

# Capítulo 1

## CITOMEGALOVIROSE E A SUA RELAÇÃO COM A PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL

---



# CITOMEGALOVIROSE E A SUA RELAÇÃO COM A PERDA AUDITIVA NEUROSENSORIAL

## CYTOMEGALOVIRUS AND ITS RELATIONSHIP WITH SENSORI- NEURAL HEARING LOSS

Mayara Florindo Costa<sup>1</sup>

Débora Cristina Margueron do Nascimento<sup>2</sup>

Luiza Raposo Dos Santos<sup>3</sup>

Ana Carolina Bacha Madureira<sup>4</sup>

Mayara Macedo de Sá<sup>5</sup>

Guilherme Santos da Silva<sup>6</sup>

**Resumo:** O citomegalovírus humano (HCMV), pertencente à família Herpesviridae, ocorre em todas as regiões do mundo e está interligada às condições socioeconômicas. Além disso, ele é visto como o agente mais comum de infecção congênita no homem e é responsável por uma proporção substancial da perda auditiva neurossensorial (PANS) em crianças. O objetivo desta pesquisa é analisar outros trabalhos que determinam o número de casos de HCMV em gestantes e pós-natos, sua predominância e a sua relação com a perda auditiva neurossensorial presente em crianças. Para esse resumo expandido foi realizada uma busca eletrônica nas plataformas de dados SciELO, PubMed e Periódicos Capes, no período entre 1996 e 2020. O estudo demonstra que o HCMV constitui a causa não-genética mais frequente de PANS em infantes e, apesar da importância desta infecção, observa-se poucos estudos

1 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho

2 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho

3 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho

4 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho

5 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho

6 USP/ Universidade São Paulo



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

publicados. Ademais, a perda auditiva na infância apresenta muitos desafios, uma vez que essa deficiência leva a um atraso de linguagem e de interações sociais. Em síntese, é indispensável o diagnóstico imediato, já que isso permitirá seu tratamento oportuno, a fim de reduzir as consequências da hipoacusia.

**Palavras-chaves:** “citomegalovírus”. “triagem auditiva”. “infecção congênita por citomegalovírus”. “perda auditiva neurossensorial”. “implante coclear”.

**Abstract:** The human cytomegalovirus (HCMV), belonging to the Herpesviridae family, occurs in all regions of the world and is linked to socioeconomic conditions. In addition, it is seen as the most common agent of congenital infection in man and is responsible for a substantial proportion of sensorineural hearing loss (SSNHL) in children. The objective of this research is to analyze other studies that determine the number of HCMV cases in pregnant and post-natal women, its predominance and its relationship with sensorineural hearing loss present in children. For this expanded summary, an electronic search was performed on the SciELO, PubMed and Capes Periodicals data platforms, in the period between 1996 and 2020. The study demonstrates that HCMV is the most frequent non-genetic cause of SSNHL in infants and, despite its importance of this infection, there are few published studies. Furthermore, childhood hearing loss presents many challenges, as this deficiency leads to a delay in language and social interactions. In summary, an immediate diagnosis is essential, as this will allow its timely treatment, in order to reduce the consequences of hypoacusis.

**Keywords:** “cytomegalovirus”, “hearing screening”, “congenital cytomegalovirus infection”, “sensory hearing loss” and “cochlear implant”

## **INTRODUÇÃO**



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

A infecção congênita por citomegalovírus humano (HCMV) é a enfermidade intrauterina mais comum em todo o mundo e ainda é alvo de muitos estudos. O vírus pertence à família Herpesviridae e tem uma prevalência de 0,7% ao nascer, o que é alta para uma doença congênita (Davis et al., 2017). As formas de contágios pelo HCMV podem acontecer por transmissão sexual, por contato com fluidos corporais, como urina, sangue e saliva, por contato com locais contaminados com o vírus, como também por via transplacentária, intraparto ou pelo leite materno (Davis et al., 2017; Naing et al., 2016). Além disso, a contaminação pode ser primária, quando a mulher contrai durante a gravidez, ou não primária, ou seja, um neonato com infecção congênita nasceu de uma mãe que já possui imunidade para o HCMV (Foulon et al., 2019).

A infecção não tem um tratamento com total eficiência e isso causa desvantagens para os neonatos, dado que eles ficam com sintomas dessa viremia. Em vista disso, a estratégia mais importante para reduzir o risco de infecção por HCMV em gestantes é o aconselhamento higiênico para que elas não adquiram o vírus ou façam com que ele seja reativado e transmitido, desse modo, para o seu filho. Com tal estratégia, nota-se que as populações com uma menor questão socioeconômica possuem uma maior probabilidade de se infectar, já que os meios higiênicos e o aconselhamento de cuidados à saúde são reduzidos nesses ambientes quando se comparado aos locais de alto padrão socioeconômico (Manicklal, 2013; Naing et al., 2016).

Além disso, a citomegalovirose é a principal causa infecciosa de malformação do sistema nervoso central, da surdez e da dificuldade de aprendizado na infância. Quando há infecção congênita, os neonatos têm 9% de risco de morte e 80% de risco para sequelas neurológicas (Serra et al., 2009). A importância epidemiológica desta doença torna-se mais evidente quando observados dados de que a infecção congênita pelo HCMV pode ser responsável por 10 a 40% dos casos de PANS em crianças (Peres et al., 2016).

O teste que detecta HCMV deve ser feito em mulheres grávidas e em infantes. Se a criança for sintomática, as anormalidades serão analisadas em exames de pré-natal, como ressonância, ultras-



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

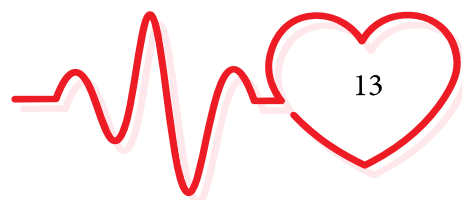
sonográficas e amniocentese, e em exames neonatais (Fowler e Boppana, 2018; Juckstock et al., 2015). Existem, também, os exames de pós-natal que detectam outros sintomas identificados apenas depois do nascimento do infante, por exemplo a PANS, que é a sequela mais frequente e que pode variar de ligeira a profunda, sendo unilateral ou bilateral (Karlton et al., 2012). Entretanto, caso o neonato seja assintomático, ainda é necessário a realização de exame de rotina, pois os sintomas podem aparecer ao longo dos anos, mostrando que é de suma importância um acompanhamento nos cidadãos que testarem positivos para o HCMV (Morton e Nance, 2006; Goderis, 2014).

Provavelmente, a PANS acarretará, no futuro da criança, falhas no desenvolvimento da linguagem e, conseqüentemente, uma dificuldade de inserção do mesmo no meio social (Dobbie, 2017; apud Kim et al., 2020; apud Thigpen, 2020). Assim, com tais afirmações, percebe-se que a população de baixa renda é a que possui uma pior integração na comunidade, dado que ela não tem um investimento necessário para a prevenção, diagnóstico e tratamento precoces para o HCMV e para a sequela mais frequente. Diante o exposto, é necessário que haja um investimento nesses ambientes, para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Em virtude da relação entre a infecção congênita pelo HCMV e a PANS, este estudo tem como objetivo revisar outros trabalhos que analisaram o número de casos de HCMV em gestantes e pós-natos, sua predominância e a sua relação com a perda auditiva neurossensorial, bem como os diagnósticos e os tratamentos mais eficazes, além de demonstrar como os fatores socioeconômicos afetam no âmbito de contaminação e transmissão.

### **Metodologia:**

Trata-se de um resumo expandido, elaborado a partir de materiais já existentes e realizado a partir de bases de dados da SciELO, PubMed e Periódicos Capes, incluindo artigos de 1996 a 2020 na língua inglesa, espanhola e portuguesa. Foram considerados como critérios de inclusão para os



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

artigos, as revisões bibliográficas e os relatos de caso a relevância da análise, período de publicação estabelecido e os que relacionam o citomegalovírus humano com a perda auditiva neurosensorial. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados os estudos que não contemplavam os critérios de inclusão. Os descritores utilizados durante a busca foram: citomegalovírus, triagem auditiva, infecção congênita por citomegalovírus, perda auditiva neurosensorial e implante coclear.

### **Resultados e Discussão:**

A infecção por HCMV é a doença congênita que mais acomete humanos no mundo e a que deixa sequelas que dificultam a inserção das crianças no corpo social. Ela tem como porcentagens de transmissão vertical da mãe para o feto na infecção primária e na não primária, respectivamente, de 32.3% e 1,4% (Kenneson e Cannon, 2007), o que demonstra que as mulheres grávidas precisam de cuidados extras de higiene, já que as taxas de transferência viral são altas. Ao adquirir o vírus, cerca de 10 a 15% dos infantes são sintomáticos e de 7 a 15% dos pacientes são assintomáticos (Fowler et al., 1999; Riga et al., 2018), evidenciando um alto número de enfermos que não apresentam sintomas ao nascer e que não terão as devidas preocupações no decorrer da vida no que tange à exame de rotina.

Ademais, são nos países em desenvolvimento que são vistos os maiores índices de soroprevalência para o HCMV, entre 80 e 100%, uma vez que, nos países desenvolvidos, essa porcentagem se encontra entre 40 e 60% (Junqueira et al., 2008; Pannuti, 1996; Pannuti, 2009). Essa relação inversamente proporcional entre a população economicamente menos favorecida e a elevada frequência de anticorpos que contribui para esse perfil epidemiológico é decorrente das condições de saneamento básico, hábitos de higiene e educação negligentes.

Em um estudo prospectivo de 10 anos, realizado por Foulon, foi identificado 74 infantes com HCMV em um total de 14.021 nascidos vivos, o que corresponde à 0,53%. Sessenta das crianças com a infecção congênita foram submetidas a repetidos exames de audição, tais como potenciais evocados,



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

produtos de distorção e audiometria subjetiva. Como resultado, a PANS foi identificada em 33% das crianças sintomáticas e 21% das crianças assintomáticas (Peres et al., 2016). Analogamente, de acordo com outras pesquisas realizadas, a prevalência da PANS é de 30 a 65% em neonatos sintomáticos e 7 a 15% em assintomáticos (Fowler et al., 1999). Tal perda auditiva geralmente aparece depois de 33 meses no caso de uma infecção sintomática e cerca de 44 meses depois, quando assintomática. Ao todo, estima-se que 36% dos casos de PANS podem estar relacionados ao HCMV congênito, sendo essa a causa não genética mais comum (Peres et al., 2016).

### **1. Diagnóstico**

Quanto antes o diagnóstico para o HCMV for detectado, melhor serão os resultados do tratamento, dado que a PANS, por exemplo, não se agravará. Com isso, é necessário exames de rotina ao longo da infância para prosseguir com intervenções e, dessa forma, reduzir os riscos futuros no que tange ao desenvolvimento da linguagem e ao socioemocional da criança na comunidade (Yoshinaga-Itano, 2003).

No período da gravidez, os exames pré-natais são o exame de PCR (Polymerase Chain Reaction)<sup>1</sup> e os exames de ressonância magnética (RM) e ultrassonografia. No PCR, a amniocentese é o melhor meio disponível e deve ser feito pelo menos 7 semanas depois de 21 semanas de gestação, posto que o feto necessita estar com o sistema renal funcionando para poder excretar a urina contendo o vírus no líquido amniótico (Chiopris et al., 2020; Manicklal et al., 2013). Nas neuroimagens, a RM e a ultrassonografia são utilizadas para poder observar o eco intestinal alto, a densidade de eco periventricular, a expansão ventricular, o cerebelo e o retardo de crescimento geral (Juckstock et al., 2015; Naing et al., 2016).

No pós-natal, o PCR também é utilizado e ocorre por meio da cultura de sangue, saliva e urina (Boppana et al., 2011; De Vries et al., 2012). Ademais, há os exames físicos, os especializados



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

(exames de laboratório e os que analisam o líquido cefalorraquidiano), os visuais e, por fim, a triagem auditiva, que analisam aspectos físicos da criança. Os exames de neuroimagens realizados depois do nascimento exploram diversos órgãos e, em especial, a parte auditiva. A ressonância fornece uma resolução melhorada de informações anatômicas suficientes para orientar o tratamento da perda auditiva congênita. A RM tem um bom desempenho na investigação de anormalidades do labirinto ósseo e membranoso (Gupta et al., 2009).

### **2. Relação da HCMV e a PANS**

Ainda não há estudos concretos que comprovem o que o HCMV causa no ouvido para desencadear a PANS, mas já se sabe que o HCMV pode invadir diferentes partes da via auditiva, levando à surdez. A perda auditiva induzida pelo citomegalovírus envolve respostas imunológicas, liberação de fatores inflamatórios por células natural killer (NK), apoptose do gânglio espiral coclear e alterações potenciais devido à disfunção vascular (Xia et al., 2021).

### **3. Prevenção e Tratamento**

A prevenção frente ao HCMV é essencial. Dessa forma, conforme dito anteriormente, as condutas de higiene e as informações educativas ajudam a diminuir a soroconversão em mães soronegativas. Há também a vacina que é outra opção preventiva, mas que ainda é alvo de estudos, já que, como existem diferentes sorotipos, as vacinas necessitariam abranger todos eles (Pass et al., 2009). Ademais, o tratamento para o HCMV pode ser feito por antivirais, como ganciclovir e o valganciclovir, que são fármacos usados com maior frequência no pré-natal. O ganciclovir possui os melhores resultados, posto que os bebês sintomáticos utilizam para inibir a replicação viral e melhorar a capacidade auditiva. Já o valganciclovir oral melhorou os resultados de audição e linguagem dos infantes.





(Schleiss, 2008).

#### **4. Conduta frente a PANS**

Devido ao alto número de casos de PANS em crianças com o HCMV, deve ser proposta a triagem universal de audição neonatal, que deve ser realizada a cada 6 ou 12 meses até a idade de 10 anos, no mínimo. No caso de PANS, próteses auditivas devem ser prescritas e, se a surdez for profunda, o implante coclear é uma ótima opção. Contudo, o implante pode ser comprometido se houver problemas neurológicos, relacionados ao HCMV (Natascha Tessier, 2012).

#### **Conclusão**

É notório que, segundo o estudo realizado por esse resumo expandido, o citomegalovírus está relacionado à perda auditiva neurosensorial. Todas as pesquisas supracitadas podem deduzir que a PANS não genética ocorre em maior escala nos países de renda inferior, posto que são esses os locais que possuem uma maior infecção pelo citomegalovírus humano e, dessa forma, deve haver um esforço no sentido de educar as mães no que tange à necessidade de higiene.

Por fim, é importante que, todos os infantes com HCMV, recebam monitoramento audiológico ao longo dos primeiros anos de vida para detectar uma possível PANS, com o intuito de iniciar um tratamento precoce e reduzir, assim, os desafios relacionados à restrição de sons e à inclusão dessas crianças no tecido social.

#### **Referências bibliográficas**

BOPPANA, Suresh et al. (2011), “Saliva Polymerase-Chain-Reaction Assay for Cytomegalovirus



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

Screening in Newborns”, *The New England Journal of Medicine*, 364, 2111-2118. Versão eletrônica, consultada a 22.07.21, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21631323/>.

CHIOPRIS, Giulia et al. (2020), “Congenital cytomegalovirus infection: update on diagnosis and treatment”, *Microorganisms*, 8(10), 1516. Versão eletrônica, consultada a 23.07.21, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33019752/>.

DAVIS, Nicole et al. (2017), “Cytomegalovirus infection in pregnancy”, *Birth Defects Research*, 109 [5ª ed.], 336-346. Versão eletrônica, consultada a 17.07.21, em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bdra.23601>.

DE VRIES, Jutte et al. (2012), “Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection”, *Journal of Clinical Virology*, 53 [2ª ed.], 167-170. Versão eletrônica, consultada a 22.07.21, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653211004689>.

DOBBIE, Allison (2017), “Evaluation and management of cytomegalovirus-associated congenital hearing loss”, *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 25(5), 25, 390-395. Versão eletrônica, consultada a 17.07.21, em <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/moo/2017/00000025/00000005/art00011>.

FOULON, Ina et al. (2019), “Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection”, *Pediatrics*, 144 [2ª ed.], 2018-3095. Versão eletrônica, consultada a 18.07.21, em <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3095>.

FOWLER, Karen et al. (1999), “Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

by congenital cytomegalovirus infection be missed?”, *The Journal of Pediatrics*, 135 [1ª ed.], 60-64. Versão eletrônica, consultada a 22.07.21, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347699703288>.

FOWLER, Karen; BOPPANA, Suresh (2018), “Congenital cytomegalovirus infection”, *Seminars in perinatology*, 42 [3ªed.], 149–154. Versão eletrônica, consultada a 18.07.21, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000518300089>.

GODERIS, J et al. (2014), “Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review”, *Pediatrics*, 134 [5ª ed.], 972–982. Versão eletrônica, consultada a 17.07.21, em <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1173>.

GUPTA, Santosh et al. (2009), “Pictorial review of MRI/CT Scan in congenital temporal bone anomalies, in patients for cochlear implant”, *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 19 (2), 99-106. Versão eletrônica, consultada a 26.07.21, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19881062/>.

JUCKSTOCK, Julia et al. (2015), “Passive immunization against congenital cytomegalovirus infection: current state of knowledge”, *Pharmacology*, 95, 209-217. Versão eletrônica, consultada a 23.07.21, em <https://doi.org/10.1159/000381626>.

JUNQUEIRA, Jader Joel Machado et al. (2008), “Citomegalovírus: revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento” *Newslab*, [86ª ed.], 88-104. Versão eletrônica, consultada a 17.07.21, em <http://www.luzimarteixeira.com.br/wp-content/uploads/2010/03/citomegalovirus-revisao.pdf>.



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

KARLTORP, Eva et al. (2012), “Congenital cytomegalovirus infection—a common cause of hearing loss of unknown aetiology”, *Acta pædiatrica*, 101 [8ª ed.], 357-362. Versão eletrônica, consultada a 19.07.21, em <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02711.x>.

KENNESON, Aileen; CANNON, Michael (2007), “Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection”, *Reviews in Medical Virology*, 17 [4ª ed.], 253–276. Versão eletrônica, consultada a 23.07.21, em <https://doi.org/10.1002/rmv.535>.

KIM, Ji Hyung et al. (2020), “Audiologic Status of Children with Confirmed Cytomegalovirus Infection: a Case Series”, *Journal of Korean Medical Science*, 35(30), 244. Versão eletrônica, consultada a 19.07.21, em <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e244>.

MANICKLAL, Sheetal et al. (2013), “The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus”, *Clinical Microbiology Reviews*, 26(1), 86-102. Versão eletrônica, consultada a 19.07.21, em <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00062-12>.

MORTON, Cynthia; NANCE, Walter (2006), “Newborn hearing screening - a silent revolution”, *New England Journal Medicinal*, 354, 2151-2164. Versão eletrônica, consultada a 18.07.21, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16707752/>.

NAING, Zin et al. (2016), “Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention”, *Anzjog*, 56 [1ª ed.], 9–18. Versão eletrônica, consultada a 20.07.21, em <https://doi.org/10.1111/ajo.12408>.

PANNUTI, Cláudio Sérgio (1996), *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu, 187-194.



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

PANNUTI, Cláudio Sérgio (2009), Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu, 363-371.

PASS, Robert et al. (2009), “Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection”, *New England Journal of Medicine*, 360(12), 1191-119. Versão eletrônica, consultada a 26.07.21, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297572/>.

PERES, Marco Menezes et al. (2016), “Infecção congênita por citomegalovírus: Importante causa de surdez neurossensorial adquirida”, *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, 54(3), 175-179. Versão eletrônica, consultada a 24.07.21, em <https://doi.org/10.34631/sporl.373>.

RIGA, Maria et al. (2018), “Congenital cytomegalovirus infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review”, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 115, 156-64. Versão eletrônica, consultada a 20.07.21, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368378/>.

SCHLEISS, Mark (2008), “Congenital cytomegalovirus infection: update on management strategies”, *Current Treatment Options in Neurology*, 10(3), 186-192. Versão eletrônica, consultada a 04.08.21, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579022/>.

SERRA, Fabiana et al. (2009), “Soroprevalência de citomegalovírus em gestantes brasileiras de classe socioeconômica favorecida” *DST J Bras Doenças Sex Transm*, 21(1), 12-15. Versão eletrônica, consultada a 20.07.21, em <http://ole.uff.br/wp-content/uploads/sites/303/2018/02/r21-1-2009-3-Soroprevalencia-de-CMV.pdf>.



## *Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde*

TESSIER, Natascha (2012), “Infecção Congênita por Citomegalovírus (CMV) Responsável por Perda Auditiva Sensorineural. O que é Necessário Saber do Ponto de Vista do Obstetra, do Neonatologista e do Otorrino”, IX Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica da IAPO, parte 32. Versão eletrônica, consultada a 03.08.21, em <http://www.portalotorrinolaringologia.com.br/resources/citomegalovirus%20cong%C3%AAnito.pdf>.

THIGPEN, Jim (2020), “Congenital Cytomegalovirus-History, Current Practice, and Future Opportunities”, Neonatal Network, 39 [5ª ed.], 293–298. Versão eletrônica, consultada a 23.07.21, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32879045/>.

YOSHINAGA-ITANO, Christine (2003), “Early intervention after universal neonatal hearing screening: Impact on outcomes”, Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 9 [4ª ed.], 252-266. Versão eletrônica, consultada a 22.07.21, em <https://doi.org/10.1002/mrdd.10088>.

XIA, Wenwen et al. (2021), “Congenital human cytomegalovirus infection inducing sensorineural hearing loss”, Frontiers in Microbiology, 12, 649-690. Versão eletrônica, consultada a 04.08.21, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33936007/>.

