

HERPES SIMPLEX: ATUALIZAÇÃO CLÍNICA, EPIDEMIOLÓGICA E TERAPÊUTICA

HERPES SIMPLEX: CLINICAL UPDATE, EPIDEMIOLOGY AND THERAPEUTICS

Mauro Geller¹, Mendel Suchmacher Neto², Marcia G Ribeiro³, Lisa Oliveira⁴, Erika CO Naliato⁵, Camila Abreu⁶, Regina C Schechtman⁷

RESUMO

Herpes é uma infecção causada por dois vírus da família *Herpesviridae* (herpes simples tipos 1 e 2; HSV-1 e HSV-2), que apresenta curso clínico variável e para o qual atualmente não existe cura. As manifestações da infecção por HSV-1 incluem herpes simples orofacial primário e recorrente, enquanto as do HSV-2 em geral ocorrem na forma de herpes simples genital, embora casos de lesões genitais pelo HSV-1 e orais pelo HSV-2 possam ocorrer. As infecções pelo vírus herpes simples (HSV-1 e HSV-2) representam as doenças sexualmente transmissíveis mais comuns a nível global, alcançando uma soroprevalência de 80% em adultos. Nesta revisão da literatura, abordaremos os aspectos clínicos da infecção pelo HSV, incluindo a epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e tratamento, bem como uma breve descrição da imunogenética da infecção pelo HSV.

Palavras-chave: HSV-1, herpesvírus simples tipo 1, antígeno leucocitário humano (HLA), complexo maior de histocompatibilidade (MHC), DST

ABSTRACT

Herpes is an infection caused by two viruses in the *Herpesviridae* family (herpes simplex types 1 and 2; HSV-1 and HSV-2), which presents a variable clinical course and for which there is currently no cure. The manifestations of HSV-1 infection include primary and recurrent orofacial herpes simplex, while HSV-2 infection usually manifests in the form of genital herpes simplex, although cases of genital lesions from HSV-1 infection and oral lesions from HSV-2 infection can occur. Infections by the herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2) represent one of the most common sexually transmitted diseases globally, reaching a serum prevalence of 80% in adults. In this review of the literature, we discuss the clinical aspects of HSV infection, including epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment, as well as a brief description of the immunogenetics of HSV infection.

Keywords: HSV-1, herpes simplex virus type 1, human leukocyte antigen (HLA), major histocompatibility complex (MHC), STD

INTRODUÇÃO

O herpes simples orofacial (HSO) – tanto em sua forma primária quanto recorrente – é uma infecção de prevalência considerável no mundo. Esta prevalência na população pediátrica, por sua vez, não é menos significativa. Etimologicamente, sabemos que o termo ‘herpes’ provém do grego antigo, que significa ‘rastejar’, ‘arrastar-se’⁽¹⁾.

As lesões do herpes genital e oral são decorrentes de infecção pelo vírus herpes simples. O vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) ou herpesvírus humano 1 (HHV-1), é o agente etiológico principal das lesões vesiculares da região orofacial, enquanto o vírus herpes simples 2 (HSV-2), ou herpesvírus humano 2 (HHV-2) é a cau-

sa principal das lesões na região genital^(2,3). Entretanto, o HSV-1 pode levar a lesões na região genital e, embora mais raro, o HSV-2 pode ser manifestado na região orofacial^(2,4). As infecções pelos vírus herpes simples (HSV-1 e HSV-2) representam as doenças sexualmente transmissíveis mais comuns a nível global, alcançando uma soroprevalência de 80% em adultos, e apresentam um amplo espectro de acometimento clínico^(4,5).

Esperamos, com esta revisão atualizada da literatura, abordando os aspectos clínicos da infecção por HSV-1, incluindo epidemiologia, etiologia, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e tratamentos, bem como uma breve descrição da imunogenética da infecção pelo HSV-1, contribuir para o conhecimento sobre o HSO e seu manejo médico-clínico.

ETIOLOGIA^(1,6-8)

Herpes é uma infecção causada por dois vírus da família *Herpesviridae* (herpes simples tipos 1 e 2), e pode afetar a região da boca, principalmente labial, órgãos genitais e áreas próximas. As formas de manifestação divergem de indivíduo para indivíduo.

A família *Herpesviridae* abrange oito espécies passíveis de infectar seres humanos, que compartilham as seguintes características:

- vírion apresentando um padrão arquitetural similar, composto de quatro partes: (a) núcleo eletrodense, (b) capsídeo icosapentaédrico, (c) tegumento e (d) envelope;
- são capazes de produzir várias espécies de enzimas, capazes de agir sobre o metabolismo dos ácidos nucleicos e proteínas da célula infectada (timidina quinase, DNA polimerase, helicase);
- são capazes de assumir estado de latência infecciosa, e de se reativar periodicamente;
- possuem genoma grande, com mais de 200 genes.

¹ Prof. Titular de Imunologia Clínica do Instituto de Pós-Graduação Carlos Chagas. Prof. titular de Microbiologia e Imunologia – UNIFESO. Prof. e Coordenador do Setor de Facomatoses, Serviço de Genética do IPPMG – UFRJ. Médico do Corpo Clínico do Hospital Albert Einstein – São Paulo. Prof. Colaborador da New York University.

² Prof. da Pós-graduação em Imunologia Clínica do Instituto de Pós-graduação Carlos Chagas. Especialista em Clínica Médica. Especialista em Hematologia Clínica e Hemoterapia.

³ Prof. Adjunta de Genética Clínica do Departamento de Pediatria – UFRJ. Chefe do Serviço de Genética Médica – IPPMG-UFRJ.

⁴ Pesquisadora bolsista do Departamento de Imunologia e Microbiologia da Faculdade de Medicina de Teresópolis – UNIFESO.

⁵ Mestre e Doutora em Medicina (Endocrinologia) – UFRJ. Membro da Endocrine Society. Membro da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Membro da Sociedade Brasileira de Diabetes.

⁶ Farmacêutica, Universidade Federal de Rio de Janeiro – UFRJ. Habilitação em Indústria Farmacêutica – UFRJ. Pós-graduanda em Pesquisa Clínica.

⁷ Prof. da Pós-Graduação em Dermatologia da Santa Casa de Misericórdia RJ. Prof. de Dermatologia da Universidade Gama Filho. PhD em Dermatologia – University of London.

A família dos *Herpesviridae* (ou herpesvírus) apresenta três subfamílias – *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae* e *Alphaherpesvirinae* –, sendo que esta última contém os gêneros *Simplexvirus* e *Varicellovirus*. São características compartilhadas entre as espécies da subfamília *Alphaherpesvirinae*: (a) acometem um amplo espectro de diferentes hospedeiros, (b) têm ciclo reprodutivo curto, (c) apresentam elevada citopatogenicidade e (d) produzem uma primoinfecção aguda seguida por estabelecimento de infecção latente em gânglios sensitivos, com períodos de recidiva.

Seres humanos são os únicos hospedeiros nos quais os *Herpesviridae* se mantêm viáveis sob o aspecto infectivo, por toda a vida do indivíduo.

O gênero *Simplexvirus* é representado por duas espécies, diferenciadas entre si por sua antigenicidade, por uma de suas glicoproteínas de superfície gC (*glycoprotein C*) e pela predileção de topografia anatômica de infecção: HSV-1 e HSV-2.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em 90% dos casos, a inoculação inicial pelos vírus deste gênero (HSV -1) leva a uma infecção assintomática, detectável apenas através da presença de anticorpos. Todavia, se houver sintomatologia, esta é em geral representada por gengivostomatite com adenopatia regional, balanite, ceratoconjuntivite e herpes cutâneo. Mais incomumente, meningoencefalite herpética ou erupção variceliforme de Kaposi. O período de incubação dos vírus do gênero *Simplexvirus* é de 4 a 5 dias^(1,7).

O HSOp (herpes simples orofacial primário) é uma infecção sintomática que ocorre geralmente em crianças pequenas, ainda sem imunidade suficiente contra o HSV-1. Apresenta-se como uma gengivostomatite oral, acompanhada por vesiculações pequenas e de rápida duração, intra e periorais, precedida por sintomas prodrômicos – formigamento, dor e queimação – que ocorrem devido à replicação inicial nas terminações nervosas sensitivas da epiderme e mucosa labial. As vesiculações se ulceram liberando um exsudado amarelado, formando lesões dolorosas localizadas, tipicamente à margem gengival. O quadro pode ser acompanhado de sintomas gerais: febre de 38,3 a 40°C, mal-estar, disfagia e adenopatia^(1,7,9-11).

Na maior parte dos casos o HSOp não ocorre, permanecendo a primoinfecção assintomática e, portanto, subdiagnosticada.

São fatores deflagradores associados: exposição solar, febre, cirurgia, radiação UV, corticoterapia e ansiedade. A condição é autolimitada, perdurando de 7 a 14 dias. Todavia, a eliminação do HSV-1 persiste por até 23 dias. A autoinoculação pode resultar em conjuntivite e ceratite. Este quadro é seguido por infecção latente, que perdura por toda a vida.

O herpes simples orofacial recorrente em geral apresenta perfil clínico mais brando do que o HSOp. Apesar de o HSOr poder afetar qualquer divisão do V par craniano, o local de acometimento mais frequente é a junção mucocutânea dos lábios. Em outras topografias, o HSOr também se manifesta tipicamente em junção mucocutânea orificial (vulva e ânus)^(1,6,7,11,12).

Caracteriza-se clinicamente por pródromos de dor mais acentuada, e sensação de queimação ou formigamento, sintomas que per-

duram por 6 horas. Após esta fase surge um agrupamento edematoso localizado, de três a dez vesículas brilhantes, que contêm o vírus em replicação ativa em terminações sensitivas. Com o subsequente recrutamento local de células inflamatórias, surgem pústulas que em 24 a 48 horas ulceram e formam crostas. Lesões macroscópicas ainda persistem por cerca de 5 dias, seguidas geralmente por involução espontânea e cicatrização completa sem sequelas, em 8 a 10 dias. A formação de vesículas não ocorre subsequentemente à fase prodrômica em todos os casos: em 25% dos pacientes, o HSOr é abortado ainda em estágio prodrômico.

São fatores que influenciam a taxa de recorrência e a eliminação viral assintomática entre os episódios de HSOr: idade, *status* imune, a cepa viral e a carga viral inicial. Na maior parte dos casos, as recorrências ocorrem duas a três vezes ao ano, afetando de 20% a 40% dos adultos (muito embora se tornem menos frequentes em indivíduos acima de 35 anos). Tornam-se três vezes mais comuns se o indivíduo se apresentar febril. Em 20% dos casos, a eliminação viral pode ser assintomática.

Muito embora o HSV-1 geralmente infecte a boca e o gânglio trigêmeo (80 a 90% dos casos), e o HSV-2 os genitais e gânglios sacrais, casos de infecção genital pelo HSV-1 e oral pelo HSV-2 podem ocorrer. Todavia, a frequência de reativação deverá ser menor. Devido a estas menores taxas de reativação e a uma menor eliminação viral, a transmissibilidade do HSV-1 na região genital provavelmente é menor em relação à do herpes genital pelo HSV-2.

Herpes genital e em região pélvica^(1,6,9,10,13)

Nervos sensitivos lombares inferiores e sacrais inervam de forma compartilhada genitália, nádegas, coxas e mucosa perianal. Consequentemente, a reativação do HSV nos gânglios respectivos pode se manifestar como ‘herpes genital’ ou como vesiculação cru-ral, perianal ou em nádegas.

Em geral, o quadro clínico do herpes genital costuma ser menos grave com o HSV-1 do que com o HSV-2. O herpes genital primário aparece como máculas e pápulas, seguidas de vesículas, pústulas e ulceração (eliminação assintomática do vírus ocorre em 12% dos casos). Já o herpes genital recorrente surge com quadros mais brandos, que se resolvem em 2 semanas (três a quatro vesículas penianas ou lesões ulcerosas vulvares). Um terço dos pacientes apresenta mais de seis episódios herpes genital recorrente ao ano, um terço, dois episódios, e o restante raramente apresenta recorrência.

O herpes perianal não significa necessariamente inoculação anal direta, assumindo-se que a infecção acomete, em princípio, os nervos sensitivos do plexo lombossacral. Todavia, é mais comum em homossexuais masculinos passivos.

Herpes intraoral recorrente (HIR)^(1,6,9,10,13)

O HIR apresenta prevalência de 0,5% na população imunocompetente. Está associado aos seguintes fatores, que levariam a um reconhecimento deficitário de peptídeos virais por células T CD8+: (a) deficiência dos isotipos A ou B da fração C4 do complemento (C4A e C4B) e (b) homoziguidade de alguns antígenos do sistema HLA (a diminuição de seu repertório levaria a uma redução da expressão dos antígenos virais).

Apresenta-se como um acúmulo unilateral de vesículas que se rompem, deixando pequenas úlceras dolorosas, bem delimitadas, em mucosas sobrejacentes a tecido ósseo (palato ou gengiva). Resolve-se espontaneamente em 7 a 10 dias.

Ceratite epitelial/fibrose corneana^(1,6,9,10,13)

Possui mecanismo de patogenicidade misto: efeito citopático direto pelo HSV-1 e resposta inflamatória ao vírus.

Herpes digital e de antebraço^(1,6,9,10,13)

Apresentação clínica de neurite dolorosa primária ou recorrente, que acomete tipicamente profissionais de saúde. Nestes casos, o HSV-1 é albergado em gânglios cervicais ou torácicos. O distúrbio permanece por aproximadamente 3 semanas.

IMUNOGENÉTICA DAS INFECÇÕES VIRAIS E DA INFECÇÃO PELO HSV-1^(14,15)

A heterozigiosidade do MHC (*major histocompatibility complex*) pode gerar um arranjo genômico que proporciona uma capacidade de apresentação de peptídeos patógeno-derivados mais ampla, resultando em um repertório mais diversificado de células T citotóxicas ativáveis, fundamentais na resposta imune viral.

Diferenças de suscetibilidade à infecção viral são geneticamente determináveis por produtos do MHC, pois certos alotipos podem apresentar epítomos virais mais eficazmente do que outros. Além disto, alelos de maior frequência e que proporcionam maior adaptabilidade de uma espécie de vírus ao organismo podem caracterizar uma maior suscetibilidade à infecção por esta espécie em uma população. Alguns exemplos de associações entre alotipos de moléculas do MHC e infecções por várias espécies de vírus estão na **Tabela 1**.

Legendre *et al.*, em um estudo populacional, compararam os padrões de resposta imune em 47 indivíduos com lesões herpéticas recorrentes contra 52 controles, todos fenotipados para HLA-A, HLA-B e HLA-DR. Encontraram uma prevalência para o antígeno HLA-A9 na população com lesões herpéticas recorrentes ($p < 0,0005$). Todavia, não foi encontrada diferença no padrão de resposta imune entre os grupos⁽¹⁶⁾.

Vestey *et al.*, em um estudo que objetivou determinar padrões de apresentação antigênica em 12 pacientes com HSO, observaram bloqueio *in vitro* de proliferação linfocitária em resposta ao HSV, quando incubadas com células epidérmicas e mononucleares do sangue periférico apresentadoras de antígeno e anticorpos monoclonais anti-HLA-DP, -DQ e -DR. Concluíram que células epidérmicas (células de Langerhans) e células mononucleares do sangue periférico, expressando coordenadamente produtos de HLA-DP, -DQ e -DR, estão envolvidas na apresentação do antígeno do HSV⁽¹⁷⁾.

Englund *et al.* relataram o caso de uma paciente de 45 anos fenotipada como HLA-Aw 31, que sofria de infecções recorrentes persistentes por HSV-1. De 13 indivíduos fenotipados como HLA-Aw 31 em sua árvore familiar que cobriu três gerações, oito apresentavam formas recorrentes persistentes em sítios incomuns de herpes simples⁽¹⁸⁾.

Epidemiologia do HSV-1

A prevalência de infecção pelo HSV-1 é de 60% a 80% na população mundial, o que pode significar que há um vasto reservatório

Tabela 1 – Associação entre prognóstico clínico de alguns tipos de infecção viral e tipagem HLA (*human leukocyte antigen*)

Doença	Associação HLA	Efeito
HIV-1	Homozigiosidade para HLA-A, -B e -C	Acelera aids
	HLA-B*35	Acelera aids
	HLA-B*57, *27	Retarda aids
	HLA-A*01-B*08-DRB1*03	Acelera aids
	HLA-DRB1*13-DQB*06	Mantém supressão viral
HBV	HLA-DRB1*1302	Clearance viral
	HLA-DQA1*0501-DQB1*0301-DRB1*1102	Persistência viral
	HLA-A*0301	Clearance viral
	HLA-B*08	Persistência viral
	HLA-B*44	Persistência viral
	HLA-DRB1*0101	Clearance viral
	HLA-DRB1*1101-DQB1*0301	Clearance viral
	HLA-DRB1*0401	Clearance viral
HCV	HLA-DRB1*15	Clearance viral
	HLA-DRB1*0701	Persistência viral
	HLA-A*01-B*08-Cw*07-DRB1*0301-DQB*0201	Persistência viral
	HLA-Cw*04, -Cw*04-B*53	Persistência viral
	HLA-A*2301	Persistência viral
	HLA-A*1101	Clearance viral
	HLA-A*03	Clearance viral
	HLA-B*57	Clearance viral
	HLA-B*27	Clearance viral
	HLA-Cw*0102	Clearance viral
HPV	HLA-DRB1*13-DQB1*0603	Proteção
	HLA-DQB1*03	Suscetibilidade
	HLA-B*07-DQB1*0301	Suscetibilidade
	HLA-Cw*0202	Proteção

viral. A tendência atual é a de esta prevalência de HSV-1 superar a de HSV-2. Ela é influenciada pelos seguintes fatores^(1,6,9,11,12,19):

- idade: a prevalência de infecção pelo HSV-1 é de > 40% aos 15 anos de idade, e de 60 a 90% em adultos. Em países desenvolvidos, ela é de 20% aos 5 anos de idade, e de 40 a 60% entre 20 e 40 anos. Em populações não expostas a fatores de risco, esta prevalência tende a se elevar linearmente com a idade, com picos durante a infância e a adolescência;
- etnia: prevalência de 35% em afro-americanos e de 18% em caucasianos americanos, aos 5 anos de idade;
- localização geográfica: nos EUA, 90% da população são carreadores do vírus. No Brasil, constam os seguintes dados epidemiológicos:
 - soroprevalência por faixa etária (homens e mulheres):
 - 1 a 4: 36%
 - 5 a 9: 52,4%
 - 10 a 14: 68,1%
 - 15 a 19: 83,3%
 - 20 a 29: 83,6%
 - 30 a 35: 95,2%
 - 35 a 44: 96%
 - > 45: 94,6%

- prevalência de positividade para HSV-1, por idade:
 - 2 anos: 25%
 - 7 anos: 50%
 - 15 anos: 75%
- razão das chances para infecção por HSV-1, após ajuste por idade: 0,47.
- *status* socioeconômico: em regiões menos industrializadas (Estônia, Índia, Marrocos, Sri Lanka), a taxa de soropositividade ao HSV-1 é mais elevada, ocorrendo precocemente na infância.

DIAGNÓSTICO

Swab com estudo citológico (método de Tzanck), técnica citológica que consiste no raspado da base da lesão vesiculosa da pele e coloração pela HE, para pesquisa de células gigantes multinucleadas com corpos de inclusão (vírions). Trata-se de um método com baixa especificidade, pois não distingue o HSV de outras espécies de herpesvírus. Reservado para casos atípicos e em pacientes imunocomprometidos^(7,10,20,21).

Cultura viral, o material é coletado com um *swab* a partir de raspado de vesículas dérmicas e semeado em meio de cultura, preferencialmente humano (fibroblastos pulmonares embrionários). As alterações citopáticas são visualizáveis com 24 a 48 horas de incubação, através de microscopia de fase. Este exame é mais sensível para o HSV, em relação à cultura de células para outras espécies [VZV (*varicella zoster virus*), CMV (citomegalovírus)], e proporciona tipagem da cepa^(1,7,22).

Sorologia, técnica especialmente indicada quando houver queixas de desconforto genital ou labial recorrente, porém sem presença de lesões. Informa principalmente acerca de exposição anterior⁽¹⁰⁾.

PCR, trata-se de uma técnica molecular baseada no conhecimento prévio de uma sequência de DNA de até 1 kb, característica da espécie que se deseja detectar, e no uso de um oligonucleotídeo artificial complementar a esta sequência, denominado *primer* (iniciador). O *primer* deverá se parear com o segmento correspondente de uma das hastes do DNA estudado – se o mesmo efetivamente existir na amostra –, possibilitando a sua detecção^(1,22,23).

Em um aparelho denominado termociclador, misturam-se o DNA da amostra em estudo, um excesso molar de *primers* medindo de 188 a 330 bp, nucleotídeos [dNTP (*deoxyNucleotide Tri-Phosphate*), e uma enzima chamada Taq (*Thermus aquaticus*)-polimerase. A elevação da temperatura causa desnaturação do DNA da amostra em estudo e o pareamento dos *primers* às suas extremidades. A temperatura é diminuída, e a Taq-polimerase inicia a integração dos nucleotídeos às hastes, ressintetizando a dupla-haste. Após o primeiro ciclo, haverá então duas duplas-hastes completas de DNA derivadas de uma única dupla-haste. No segundo ciclo o processo é repetido, com ampliação cada vez maior das duplas-hastes sintetizadas, como uma reação em cadeia. Ao final de no mínimo 20 ciclos, haverá bilhões de cópias da dupla-haste original, que poderão ser visualizadas por hibridização em micropoços, seguida de reação colorimétrica, ou por eletroforese e reação com brometo de etídio.

Esta técnica também é factível em líquido, para diagnóstico de infecções cerebrais pelo HSV.

Histopatologia^(1,6,14,24-27)

Alterações histopatológicas gerais são uma infiltração inicial por mononucleares (representados por células CD4+) e formação de células gigantes multinucleadas. As primeiras células a se infiltrarem são células NK, APCs e células CD4+, seguidas 2 dias após por células CD8+.

Alterações citopatológicas devidas à infecção pelo HSV – primárias ou recorrentes – são aquelas características de morte celular mediada por vírus, associadas à resposta inflamatória:

- condensação cromatínica seguida de degeneração nuclear;
- solução de continuidade de membranas citoplasmáticas;
- degeneração vesicular queratinocítica;
- perda das proteínas de ligação matricial sobre a superfície celular, com despregamento celular de tecido circunjacente;
- desestabilização citoesquelética;
- diminuição de síntese macromolecular;
- inclusões virais eosinofílicas.

Coloração direta por anticorpo fluorescente, técnica reservada para casos atípicos e pacientes imunocomprometidos.

TRATAMENTO

Cuidados locais⁽⁶⁾

Produtos de venda livre, gelo, álcool ou éter são utilizados como terapia paliativa local. Devem ser aplicados com cotonetes, para evitar a autocontaminação ou a contaminação do cuidador.

Farmacologia dos antivirais indicados no herpes simples orofacial^(6,7,20,28-30)

Valaciclovir, aciclovir e famciclovir são classificados como antivirais análogos sintéticos dos nucleosídeos purínicos (guanosina), tendo mecanismo de ação semelhante: após penetração celular, os antivirais são sequencialmente fosforilados pela timidina-quinase viral e por mais duas quinases até a sua forma nucleotídica trifosfato [GTP (*guanosine triphosphate*)]. A GTP medicamentosa irá competir com o nucleotídeo natural pela DNA polimerase viral. Entretanto, por não possuir o grupamento hidroxila da GTP natural, a GTP medicamentosa não poderá ser polimerizada, sendo assim interrompida a síntese do DNA viral.

Os antivirais no HSO são indicados principalmente em indivíduos que experimentam surtos frequentes e em pacientes imunocomprometidos. Se levar em consideração a extensão de replicação viral nos primeiros 2 dias de recorrência, conclui-se que a intervenção precoce é essencial, pelo menos em adultos.

Todos têm perfil de segurança semelhante, como descrito a seguir.

Aciclovir^(1,10,29-35)

Específico para infecção pelas espécies do gênero *Simplexvirus*, sendo padrão comparativo em termos de eficácia e segurança. Seus parâmetros farmacocinéticos e antimicrobianos são:

- biodisponibilidade: 20%;
- meia-vida intracelular: 1 hora (considerada como curta, o que justifica o menor intervalo posológico);
- MIC (*minimal inhibitory concentration*): 1 a 3 mg/L *in vivo* (aciclovir oral atinge 1,5 mg/L de plasma).

São efeitos do aciclovir: (a) diminuição da eliminação viral, (b) aceleração da resolução e antecipação da cicatrização das lesões e (c) interrupção do surgimento de lesões novas. Resistência antimicrobiana se expressa através da geração de cepas mutantes deficientes em timidina-quinase, ou geradoras de timidina-quinase incompetente em fosforilar o aciclovir.

Toxicidade: náuseas, diarreia, cefaleia e erupções cutâneas. Aciclovir parenteral está associado a agitação, alucinações e desorientação. A disfunção renal associada a esta via de administração é prevenível com hidratação adequada e com a adoção de uma taxa de infusão mais lenta.

Interações medicamentosas:

- meperidina: aciclovir eleva seus níveis séricos;
- micofenolato: aciclovir eleva seus níveis séricos;
- fenitoína: aciclovir reduz seus níveis séricos.

Valaciclovir^(6,9,20,22,28-31,36)

Pró-droga do aciclovir, convertida a esta segunda através da metabolização por hidroxilases intestinais e hepáticas. Eficaz na redução da duração de um surto. São parâmetros comparativos com o aciclovir:

- biodisponibilidade: 65% (três a cinco vezes superior);
- níveis séricos: quatro vezes superiores, em termos equimolares;
- menor frequência posológica (uma vez ao dia).

Toxicidade: diarreia, dor abdominal e cefaleia.

Famciclovir^(1,6,20,28-32,34,36,37)

Pró-droga do penciclovir, convertida a esta segunda na parede intestinal e no fígado. Mais bem absorvido e de melhor biodisponibilidade em relação ao penciclovir. São parâmetros comparativos com o aciclovir:

- o penciclovir atinge concentração intracelular 30 vezes superior, tem meia-vida intracelular 11 a 15 vezes mais longa e obtém maior estabilidade intracelular (tudo isto permite um intervalo posológico mais longo);
- biodisponibilidade superior (77%);
- menor frequência posológica.

Toxicidade: cefaleia, diarreia e náuseas.

Foscarnet e cidofovir⁽⁶⁾

Para administração IV (intravenosa). Por serem altamente nefrotóxicos, são reservados para infecções mucocutâneas aciclovir-resistentes, em indivíduos imunocomprometidos.

Tratamento medicamentoso

Infecções de mucosa oral pelo HSV podem ser tratadas com aciclovir tópico, oral ou intravenoso. O tratamento deveria ser iniciado ainda na fase prodrômica da doença, pois a janela terapêutica é estreita.

Herpes simples orofacial primário e recorrente^(2,3,5,6,8,30,31)

Medicamentos tópicos

O benefício com o tratamento tópico com aciclovir na cicatrização no herpes facial é modesto, por limitações de biodisponibilidade da substância no nervo e gânglio trigêmeos. Traduz-se,

basicamente, como diminuição da eliminação viral local. Pode ser mais eficaz no HSOP:

- aciclovir: um esquema factível para adultos e crianças é aciclovir creme 5% cinco vezes ao dia por 4 dias, iniciado imediatamente após o diagnóstico (inclusive em lesões recorrentes);
- penciclovir: penciclovir 1% creme de 2 em 2 horas quando em vigília, por 4 dias, proporciona redução de 1 dia na duração da cicatrização, dor e eliminação viral em adultos;
- idoxuridina: reduz a dor e acelera a resolução do HSO;
- doconazol: interfere na ligação do HSV ao epitélio oral;
- cidofovir.

Medicamentos administrados por via oral

Aciclovir: o seguinte esquema abrevia a duração de todas as manifestações clínicas em cerca de 50% dos casos: 15 a 20 mg/kg para crianças (ou 200 mg acima de 12 anos) via oral, cinco vezes ao dia por 7 dias, apenas durante o dia, iniciado nos 3 primeiros dias de início dos sintomas. O tratamento supressivo com aciclovir (400 mg duas vezes ao dia ou 200 mg três vezes ao dia) com duração empírica é útil na prevenção do HSO. Todavia, deve ser descontinuado ao longo de um período não inferior a 6 meses. O tratamento precoce de HSO é de benefício questionável em crianças pois, muito embora o aciclovir reduza o tempo para a perda de crostas, ele não alteraria o tempo de vigência da dor ou para a cicatrização completa. Alguns autores defendem que o tratamento de infecções agudas pelo HSV com aciclovir não diminuiria a frequência de surgimento desta forma clínica de HSO.

Valaciclovir: o esquema de 2 g duas vezes ao dia por 1 dia reduz a duração das erupções em 1,3 dia.

Famciclovir: o esquema de 250 mg, três vezes ao dia por 5 dias diminui o tamanho e a duração das lesões.

Medicamentos administrados por via parenteral

Aciclovir intravenoso: HSOP com toxemia importante pode ser tratado com os seguintes esquemas (todos a cada 8 horas por 7 dias): (1) pacientes imunodeprimidos e < 12 anos 10 mg/kg e (2) pacientes > 12 anos e adultos 5 mg/kg. Resistência, clinicamente definida como ausência de resposta após 10 dias de tratamento, ocorre caracteristicamente em imunodeprimidos.

Foscarnet IV: a dose recomendada para pacientes imunocomprometidos no tratamento de infecções mucocutâneas pelo HSV-1 é de 40 mg/kg a cada 8 ou 12 horas, infundida durante no mínimo 1 h, por 2 a 3 semanas ou até a cura clínica. É recomendável hidratação abundante para proteção renal. Ajuste de dose pode ser necessário para nefroproteção, mesmo em indivíduos com níveis séricos de creatinina na faixa normal.

Cidofovir IV: dados limitados sugerem que 5 mg/kg uma vez por semana pode ser uma posologia eficaz no tratamento de infecção mucocutânea por HSV-1 resistente ao aciclovir.

Herpes genital e em região pélvica^(1,10,35)

Aciclovir oral abrevia a duração da eliminação viral e o tempo para cicatrização, se iniciado até 24 horas após o surgimento do quadro clínico. Todavia, o tempo para um episódio recorrente não é afetado. Eliminação viral assintomática pode ocorrer, mesmo sob vigência de supressão eficaz com o medicamento. Apesar de a via

intravenosa ser a mais eficaz no herpes genital primário, a via oral é preferida no tratamento com o aciclovir. Esquemas propostos com aciclovir são: (1) 200 mg via oral a cada 4 horas por 10 dias (episódios iniciais) e (2) 400 mg via oral três vezes ao dia por 7 a 10 dias.

Aciclovir 5% unguento tópico administrado quatro a seis vezes ao dia pode reduzir a eliminação viral, dor local e tempo para cicatrização em herpes genital primário. Valaciclovir é tão eficaz quanto o aciclovir, tanto em infecções primárias quanto secundárias, com a vantagem da posologia em duas dosagens ao dia. Famciclovir apresenta benefícios semelhantes.

Ceratite epitelial e ceratite estromal^(10,35)

Aciclovir unguento 3% cinco vezes ao dia por 7 a 10 dias pode ser usado como tratamento. Aciclovir 400 mg duas vezes ao dia é eficaz na redução da taxa de recorrências.

Paralisia facial herpética^(10,39)

Prednisona 30 mg via oral duas vezes ao dia por 5 dias, seguida de 5 mg duas vezes ao dia durante 10 dias, associadamente a aciclovir 400 mg via oral cinco vezes ao dia por 10 dias (relatos de melhor desfecho funcional), ou valaciclovir 100 mg via oral duas vezes ao dia por 7 dias.

Herpes digital e de antebraço⁽¹⁰⁾

Aciclovir. Muito embora não tenhamos encontrado um esquema posológico especificamente recomendado para o herpes digital e de antebraço, pode-se adotar empiricamente os esquemas para HSO e HSO de descritos anteriormente para administração por via oral.

Eczema herpético⁽¹⁰⁾

Crianças: aciclovir 250 a 500 mg/m² de superfície corporal a cada 8 horas.

Eritema polimorfo e síndrome de Stevens-Johnson⁽¹⁰⁾

Aciclovir 60 mg duas vezes ao dia por 6 meses é eficaz em prevenir surtos, podendo levar à remissão total.

Encefalite esporádica⁽¹⁾

Aciclovir intravenoso reduz a taxa de óbitos de 70% para 19%, sendo que 38% dos pacientes recuperam as funções neurológicas normais.

Meningoencefalite herpética⁽³⁵⁾

Aciclovir (infundido ao longo de 1 hora):

- 3 a 12 anos: 20 mg/kg IV a cada 8 horas por 10 dias;
- > 12 anos e adultos: 10 mg/kg IV a cada 8 horas por 10 dias.

Resultados de estudos clínicos randomizados

Segundo revisão sistemática com estudos clínicos randomizados realizada por Warrall, são os seguintes os dados disponíveis acerca da eficácia de modalidades terapêuticas para o HSO⁽⁴⁰⁾:

Herpes simples orofacial primário – aciclovir oral

Um pequeno estudo em crianças demonstrou que aciclovir oral reduziu o período médio de duração da dor, comparadamente ao

placebo. Outro pequeno estudo em crianças demonstrou que aciclovir oral reduziu o tempo médio para cicatrização, comparadamente ao placebo.

Prevenção de herpes simples orofacial recorrente

- Antivirais administrados por via oral: seis estudos encontraram evidência limitada de que antivirais administrados por via oral pudessem reduzir a gravidade dos ataques, comparadamente ao placebo.
- Filtros solares: dois pequenos estudos cruzados encontraram evidência limitada de que filtros solares pudessem reduzir a frequência do HSO, comparadamente ao placebo.
- Agentes antivirais tópicos: não foram encontrados estudos.

Tratamento de herpes simples orofacial recorrente

- Aciclovir e valaciclovir orais: quatro estudos não encontraram evidência de que estas drogas administradas por via oral pudessem reduzir a duração do sintoma de dor, comparadamente ao placebo. Dois grandes estudos não encontraram diferença significativa entre esquemas de 1 dia e de 2 dias com valaciclovir, e descreveram que uma maior proporção de pessoas experimentou dor de cabeça em relação ao placebo.
- Agentes anestésicos tópicos: um pequeno estudo encontrou evidência limitada de que tetracaína tópica pudesse reduzir o tempo médio para perda da crosta, ou de que fosse capaz de aumentar a proporção de pessoas que subjetivamente considerassem o tratamento como eficaz, em comparação com o placebo.
- Agentes antivirais tópicos: oito estudos descreveram que aciclovir e penciclovir reduziram discretamente o tempo para cicatrização, comparadamente ao placebo. Quatro estudos não encontraram diferença significativa entre aciclovir e placebo, no parâmetro de duração do distúrbio. Um estudo demonstrou que o penciclovir foi capaz de reduzir a duração da dor, comparadamente ao placebo.

Profilaxia secundária⁽¹¹⁾

São indicações de profilaxia secundária em curto prazo, para adultos: (a) HSO de recorrência mensal, (b) presença de sintomas prodrômicos e (c) HSO complicado com eritema polimorfo.

Aciclovir 400 mg a 1.000 mg via oral ao dia.

A profilaxia medicamentosa é raramente indicada em crianças.

CONCLUSÃO

A infecção por HSV-1 é bastante comum, afetando indivíduos de todas as idades e etnias. Felizmente existe um crescente corpo de conhecimento que tem permitido uma maior compreensão dos mecanismos subjacentes da doença e que contribui para a disponibilidade de uma maior variedade de opções terapêuticas. As medidas profiláticas podem auxiliar na minimização da frequência e severidade dos surtos, e medicamentos tópicos, orais e parenterais oferecem benefícios para pacientes que sofrem surtos frequentes e para aqueles imunocomprometidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001;357(9267):1513-8.
2. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. *N Engl J Med*. 1986;314:686.
3. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital Herpes. *Lancet*. 2007;370:2127.
4. Engelberg R, Carrell D, Krantz E et al. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis*. 2003;30:174.
5. Johnson RE, Nahmias AJ, Magder LS et al. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *N Engl J Med*. 1989;321:7.
6. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex labialis. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(6):625-30.
7. Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara-Koogan; 2004.
8. Sievers E, Neumann J, Raftery M, SchOnrich G, Eis-Hübinger AM, Koch N. Glycoprotein B from strain 17 of herpes simplex virus type 1 contains an invariant chain homologous sequence that binds to MHC class II molecules. *Immunology*. 2002;107(1):129-35.
9. Cunningham AL, Diefenbach RJ, Miranda-Sakesena M et al. The cycle of human herpes simplex virus infection: virus transport and immune control. *J Infect Dis*. 2006;194(Suppl. 1):S11-8.
10. Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection. *J Infect Dis*. 2002;186(Suppl. 1):S71-7.
11. Bentley JM, Barankin B, Guenther LC. A review of common pediatric lip lesions: herpes simplex/recurrent herpes labialis, impetigo, mucocoeles, and hemangiomas. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42(6):475-82.
12. Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis*. 2002;186(Suppl. 1):S3-28.
13. Seppänen M, Lokki ML, Timonen T et al. C4 deficiency and HLA homozygosity in patients with frequent intraoral herpes simplex virus type 1 infections. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1604-7.
14. Martin MP, Carrington M. Immunogenetics of viral infections. *Current Opinion in Immunology*. 2005;7:510-6.
15. Neumann J, Eis-Hübinger AM, Koch N. Herpes simplex virus type 1 targets the MHC class II processing pathway for immune evasion. *J Immunol*. 2003;171(6):3075-83.
16. Legendre C, Russell AS, Jeannot M. HLA antigens in patients with recrudescing herpes simplex infections. *Tissue Antigens*. 1982;19(1):85-9.
17. Vestey JP, Norval M, Howie SE, Maingay JP, Neill W. Antigen presentation in patients with recrudescing orofacial herpes simplex virus infections. *Br J Dermatol*. 1990;122(1):33-42.
18. England JF, Tait B. HLA and herpes simplex. *Med J Aust*. 1977;1(13):464.
19. Cowan FM, French RS, Mayaud P et al. Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. *Sex Transm Infect*. 2003;79(4):286-90.
20. TJ. Varicella zoster viral disease. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(10):983-98.
21. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clinical Microbiology Reviews*. 1996;9(3):361-81.
22. Stover BH, Bratcher DF. Varicella-zoster virus: infection, control, and prevention. *Am J Infect Control*. 1998;26(3):369-81.
23. Abbas AK, Lichtman AW. *Imunologia Celular e Molecular*. Tradução da 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2003.
24. Foscarnet. *Drugdex*. Micromedex. 2004-2005.
25. Aubert M, Blaho JA. The herpes simplex virus type 1 regulatory protein ICP27 is required for the prevention of apoptosis in infected human cells. *J Virol*. 1999;73(4):2803-13.
26. McKenna DB, Neill WA, Norval M. Herpes simplex virus-specific immune responses in subjects with frequent and infrequent orofacial recrudescences. *Br J Dermatol*. 2001;144(3):459-64.
27. Vestey JP, Norval M, Howie SE et al. Antigen presentation in patients with recrudescing orofacial herpes simplex virus infections. *Br J Dermatol*. 1990;122(1):33-42.
28. Lilie HM, Wassilew SW. The role of antivirals in the management of neuropathic pain in the older patient with herpes zoster. *Drugs Aging*. 2003;20(8):561-70.
29. Nikkels AF, Piérard GE. Oral antivirals revisited in the treatment of herpes zoster. What do they accomplish? *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(9):591-8.
30. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2003;347(5):340-6.
31. Recommendations from the International Herpes Management Forum. Improving the management of varicella, herpes zoster and zoster-associated pain. November 2002.
32. Carrasco DA, Stralen MV, Trying SK. Treatment of varicella-zoster virus and postherpetic neuralgia. *Dermatologic Therapy*. 2000;13(3):258-68.
33. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a single episode of herpes zoster: prospective study with long term follow-up. *Brit Med J*. 2000;321:1-4.
34. Goodman & Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2001. p. 1315-1318.
35. Micromedex (Drugdex). Acyclovir. 2004.
36. Johnson RW. Herpes zoster in the immunocompetent patient: management of post-herpetic neuralgia. *Herpes*, 2003;10(2):38-45.
37. Johnson RW, Whitton TL. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(3):551-9.
38. Cidofovir. *Drugdex*. Micromedex. 2004-2005.
39. Bell's palsy. *Diseasedex*. Micromedex. 2004-2005.
40. Worrall G. Herpes labialis. *Clin Evid*. 2005;(14):2050-7.

Endereço para correspondência:

MAURO GELLER

Av. Ataulfo de Paiva, 135 – Gr. 1103/1104 – Leblon

22440-901-Rio de Janeiro – RJ – Brasil

Tel: (21)3875-6660 – Fax: (21) 2259-3395

E-mail: mgeller@infolink.com.br

Recebido em: 17.08.2012

Aprovado em: 21.12.2012