

Novas Perspectivas no Tratamento do Herpes Simples

Omar Lupi da Rosa Santos¹, Ângela Gonçalves da Silva² e Antônio Carlos Pereira Jr.³

Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Dermatologia. Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF/UFRJ). Financiado, parcialmente, com recursos oriundos do CNPq.

1. *Doutorando em Dermatologia - Faculdade de Medicina/UFRJ.*

2. *Professora Adjunta - Departamento de Microbiologia - CCS/UFRJ.*

3. *Professor Titular - Faculdade de Medicina/UFRJ. Chefe do Serviço de Dermatologia -HUCFF/UFRJ.*

*Endereço para Correspondência: Omar Lupi da Rosa Santos
Rua Botucatu, 71 - Grajaú - Rio de Janeiro/RJ CEP: 20541-340*

Resumo

As taxas crescentes de soroprevalência para o herpes simples vírus (HSV) são preocupantes nos países desenvolvidos. Uma grande parcela dos indivíduos portadores do vírus é assintomático. Os portadores sintomáticos da moléstia apresentam uma vasta gama de sintomatologia clínica e severidade das recorrências. Agentes antivirais seletivos têm participado ativamente no tratamento da doença. O aciclovir demonstrou ser efetivo no tratamento dos episódios individuais, bem como na terapia supressiva de longo termo. Novos análogos do aciclovir como o velaciclovir e o famciclovir apresentam uma atividade biológica mais elevada e uma melhor atividade contra cepas virais mas resistentes. Analisamos algumas abordagens terapêuticas ao herpes simples, com destaque especial para os análogos das purinas e para as vacinas anti-herpéticas.

Summary:

In the developed countries the increasing seroprevalence of herpes simplex virus (HSV) is very relevant, particularly because the large proportion of asymptomatic infected individuals. For patients who are symptomatic there is considerable individual variation in the pattern and severity of recurrences.

Selective antiviral agents have played a crucial role in the treatment of this disease. Acyclovir has been shown to be effective for the treatment of individual episodes as well as a long-term suppressive therapy. New acyclovir analogues like velaciclovir and famciclovir have an improved oral bioavailability and a better activity against the less sensitive viruses. We analyse some types of treatment of herpes simplex, particularly the purine analogues and vaccines against HSV.

Palavras-chave: vírus herpes simples, terapêutica, aciclovir

Keywords: herpes simplex virus, therapy, acyclovir

1. O HERPES SIMPLEX VÍRUS

O *Herpes simplex virus* (HSV) é composto por uma cadeia dupla de DNA, revestida por um capsídeo icosaédrico, formado por 162 capsômeros e um envelope lipídico¹. É um vírus grande, medindo cerca de 150 - 300 nm em seu maior diâmetro. O envoltório lipídico não impede a lise mediada pelo éter, formol ou fenol². O HSV é termolábil (56° C), sendo parcialmente inativado pela radiação ultravioleta².

A transmissão do HSV se dá através das superfícies mucosas ou de soluções de continuidade na pele, durante a relação sexual ou através do canal do parto, em gestantes infectadas³. O período de incubação, no ser humano, varia de 1 a 26 dias, com uma média de 7 dias². A infecção propaga-se para as terminações nervosas livres, sensoriais ou autonômicas, com disseminação intra-axonal de vírions para os gânglios sensoriais. A replicação viral prossegue no gânglio sensorial e nos tecidos neurais contíguos, epicentros para a disseminação centrífuga do HSV para a superfície cutânea³. Este fato explica o desenvolvimento de novas lesões, distantes do agrupamento inicial de vesículas, na primo-infecção herpética³.

Após a resolução da primo-infecção herpética, o HSV pode ficar latente nos gânglios sensoriais, com expressão parcial das proteínas antigenicamente importantes¹. Os mecanismos de manutenção da latência viral e de reativação são desconhecidos. Erlich e cols⁴ isolaram partículas de RNA vi-

ral em neurônios humanos, sugerindo a participação de uma enzima transcriptase na manutenção do genoma do HSV, durante o período de latência. O DNA viral assume, uma conformação mais estável e circular, no núcleo das células neuronais de cobaias².

A recidiva ocorre através da migração centrífuga dos virions até a pele, carregados pelos axônios relacionados ao gânglio infectado³. A replicação viral volta a acontecer na epiderme e na derme, influenciada pelo subtipo antigênico envolvido na infecção¹ e pela efetividade da resposta imunológica específica^{1,3}.

A timidina cinase é uma enzima codificada pelo genoma viral, capaz de catalisar a fosforilação da timidina. As cepas mutantes do HSV, com deficiência na produção desta enzima, apresentam uma redução na capacidade de estabelecer latência e recorrência clínica em cobaias infectadas.

A recorrência do HSV ocorre mesmo na presença de altos títulos de anticorpos específicos circulantes³, sendo mais freqüente nos pacientes com taxas séricas elevadas de IgG anti-HSV¹. Diversos fatores podem funcionar como estímulo na deflagração da recorrência clínica, como febre, traumas, exposição à radiação ultravioleta, infecções e quadros de imunossupressão³.

2. AS DROGAS COM AÇÃO ESPECÍFICA CONTRA O HSV

O ciclo de replicação do HSV oferece múltiplos sítios potenciais para a ação das drogas antivirais⁵. O desenvolvimento da terapêutica antiviral contra o HSV iniciou-se na década de 1960, com a utilização de duas drogas análogas dos nucleosídeos do DNA⁵.

A idoxuridina, primeira droga a ser sintetizada, é um análogo da pirimidina, ativa contra o HSV e o VZV. Seu uso tornou-se limitado, pela toxicidade sistêmica apresentada^{5,6}. Derivados mais modernos da idoxuridina incluem a citosina arabinosídeo, de restrito efeito sobre o HSV⁵.

A outra substância inicialmente utilizada no tratamento do HSV é a vidarabina, um análogo das purinas⁵. Permanece em uso clínico, principalmente nos casos de ceratoconjuntivite herpética. A vidarabina originou uma vasta gama de drogas antivirais, de larga utilização na atualidade⁵. Destacam-se o velaciclovir, com comprovado efeito *in vitro* contra o HSV, e o foscarnet, utilizado nos casos de resistência viral. Este funciona bloqueando a clivagem do DNA viral pelo pirofosfato⁷. A sua utilização nos casos de resistência viral se dá, fundamentalmente, por que a fosforilação do DNA é o mais comum sítio de mutação para resistir à ação dos análogos dos nucleosídeos^{6,7}.

O aciclovir é um análogo acíclico do nucleosídeo 2'-deoxiguanosina⁶. Age como um inibidor seletivo da replicação dos vírus pertencentes à subfamília *Alphaherpesvirinae*¹. É convertido, pela timidina cinase viral, a um derivado trifosforilado (trifosfato de aciclovir), que se concentra nas células infectadas pelo vírus⁶. Este compete com a DNA

polimerase viral, encurtando a estrutura helicoidal do DNA do vírus e inibindo a sua síntese⁵. O DNA do hospedeiro tem pequena afinidade pelo aciclovir, reduzindo os efeitos colaterais da droga e transformando-a em um fármaco seguro na terapêutica antiviral prolongada⁶. Testes de sensibilidade *in vitro*, utilizando o aciclovir, detectaram uma maior susceptibilidade do HSV-1 ao análogo da purina⁶.

O aciclovir é veiculado em preparações tópicas, orais e de uso venoso. A biodisponibilidade é de aproximadamente 30%, com uma meia-vida de 3 horas, em pacientes com função renal preservada. A droga tem boa penetração nos tecidos, inclusive no sistema nervoso central, sendo excretada na urina^{6,8}.

O tratamento de escolha na primo-infecção herpética é o aciclovir, em dose de 1g/dia, fracionada em 5 tomadas⁸. O aciclovir reduz significativamente a dor, a infectividade da lesão clínica, a formação de novas vesículas e o tempo de cura^{6,8}.

A recorrência do HSV, menos severa e demorada, é controlada pelo uso oral do aciclovir ou através de formulações para uso tópico. A freqüência das recorrências não é, no entanto, estatisticamente modificada pelo uso do aciclovir, sugerindo que o tratamento episódico da recidiva clínica não é a opção terapêutica ideal⁸.

A supressão da recorrência pode ser obtida, em 85% dos casos, com a administração oral de aciclovir, em doses que variam de 400 mg/dia a 600mg/dia⁶, por períodos superiores a 6 meses. Goldberg e cols⁹ relatam o uso contínuo do aciclovir, por períodos superiores a 5 anos, sem observarem efeitos adversos.

O uso endovenoso do aciclovir está indicado nos casos mais graves, no tratamento do paciente imunossuprimido e no herpes neonatal⁶. O surgimento de cepas de HSV resistentes ao aciclovir é raro em pacientes imunocompetentes¹⁰. Mutantes virais, desprovidos da timidina cinase, têm sido observados em portadores da SIDA, transplantados em uso de imunossupressores e nas deficiências imunológicas congênitas¹⁰.

O famciclovir e seu metabolito ativo (penciclovir) são uma nova opção terapêutica para os herpesvírus, apresentando uma maior facilidade posológica (500mg de 8/8 h). O probenecide aumenta a concentração sérica da droga⁷.

3. OPÇÕES NO MANEJO DAS RECORRÊNCIAS

O manejo das recidivas do herpes simples pode ser efetuado através de diversas medidas. Hippmann e cols¹¹ observaram o controle de até 67% das recorrências após imunoterapia moduladora, utilizando o levamisole. O BCG intramuscular, na dose de 0,1ml/mês, reduz a freqüência das crises em mais de 90% dos pacientes¹¹.

Amsterdam e cols¹² utilizaram o carbonato de lítio, na dosagem de 600mg/dia, em estudo duplo-cego randomizado, observando uma redução na freqüência e na duração das crises de recorrência. Formulações tópicas com a interleucina 2, associada à gD recombinante, provaram sua eficácia no controle das recorrências¹³.

Os interferons (IFN) são um protótipo das citocinas envolvidas na regulação celular, apresentando efeito antiviral e ação imunomoduladora na população linfocitária^{14,15}. O IFN-alfa, de origem leucocitária, reduz a gravidade da infecção pelo HSV-2, quando utilizado na dose de 5 x 10⁵ UI/Kg/dia, por via intramuscular. Eron e cols¹⁶ não observaram, porém, redução da sintomatologia clínica, após o uso tópico do IFN-alfa.

Múltiplas vacinas anti-herpéticas, contendo vírus inativados, atenuados ou cepas de baixa patogenicidade^{17,18}. A eficácia da vacinação é medida, tradicionalmente, por sua capacidade de prevenir a expressão clínica da doença. É necessário, no entanto, que promova o controle da transmissão da virose por portadores assintomáticos e bloqueie latências virais subsequentes⁵. As vacinas anti-herpéticas existentes atualmente não evitam a recidiva clínica e são ineficazes sobre a população viral letente no axônio.

A descoberta das diversas glicoproteínas de superfície do HSV, e a participação das mesmas nos processos imunopatogênicos envolvidos na infecção herpética descortinaram novas perspectivas de vacinação¹. Estudos em cobaias, envolvendo a gB e gD^{19,20} subunidades fundamentais no estímulo antigênico provocado pelo HSV e importantes na adsorção e penetração viral, têm demonstrado proteção contra a infecção herpética. Erturk e cols²⁰ acreditam que as glicoproteínas do HSV-1 podem ser utilizadas, com sucesso, na prevenção da infecção pelo HSV-2. Ashley e cols¹⁹ sugerem a possibilidade de controlar as recorrências do herpes genital através de vacinas contendo a gD, glicoproteína capaz de retardar a reativação do HSV-2 latente nos gânglios sensoriais.

Myers e cols²¹ observaram, no entanto, que a eficácia das vacinas compostas por glicoproteínas virais ainda é variável. Devem ser considerados diversos fatores no grau de proteção exercido durante a imunização específica por vacinas, como a competência imunológica do indivíduo, a cepa viral associada à infecção e as glicoproteínas virais envolvidas na resposta imunológica mediada por IgG (gE, gI) e pelo complemento (gC)¹.

A profilaxia do herpes simples genital insere-se no contexto das medidas profiláticas preconizadas para o controle das doenças sexualmente transmissíveis. O paciente deve ser esclarecido do que é o herpes simples genital, sua evolução, vias de transmissão e eventuais medidas capazes de evitar a contaminação do parceiro²². O paciente deve ser orientado a evitar relações sexuais durante a vigência das lesões clinicamente detectáveis. O uso de preservativos de borracha deve ser estimulado quando há história de infecção herpética recorrente²².

Os profissionais da área de saúde devem ser treinados visando o diagnóstico precoce da doença, fato que limita a disseminação do vírus e agiliza a instituição da terapêutica antiviral. A educação sexual dos adolescentes, esclarecendo as formas de contágio do HSV-2 e as medidas profiláticas cabíveis, reduz a prevalência da doença^{5,22}.

As mulheres portadoras de herpes simples genital não devem ter preocupações extraordinárias quanto ao desenvolvimento do câncer de útero e da displasia cervical²². O herpes neonatal é, no entanto, uma preocupação constante nas mulheres em idade fértil que apresentam recorrência clínica do HSV-2. A mortalidade nos recém-natos infectados é de 70%, provocada por meningoencefalite, hidrocefalia e retardo psicomotor²². O parto cesariano previne o surgimento do herpes neonatal, reduzindo a morbidade materno-fetal. Conceptos de mães soropositivas para o HSV-2, mesmo sem apresentarem lesões de herpes simples genital, devem ser acompanhados de forma intensiva. O desenvolvimento do herpes neonatal deve ser controlado com a instituição endovenosa do aciclovir (30mg/Kg/dia)⁶.

Bibliografia

1. MANSERVIGI, R. & CASSAI, E. The glycoproteins of the human Herpesviruses. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, v.14, n.2, p.81-95, 1991.
2. ROIZMAN, B. & BAINES, J. The diversity and unity of Herpesviridae. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, v.14, n.2, p.63-79, 1991.
3. GOLDBERG, L.H., KAUFMAN, R., KURTZ, T.O. et al Long-term suppression of recurrent genital herpes with acyclovir. *Arch. Dermatol.*, v.129, p.582-7, 1993.
4. ERLICH, K.S., MILLS, J., CHATIS, P. et al Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, v.320, p.293-7, 1989.
5. INTERNATIONAL HERPES MANAGEMENT FORUM, 1993. Alabama. *Guidelines and Recommendations From The Inaugural Meeting of the International Herpes Management Forum*. West Sussex, UK: PPS Europe, Alabama School of Medicine, 1994, 48 p.
6. SASADEUSZ, J.J. & SACKS, S.L. Systemic antivirals in herpesvirus infections. *Dermatol. Clinics*, v.11, n.1, p.171-85, 1993.
7. VERE-HODGE, R.A. Famciclovir and penciclovir. The mode of action of famciclovir including its conversion to penciclovir. *Antiviral Chemother.*, v.4, p.67-84, 1993.
8. GALLOWAY, D.A., FENOGLIO, C., SHEVCHUK, M., et al Detection of herpes simplex RNA in human sensory ganglia. *Virology*, v.95, p.265-8, 1979.
9. GOLDBERG, L.H., KAUFMAN, R.H., KURTZ, T.O. et al Continuous five-year treatment of patients frequently recurring genital herpes simplex virus infection with acyclovir. *J. Med. Virol.*, v.1, p.45-50, 1993.
10. ASHLEY, R.L. & MILITONI, J. Use of densitometric analysis for interpreting HSV serologies based on Western blot. *J. Virol. Methods*, v.18, p.159-68, 1987.
11. HIPPMANN, G., WEKKELI, M., ROSENKRANZ, A.R. et al Nonspecific immune stimulation with BCG in herpes simplex recidivans. Follow-up 5 to 10 years after BCG vaccination. *Wien. Klin. Wochenschr.*, v.104, n.7, p.200-4, 1992.
12. AMSTERDAM, J.D., MAISLIN, G., POTTER, L. et al Reduced rate of recurrent genital herpes infection with lithium carbonate. *Psychopharmacol. Bull.*, v.26, n.3, p.343-7, 1990.
13. HO, R.J., BURKE, R.L., MERIGAN, T.C. Liposome-formulated interleukin-2 as an adjuvant of recombinant HSV glycoprotein gD for the treatment of recurrent genital HSV-2 in guinea-pigs. *Vaccine*, v.10, n.4, p.209-13, 1992.
14. SANTOS, O.L.R. & SILVA M.R. Aplicação do Interferon no tratamento das infecções virais sexualmente transmissíveis. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.*, v.6, n.3: 42-43, 1994.
15. STADLER, R. & RUSZCZAK, Z. Interferons: new additions and indications for use. *Derm. Clinics*, v.11, n.1, p.187-99, 1993.
16. ERON, L.J., TOY, C., SALSITZ, B. et al Therapy of genital herpes with topically applied interferon. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v.31, n.7, p.

1137-9, 1987.
 17. SANTOS, O.L.R. & PEREIRA JR, A.C. Herpesvirus humanos - considerações estruturais e imunopatogênicas. *An. Acad. Nac. Med.*, v.154, n.1, p.27-9, 1994.
 18. WELCH, M.J., RIDGEWAY, P.H., PHILLPOTTS, R.J. Vaccine induced HSV 1 antibodies fail to correlate with protection against HSV 2 in guinea pigs. *Microbiol. Immunol.*, v.1, n.3, p.157-62, 1988.
 19. ASHLEY, R., BENEDETTI, J., COREY, L. Humoral immune response to HSV-1 and HSV-2 viral proteins in patients with primary genital herpes. *J. Med. Virol.*, v.17, p.153-66, 1985.
 20. ERTURK, M., PHILLPOTTS, R.J., WELCH, M.J. et al. Efficacy of HSV-1 ISCOM vaccine in the guinea-pig model of HSV-2 infection. *Vaccine*, v.9, n.10, p. 728-34, 1991.
 21. MYERS, M.G., BERNSTEIN, D.L., HARRISON, C.J. et al. Herpes simplex virus glycoprotein treatment of recurrent genital herpes reduces cervicovaginal virus shedding in guinea pigs. *Antiviral Res.*, v.10, p.83-8, 1988.
 22. PEREIRA JR., A. C. & SANTOS, O.L.R. Herpes simplex genital. In: PASSOS, M.R.C. *Doenças sexualmente transmissíveis*. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Cultura Médica, 1995. cap. 12, p.162-170.

DST Doenças Sexualmente Transmissíveis

VÍDEO PROGRAMA

Prof.: Mauro Romero Leal Passos
 Chefe do Setor de DST, Professor e Coordenador da Pós-Graduação em DST (Especialização e Mestrado) da Universidade Federal Fluminense.

VÍDEO-PROGRAMA 1

Fita nº 1 (120')
 EDUCAÇÃO E SAÚDE
 GONORRÉIA
 URETRITE NÃO GONOCÓCICA

VÍDEO-PROGRAMA 2

Fita nº 2 (120')
 SÍFILIS
 CANCRO MOLE
 LINFOGRANULOMA VENÉREO
 DONOVANOSE
 HERPES GENITAL

VÍDEO-PROGRAMA 3

Fita nº 3 (120')
 PAPILOMA VIROSE GENITAL
 (CONDILOMA ACUMINADO)
 CORRIMENTO VAGINAL
 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

INBRAM - Av. Passos, 101 s/ 808
 Rio de Janeiro - RJ - CEP.: 20051-040

Fax. (021) 263-6770
 (021) 269-0655 / 263-1767 / 233-5098
 233-5098 / 233-6030 / 263-6770

ACEITAMOS TODOS OS CARTÕES DE CRÉDITO