. 42, n. 3, p. 129-132, 1 jun. 2000.
3. Giovanna Lemes LEO, Aurenzo Gonçalves Mocelin, Rogério Hamerschmidt, Tony Tannous Tahan, Cassio Zini, Cristina Terumy Okamoto, Guilherme Andrade Coelho, Renata Rolim Sakayama. Infecção congênita e perinatal por Citomegalovírus: clínica, laboratório e condutas. Revista da Associação Médica do Paraná, ano 2021, v. 79, n. 2, p. 53-55, 30 jun. 2022.
4. JAMES, Scott H.; Kimberlin, David W., Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. Current Opinion in Pediatrics, ano 2016, v. 28, n. 1, p. 81-85, fev. 2016.
5. KADAMBARI S., Williams E.J., Luck S., Griffiths P.D., Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Human Development, 2011, v. 87, n. 11, p. 723-728, nov. 2016.

6. Karen B. FOWLER, Dr.P.H., Sergio Stagno, M.D., Robert F. Pass, M.D., William J. Britt, M.D., Thomas J. Boll, Ph.D., and Charles A. Alford, M.D. The Outcome of Congenital Cytomegalovirus Infection in Relation to Maternal Antibody Status. *The New England Journal of Medicine*, 1992, v. 326, n. 1, p. 663-667, 5 mar. 1992.
7. Karen FOWLER, Jacek Mucha, Monika Neumann, Witold Lewandowski, Magdalena Kaczanowska, Maciej Gryś, Elvira Schmidt, Andrew Natenshon, Carla Talarico, Philip O. Buck & John Diaz-Decaro. A SYSTEMATIC literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development., *BMC Public Health*, 2022, v. 22, n. 1659, p. 0-15, 1 set. 2023.
8. Monika L DIETRICH, John S SCHEFFELIN. Congenital Cytomegalovirus Infection. *The Ochsner Journal*, ano 2019, v. 19, n. 2, p. 123-130, Summer 2019.
9. QING YU ZHENG, Kim T Huynh, Wendy J van Zuylen, Maria E Craig, William D Rawlinson. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children. *Reviews in Medical Virology*, 2019, v. 29, n. 1., 10 out. 2018.
10. SUZANNE E LUCK, Jantien W Wieringa, Daniel Blázquez-Gamero, Philipp Henneke, Katharina Schuster, Karina Butler, Maria Grazia Capretti, Maria José Cilleruelo, Nigel Curtis, Francesca Garofoli, Paul Heath, Elias Iosifidis, Nigel Klein, Giuseppina Lombardi, Hermione Lyall, Tea Nieminen, Dasja Pajkrť, Vassiliki Papaevangelou, Klara Posfay-Barbe, Laura Puhakka, Emmanuel Roilides, Pablo Rojo, Jesús Saavedra-Lozano, Teshri Shah, Mike Sharland, Harri Saxen, Ann C T M Vossen; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2017, v. 36, n. 12, p. 1205 - 1213, dez. 2017.