

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 22

ESOFAGITE POR CITOMEGALOVÍRUS COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DISFAGIA

AMANDA CECCHIN TONDELLO¹
AMANDA PAULA BONKEVICH TOIGO DOS SANTOS¹
ANDRIELLE OLIVEIRA DE ALMEIDA¹
BEATRIZ WIECZOREK¹
DÉBORA RIBAS LONGHI¹
ISADORA RIZZOTTO OTOBELLI¹
KAROLINE VICTORIA BECKER¹
LAURA FERREIRA CONTE¹
LAURA GARCIA STELLA¹
MARIA EDUARDA CHIES GALARZA¹
MARIELI MILANI¹
MARCELO WOLFF FRIDMAN¹
NATÁLIA BIONDO CAPPELLETTI¹
PÂMELA RECH¹
PATRICIA PARABONI BERSAGHI²

1. Discente – Universidade de Caxias do Sul.

2. Docente - Gastroenterologia Universidade de Caxias do Sul.

Palavras-chave: Esofagite; Disfagia; Citomegalovírus.

INTRODUÇÃO

A esofagite por citomegalovírus (CMV) representa uma condição relevante dentro do espectro das doenças infecciosas do trato gastrointestinal superior, devendo ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes com disfagia, especialmente na presença de imunossupressão. Entretanto, evidencia-se que sua ocorrência não se restringe exclusivamente a esse grupo, podendo também acometer indivíduos imunocompetentes, o que amplia sua importância clínica (MARQUES *et al.*, 2017).

Do ponto de vista clínico, a apresentação da doença é heterogênea, variando desde quadros típicos com disfagia e odinofagia até manifestações inespecíficas ou mesmo assintomáticas, como observado em pacientes diagnosticados incidentalmente durante investigação de sintomas sugestivos de doença do refluxo gastroesofágico (CHEN *et al.*, 2020; MARQUES *et al.*, 2017). Essa variabilidade reforça a necessidade de alto grau de suspeição clínica, particularmente em pacientes com sintomas persistentes ou atípicos.

Os achados endoscópicos, embora fundamentais na investigação diagnóstica, são frequentemente inespecíficos, sendo a ulceração da mucosa, muitas vezes profunda e extensa, o padrão mais comum descrito (MARQUES *et al.*, 2017). No entanto, a sobreposição com outras etiologias infecciosas limita a capacidade diagnóstica isolada macroscópica da endoscopia, tornando indispensável a confirmação histopatológica por meio da identificação de inclusões virais ou testes imunohistoquímicos (MARQUES *et al.*, 2017; CHEN *et al.*, 2020).

Além disso, destaca-se que a esofagite por CMV está associada a significativa morbimortalidade, com taxas de mortalidade relevantes

descritas mesmo com tratamento antiviral instituído (MARQUES *et al.*, 2017). Nesse contexto, o reconhecimento precoce e o início oportuno da terapia antiviral são determinantes para melhores desfechos clínicos.

Por fim, diante da diversidade de apresentações clínicas, da possibilidade de ocorrência em diferentes perfis de pacientes e das limitações diagnósticas dos métodos iniciais, a esofagite por CMV deve ser sistematicamente considerada na abordagem de pacientes com disfagia, sendo essencial a integração entre dados clínicos, endoscópicos e histopatológicos para o diagnóstico adequado e manejo eficaz.

MÉTODO

A revisão foi realizada por meio de pesquisas nas bases de dados: artigos científicos encontrados na íntegra na base PubMed e revisão do livro Tratado Ilustrado de Endoscopia Digestiva Alta da Sociedade Brasileira de Endoscopia (SOBED). Foram utilizados os descritores: esofagite por citomegalovírus e disfagia. Desta busca foram selecionados 6 artigos principais que foram submetidos à leitura minuciosa para escrita deste artigo. Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos idiomas inglês e português, entre 2013 e 2024 e que abordaram as temáticas propostas para esta pesquisa, estudo do tipo revisão sistemática, meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados e artigos que não abordaram diretamente a proposta estudada ou que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias abordando: epidemiologia e fisiopatologia; manifestações clínicas; achados endoscópicos; diagnóstico diferencial, tratamento, monitoramento e prognóstico da patologia em questão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia e Fisiopatologia

A esofagite infecciosa causada pelo CMV representa aproximadamente 2% das esofagites por causas virais. O CMV é um vírus de DNA cuja prevalência estimada varia entre 70% e 90% da população mundial. Após a infecção primária, o vírus permanece em estado de latência no organismo, principalmente em indivíduos imunocompetentes. Entretanto, algumas condições podem favorecer o desenvolvimento de esofagite viral, como acalasia, esôfago de Barrett e esclerodermia. Ademais, entre os fatores de risco relacionados à esofagite por CMV estão sexo masculino, estado imunossuprimido e doença crônica crítica. Em pacientes imunossuprimidos, como os portadores da síndrome da imunodeficiência humana, transplantados em uso de imunossupressores e pacientes submetidos à quimioterapia, esse patógeno pode ser reativado, acometendo diferentes tecidos, incluindo o trato gastrointestinal (AVERBACH, 2020; MAIA *et al.*, 2024).

A imunossupressão desempenha papel importante na fisiopatologia da doença, uma vez que a redução da resposta imune celular favorece a replicação viral e a reativação do CMV latente. Por exemplo, alguns tratamentos imunossupressores utilizados no tratamento da esclerose sistêmica atuam inibindo a proliferação de linfócitos T e B, reduzindo a capacidade do sistema imunológico em controlar agentes infecciosos e favorecendo a expressão e replicação viral. Além disso, alterações motoras esofágicas frequentemente observadas na esclerose sistêmica podem favorecer estase alimentar e alterações da barreira mucosa, contribuindo para maior suscetibilidade ao desenvolvimento de processos infecciosos no esôfago. Dessa forma, pacientes em uso de imunossupressores tornam-se mais vulneráveis ao desenvolvimento

de infecções oportunistas, incluindo a esofagite por CMV (AVERBACH, 2020; MARQUES *et al.*, 2017).

O CMV ocasiona inflamação da mucosa esofágica, principalmente no terço médio e distal do esôfago. Esse processo inflamatório endotelial gera oclusão vascular com consequente isquemia tecidual. Como resultado, ocorre o desenvolvimento de ulcerações que podem apresentar-se de forma única ou múltipla, rasas e intermediárias, além de formatos lineares ou longitudinais (MAIA *et al.*, 2024).

Manifestações Clínicas

A esofagite por CMV apresenta um espectro clínico variável, com sintomas que podem variar em intensidade e combinação, dependendo do grau de imunossupressão do paciente e da extensão do acometimento esofágico. Os principais sintomas incluem odinofagia (dor à deglutição), disfagia (dificuldade para engolir), dor epigástrica, náuseas, vômitos, febre, emagrecimento e sangramento gastrointestinal (MAIA *et al.*, 2024; MARQUES *et al.*, 2017).

Os pacientes com distúrbios estruturais do esôfago, como esofagite infecciosa, tipicamente apresentam disfagia apenas para sólidos, enquanto pacientes com distúrbios da motilidade apresentam disfagia tanto para sólidos, quanto para líquidos. No entanto, em pacientes imunossuprimidos com esofagite infecciosa grave, a disfagia pode acometer tanto sólidos, quanto para líquidos devido à extensão e profundidade das ulcerações, que causam obstrução funcional e dor intensa à passagem do bolo alimentar, independentemente de sua consistência.

Embora menos frequentes, hematêmese e anemia podem ocorrer como manifestações de sangramento gastrointestinal secundário às ulcerações esofágicas profundas. Em alguns casos, o sangramento digestivo pode ser a manifestação inicial da doença, tendo sido o sintoma

de apresentação em 5 de 33 pacientes (15%) em um estudo prospectivo (WILCOX *et al.*, 1994).

Achados Endoscópicos

O diagnóstico da esofagite infecciosa deve ser confirmado por exame histopatológico, uma vez que diferentes etiologias podem apresentar lesões macroscopicamente semelhantes na mucosa esofágica. A esofagite por CMV ocasiona inflamação da mucosa esofágica, principalmente no terço médio e distal do esôfago. O processo inflamatório endotelial gera oclusão vascular com consequente isquemia tecidual, resultando no desenvolvimento de ulcerações que podem apresentar-se de forma única ou múltipla, rasas ou profundas, além de formatos lineares, longitudinais ou serpiginosos (MAIA *et al.*, 2024). Na suspeita de esofagite por CMV, recomenda-se a obtenção de fragmentos da base das úlceras durante a endoscopia digestiva alta, uma vez que o vírus apresenta predileção por células endoteliais e fibroblastos localizados em regiões mais profundas da lesão. Em contraste, na esofagite causada por herpes simples (HSV), a coleta tende a apresentar maior rendimento diagnóstico quando realizada nas bordas das ulcerações (AVERBACH, 2020).

Diagnóstico diferencial

É fundamental estabelecer diagnóstico diferencial entre as principais causas de esofagite infecciosa, especialmente o vírus herpes simples (HSV) e a *Candida spp.*, devido às diferenças terapêuticas entre essas etiologias. Embora os sintomas clínicos sejam semelhantes, algumas características endoscópicas podem auxiliar na suspeição diagnóstica. A esofagite por CMV apresenta predominantemente úlceras amplas, profundas e lineares, localizadas principalmente no terço distal do esôfago. Em contraste, a esofagite por HSV costuma apresentar

múltiplas pequenas ulcerações superficiais e arredondadas, classicamente descritas como lesões em “vulcão”, acometendo preferencialmente o terço médio do órgão. Já a esofagite causada por *Candida spp.* caracteriza-se pela presença de placas esbranquiçadas aderidas à mucosa esofágica, podendo formar pseudomembranas (JUNG *et al.*, 2019; ROSOLOW-KKI; KIERZKIEWICZ, 2013). Entretanto, a diferenciação baseada exclusivamente nos achados endoscópicos apresenta limitações importantes, tornando a confirmação histopatológica indispensável.

Métodos complementares como imunohistoquímica e reação em cadeia da polimerase (PCR) podem aumentar a sensibilidade diagnóstica, principalmente em casos com achados histológicos inconclusivos (CHEN *et al.*, 2022). Essas técnicas auxiliam na identificação viral e podem contribuir para maior precisão diagnóstica, sobretudo em indivíduos imunossuprimidos (MARQUES *et al.*, 2017; AVERBACH, 2020). A imunohistoquímica também pode ser usada para detectar CMV no tecido.

Tratamento

Existem diversos agentes disponíveis para o tratamento sistêmico da infecção por CMV, sendo o ganciclovir uma das principais escolhas. A seleção do tratamento antiviral depende de diversos fatores, como: gravidade da doença, carga viral inicial, tolerância à medicação oral e capacidade de absorção no trato gastrointestinal. Dentre os efeitos colaterais do ganciclovir, destaca-se a toxicidade hematológica, com leucopenia e neutropenia ocorrendo em 17-35% dos pacientes (ERICE, *et al.*, 1987). Um estudo com 41 pacientes com AIDS e infecção gastrointestinal por CMV (incluindo 5 com esofagite) utilizou ganciclovir 5 mg/kg EV a cada 12 horas por 14 dias, demonstrando melhora clínica em 30 pacientes (73%) e resposta virológica em 32

pacientes (78%). A toxicidade foi principalmente hematológica: leucopenia moderada (1000 a 1900/mm³) foi observada em 7 pacientes e grave (menos de 1000/mm³) em 1; neutropenia moderada (500 a 1000/mm³) em 5 e grave (menos de 500/mm³) em 1. Erupção cutânea desenvolveu-se em dois pacientes.

Devido aos efeitos colaterais que o ganciclovir pode apresentar, as diretrizes da *Infectious Diseases Society of America* e do *Office of AIDS Research Advisory Council* (2025) recomendam foscarnet como terapia alternativa na dose de 60 mg/kg IV a cada 8 horas ou 90 mg/kg EV a cada 12 horas por 14-21 dias, seguido de 90-120 mg/kg IV a cada 24 horas como manutenção.

Monitoramento

Para pacientes recebendo ganciclovir ou valganciclovir, hemogramas completos e função renal devem ser monitorados duas vezes por semana durante a indução e pelo menos uma vez por semana durante a terapia de manutenção. Para pacientes recebendo foscarnet, eletrólitos séricos e função renal deve ser medidos pelo menos duas vezes por semana durante a indução e pelo menos semanalmente durante a terapia de manutenção, visto que o principal efeito colateral do foscarnet é a nefrotoxicidade, com aproximadamente 33% dos pacientes desenvolvendo comprometimento significativo da função renal (creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dL) quando não recebem hidratação adequada (YEH *et al.*, 2022).

Outra recomendação importante é a realização de nova EDA para avaliar a resposta terapêutica antes da suspensão do tratamento. A duração da terapia deve ser de pelo menos 2 semanas, visando pelo menos um teste negativo de CMV. O aumento da carga de DNA de CMV (ou antigenemia) nas primeiras 2 semanas de te-

rapia antiviral não necessita de mudança de terapêutica (KOTTON *et al.*, 2018). Se o CMV ainda for detectado após duas semanas de terapia, terapia de manutenção com antiviral administrado uma vez ao dia pode ser considerada. Nos casos de falha da monoterapia, pode-se optar pela combinação de antivirais, como valganciclovir e ganciclovir, ou pela associação com foscarnet (AVERBACH, 2020; MARQUES *et al.*, 2017). No entanto, estudos mostraram que a terapia combinada de ganciclovir e foscarnet em doses completas resultou em aumento de efeitos colaterais sem melhora na eficácia comparado ao ganciclovir isolado.

Prognóstico

Por fim, a esofagite por CMV possui prognóstico variável conforme o estado imunológico do paciente e o tempo para início de tratamento adequado. Em pacientes imunossuprimidos, o atraso no diagnóstico pode ocasionar complicações importantes, como perfuração esofágica e estenoses decorrentes do processo cicatricial. Dessa forma, o reconhecimento precoce dos sintomas e a realização de EDA com biópsia são fundamentais para reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (YEH *et al.*, 2022).

CONCLUSÃO

A esofagite por CMV consolida-se como um diagnóstico diferencial indispensável na abordagem de pacientes com disfagia, especialmente diante daqueles com quadros de imunossupressão. A disfagia é um sintoma comum que pode resultar de diversas etiologias, sendo essencial distinguir entre causas orofaríngeas e esofágicas para direcionar adequadamente a investigação diagnóstica. A heterogeneidade e a inespecificidade dos sintomas evidenciam um

desafio na prática clínica, demonstrando a necessidade de um alto nível de suspeição para evitar desfechos desfavoráveis.

Reforçamos que, embora a EDA seja a ferramenta inicial de eleição para a visualização das ulcerações mucosas, ela não deve ser utilizada de forma isolada para a definição etiológica. A combinação da avaliação clínica do paciente, somada à EDA e à análise anatomopatológica detalhada, é obrigatória para o direcionamento terapêutico assertivo.

Por fim, entende-se que o prognóstico da esofagite por CMV está diretamente atrelado à precocidade da intervenção. A introdução oportuna da terapia antiviral individualizada, classicamente instituída com o ganciclovir, é crucial para mitigar o processo inflamatório isquêmico da mucosa. Dessa forma, conclui-se que o reconhecimento precoce e o tratamento adequado são os pilares fundamentais para a redução da morbimortalidade e para a prevenção de complicações graves, como perfurações ou estenoses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AVERBACH, M. *et al.* Tratado ilustrado de endoscopia digestiva. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2020
- CHEN, Yu-J. *et al.* Cytomegalovirus esophagitis with symptoms of gastroesophageal reflux disease in a kidney transplant recipient. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, v. 36, p. 859–860, 2020. doi: 10.1002/kjm2.12264.
- JUNG, K. H. *et al.* Can endoscopists differentiate cytomegalovirus esophagitis from herpes simplex virus esophagitis based on gross endoscopic findings? *Medicine*, v. 98, n. 23, p. e15845, 2019. doi: 10.1097/MD.00000000000015845.
- MAIA, M. N., *et al.* Abordagem integral da esofagite infecciosa: aspectos clínicos, diagnósticos e estratégias terapêuticas. *Journal of Medical and Biosciences Research*, v. 1, n. 4, p. 165–175. doi: 10.70164/jmbr.v1i4.253
- MARQUES, S. *et al.* Cytomegalovirus Disease of the Upper Gastrointestinal Tract: A 10-Year Retrospective Study. *Portuguese Journal of Gastroenterology*, v. 24, n. 6, p. 262-268, 2017. doi: 10.1159/000479232.
- ROSOLOWKKI M, KIERZKIEWICZ M. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. *Przegląd Gastroenterologiczny*, v. 8, n. 6, p. 333-7, 2013. doi: 10.5114/pg.2013.39914.
- ERICE, A. *et al.* Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in transplant recipients and other immunocompromised hosts. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 257, n. 22, p. 3082-3087, 1987. DOI: 10.1001/jama.1987.03390220080025
- DREW, W. Lawrence *et al.* Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 333, n. 10, p. 615-620, 7 set. 1995. DOI: 10.1056/NEJM199509073331002
- WILCOX, C. M.; STRAUB, R. F.; SCHWARTZ, D. A. Prospective endoscopic characterization of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. *Gastroenterology*, v. 107, n. 1, p. 139-143, jul. 1994. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90072-8.
- KOTTON, C. N. *et al.* The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*, Philadelphia, v. 102, n. 6, p. 900-931, 2018. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.
- YEH, P. J. *et al.* Risk Factors, Clinical and Endoscopic Features, and Clinical Outcomes in Patients with Cytomegalovirus Esophagitis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 6, 2022. doi: 10.3390/jcm11061583.