

Herpes Simples: revisão da literatura

Herpes simplex: a review of literature

Taís Weber Furlanetto de Azambuja*

Francesca Bercini

Tania Weber Furlanetto

RESUMO

O objetivo deste artigo foi descrever a infecção causada por herpes simples através de revisão da literatura mostrando os aspectos clínicos, diagnósticos, prevenção e tratamento. A prevalência desta infecção é muito alta, especialmente do HSV tipo-1. A infecção pelo HSV é doença branda e auto-limitada, mas em pacientes imunodeprimidos, crianças com primeira infecção e em pacientes com infecção no Sistema Nervoso Central ou com infecção neonatal pode ser extremamente séria. Medidas especiais devem ser consideradas na prevenção ou tratamento destas situações.

PALAVRAS-CHAVE

Herpes simples. Doença Infeciosa. Infecção viral.

INTRODUÇÃO

O vírus do herpes simples é um vírus DNA, da família herpes viridae, do qual os seres humanos são os reservatórios naturais. Existem dois tipos de HSV, estruturalmente semelhantes, mas antígenicamente diferentes: o tipo 1 (HSV-1) dissemina-se predominantemente através da saliva infectada ou de lesões periorais ativas e o tipo 2 (HSV-2) que envolve preferencialmente as regiões genitais. O conhecimento das manifestações clínicas é importante para um diagnóstico presuntivo e medidas profiláticas podem prevenir sua disseminação.

REVISÃO DA LITERATURA

A infecção determinada pelo herpes simples (HSV) ou *herpes vírus hominis* é uma doença infecciosa aguda, considerada a virose humana mais comum, exceto as infecções respiratórias virais (SHAFFER; HINE; LEVY, 1987; BRASIL, 1996).

Embora o tipo 1 afete geralmente a face, lábios, boca, olhos e pele da parte superior do corpo e o tipo 2 acometa mais frequentemente os órgãos genitais e a pele da parte inferior do corpo, atualmente, sabe-se que tanto o tipo 1 como o tipo 2 podem provocar infecções em ambas as localizações (SHAFFER; HINE; LEVY, 1987; WALDRON, 1988; BRUSOVA; IAKOVLEVA, 2002). No entanto, somente uma pequena porcentagem de infecções bucofaciais é causada pelo HSV-2 pelo contato orogenital (REGEZZI; SCIUBBA, 1991).

A infecção por HSV é considerada doença de distribuição universal, pois 50% a 90% dos adultos têm anticorpos circulantes contra o HSV tipo 1 e 20% a 30% contra o tipo 2 (SHAFFER; HINE; LEVY, 1987; REGEZZI; SCIUBBA, 1991; BRASIL, 1996).

O HSV determina quadros de intensidade variável, dependendo do estado imunológico do hospedeiro. A primo infecção herpética pode ser subclínica e passar despercebida e o indivíduo torna-se portador do vírus sem apresentar sintomas. Em outros indivíduos a infecção pode ser grave e prolongada perdurando por algumas semanas. Quando sintomático, geralmente o primeiro ataque se caracteriza pelo desenvolvimento de febre, irritabilidade, artralgia, mal-estar, cefaléia e linfadenopatia cervical. Em poucos dias iniciam-se as manifestações bucais ou gengivoestomatite herpética primária, com pequenas lesões vesiculares amareladas que, ao coalescer, formam grandes ulcerações causando edema, dor e dificuldade de alimentação. Em geral esse quadro grave ocorre em crianças após os seis meses de vida, devido à manutenção de anticorpos maternos (SHAFFER; HINE; LEVY, 1987; REGEZZI; SCIUBBA, 1991).

Não há consenso quanto ao tempo total de duração do quadro clínico da gengivoestomatite herpética, conforme os autores consultados, varia de sete a vinte dias: uma a duas semanas (SHAFFER; HINE; LEVY, 1987), uma semana a dez dias (REGEZZI; SCIUBBA, 1991; BRA-

SIL, 1996), seis a dezesseis dias (TOMASI, 1989) e doze a vinte dias (LANGLAIS; MILLER, 2002).

Segundo Waldron (1988) no adulto a infecção primária pode se manifestar como faringoamigdalites e os sintomas iniciais são dor de garganta, febre, mal-estar e cefaléia. Após a infecção primária o vírus fica em estado de latência em gânglios de nervos cranianos ou da medula. O HSV recidivante ocorre pela migração do vírus através do nervo periférico até a pele ou mucosa (SHAFFER; HINE; LEVY, 1987; BRASIL, 1996; TOMASI, 1989).

A reativação pode seguir-se à exposição ao sol e ao frio, a traumatismos e à tensão que se traduzem em colapso da imunovigilância focal ou a uma alteração nos mediadores inflamatórios locais que permitem a replicação do vírus. Estas recorrências podem acontecer uma vez ao ano ou uma vez ao mês (REGEZZI; SCIUBBA, 1991).

Nas infecções recorrentes o pródrômo é caracterizado pelo formigamento ou ardência, tensão, tumefação ou pequena sensibilidade nos lábios ou na região onde aparecerão as lesões. Conforme Tomasi (1989), a sensação de prurido aparece entre 12 a 24 horas antes do aparecimento das vesículas. As lesões intrabucais são extremamente raras, podendo localizar-se no palato, gengiva e crista alveolar.

As lesões são caracterizadas por pequenas vesículas (1mm ou menos de diâmetro), agrupadas que podem romper deixando pequena ulceração vermelha

* Especialista em CTBMF pela UFRGS. Mestre em Educação pela PUC/RS. Professora Adjunta das Disciplinas de Anestesiologia e Exodontia e Exodontia II da FO-UFRGS.

** Mestre em CTBMF pela PUC/RS. Professora Adjunta das Disciplinas de Anestesiologia e Exodontia e Exodontia II da FO-UFRGS.

*** Doutora em Medicina. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRGS.

com ligeiro halo eritematoso que tem duração de sete a quatorze dias sem deixar cicatrizes (SHAFFER; LEVY; HINE, 1987; TOMASI, 1989; REGEZZI; SCIUBBA, 1991; BRASIL, 1996).

A contaminação se faz pelo contato íntimo com indivíduo transmissor do vírus, a partir da superfície mucosa ou de lesão infectante. O período de incubação após a exposição ao vírus varia de alguns dias a duas semanas (REGEZZI; SCIUBBA, 1991).

Resumindo, nós vimos que na gengivoestomatite herpética primária pode haver quadro clínico com lesões vesículo-erosivas e subfebril até quadros graves com febre alta, adenopatias e comprometimento do estado geral. No HSV recidivante as lesões características são vesículas agrupadas com base eritematosa que se tornam pústulas e ulceram.

O HSV pode se manifestar também como herpes genital, conjuntivite herpética, panarício herpético. O herpes genital é causado, em geral, pelo HSV tipo 2 e caracterizado por vesículas agrupadas dolorosas na região do pênis, vulva ou ânus associadas com cefaléia, febre e linfadenopatia. A primoinfecção surge cinco a dez dias após contato íntimo com indivíduo portador e a recidiva é freqüente. Na ceratoconjuntivite herpética, a primo-infecção envolve a conjuntiva e córnea e as recidivas podem causar cegueira, determinado por ulcerações profundas. O panarício herpético se constitui em infecção herpética recidivante atingindo os dedos das mãos e dos pés, podendo ocorrer em dentistas e outros profissionais da área da saúde que tiveram contato com pessoas infectadas, e pela intensidade dos sintomas e duração entre quatro a seis semanas, pode ser extremamente debilitante. Na primoinfecção, o quadro inicial é de vesículas que coalescem, podendo formar uma única bolha, com adenopatia e eventualmente febre (WALDRON, 1988).

Segundo Goldstein et al. (1996), como complicações da infecção pelo HSV podemos encontrar: piodermite, eczema herpético, infecção neonatal. Após a cura da primoinfecção, ocorrem recidivas locais e, também, acometimento neurológico, que é comum, uma vez que o herpes simples é um vírus neurotrópico. As infecções do sistema nervoso central são: meningite, encefalite, radiculopatia, mielite transversa.

Para Shafer, Hine e Levy (1987), o diagnóstico diferencial é muito importante uma vez que inúmeras doenças podem apresentar semelhanças com a infecção do herpes simples. Entre elas o

herpes zoster, impetigo, eritema multiforme e doenças relacionadas, varíola, pênfigo, epidermólise bolhosa, alergia alimentar e medicamentosa e queimaduras por medicamentos e substâncias químicas.

Goldstein e Odom, (1996) recomendam que o diagnóstico laboratorial pode ser feito através de cultura viral, testes de imuno fluorescência, método de esfregação de Tzanck (60%-70% de sensibilidade) e PCR (reação da cadeia de polimerase).

TRATAMENTO

O tratamento é utilizado para controle da doença atual e para prevenir recorrências. Segundo Waldron (1988), para minorar o desconforto relacionado às lesões, podem ser utilizadas medidas locais, como banhos de assento, analgésicos e anestésicos locais. A utilização de cloridrato de diclonina a 0,5% ou 1% como enxaguatório tópico diminuiu significativamente, mas de modo temporário, o desconforto mucoso. O uso de lidocaína viscosa deve ser evitado em pacientes pediátricos devido a relatos de convulsões induzidas pela lidocaína em crianças. Os medicamentos antiinflamatórios não-esteróides, tais como ibuprofeno, também auxiliam no alívio do desconforto.

Segundo Goldstein e Odom (1996), o aciclovir é um inibidor potente, específico e tolerável da polimerase do DNA viral e foi um grande avanço no tratamento dessas infecções. Posteriormente foram sintetizadas duas pró-drogas do aciclovir, valaciclovir e famciclovir, e um análogo, penciclovir. Essas drogas são a primeira escolha para o tratamento das infecções pelo vírus do herpes simples. O tratamento pode ser oral, endovenoso ou tópico. Deve ser iniciado até cinco dias após o início do surto e ser mantido até que não surjam mais lesões novas. Na primo-infecção o tratamento sistêmico é mais efetivo. Os regimes recomendados são aciclovir 200 mg cinco vezes por dia, famciclovir 250mg três vezes por dia e valaciclovir 500 mg duas vezes por dia. A suspensão de aciclovir é disponível e pode ser usada através da técnica de bochechar e deglutir. Tal fórmula fornece melhora imediata para a área infectada e ocorre absorção sistêmica.

Segundo McKeough e Spruance (2001), nas infecções primárias, o aciclovir, o valaciclovir e o penciclovir diminuem a duração dos sintomas, apresentando os dois últimos mais comodidade posológica em relação ao aciclovir, sendo estas então as drogas de escolha.

Vários estudos foram realizados para

determinar a eficácia de antivirais tópicos, nas infecções por HSV. Entre os cremes antivirais mais utilizados tem-se o aciclovir e o penciclovir. O estudo comparativo da ação tópica desses dois cremes realizado por Feminiano, Gombos e Scully (2001) sugere que o penciclovir seja efetivo e superior ao aciclovir. Os resultados encontrados por Lin et al. (2002) comparando a efetividade do penciclovir creme a 0,1% com o aciclovir creme a 3%, no tratamento da infecção por herpes simples facial e labial foram que, no tratamento local, o aciclovir apresentou maior eficácia em lesões mucocutâneas. A pomada de aciclovir a 5%, aplicada cinco vezes ao dia, no início dos sintomas, parece reduzir ligeiramente a duração do herpes simples labial.

Estudos realizados por McKeough e Spruance (2001), compararam a eficácia do penciclovir creme, aciclovir creme e n-doconazol creme em HSV-1 mucocutânea e concluíram que o penciclovir creme foi mais efetivo que aciclovir creme e, este foi melhor ou equivalente ao aciclovir unguento, que foi melhor que n-doconazol creme.

Segundo Waldron (1988), aciclovir creme em polietileno glicol apresenta benefício limitado em pacientes imunocompetentes.

A administração de aciclovir endovenoso é recomendado nos casos em que a infecção compromete a vida do paciente ou quando não há a possibilidade do uso oral, o que ocorre mais comumente em imunodeprimidos. Preconizada na dosagem de 5mg por kg a cada 8 horas por cinco a sete dias com atenção para o fato de o aciclovir poder cristalizar-se nos túbulos renais quando a administração é muito rápida ou causando desidratação facilmente (WHITLEY, 1996).

PREVENÇÃO

Segundo Wald et al. (2001), a prevenção pode ser realizada através do uso de barreiras de proteção como luvas e máscaras para os profissionais da saúde, uso de preservativos, quando um dos parceiros apresentar lesão ativa.

O herpes neonatal pode ser extremamente grave, sendo assim, as estratégias de prevenção devem ser enfatizadas na gravidez. Incluem uso de preservativos, quando somente o homem é infectado, uso de medicamentos e, quando há lesões ativas na mãe, parto com cesariana para o nascimento do bebê. Conforme Braig et al. (2001) e Watts et al. (2003), aciclovir por via oral é útil, no último trimestre de gravidez, reduzindo a necessidade de ce-

sariana.

As estratégias de prevenção incluem terapia de suporte, tratamentos antivirais episódicos e tratamento supressivo. Os tratamentos antivirais episódicos provavelmente serão mais eficazes, quando administrados na fase inicial do episódio. Conforme Nilsen et al. (1982); Spruance et al. (1996); Sacks et al. (1996) e Mertz et al. (1997) as drogas indicadas são aciclovir, valaciclovir e famciclovir que reduzem a duração e a severidade das lesões. Os regimes mais recomendados são aciclovir 200 mg cinco vezes por dia, valaciclovir 500 mg duas vezes por dia e famciclovir 125 mg duas vezes ao dia. No entanto, Strand et al. (2002) relataram resultados semelhantes, no tratamento do herpes genital com valaciclovir, com três dias ou cinco dias de duração. Já Wald et al. (2002) encontraram bons resultados com o uso de aciclovir por apenas dois dias.

O tratamento profilático supressivo é recomendado apenas nos casos de recorrência maior ou igual a seis episódios por ano. Nos demais casos, como nos pacientes com período de estado prolongado ou lesões muito extensas, é discutível a indicação. Um esquema "supressivo" bastante utilizado é o aciclovir na dose de 600mg (1 comprimido a cada 8 horas) a 800 mg por dia durante 6 meses. No estudo de De Jesus et al. (2003), valaciclovir, na dose de 500 mg duas vezes ao dia, foi superior ao placebo na prevenção do HSV genital recorrente em imunodeprimidos. Conforme Baker e Eisen (2003), o uso da mesma droga em indivíduos imunocompetentes, na dose de 500 mg ao dia, também foi útil na redução da taxa de recorrência de herpes labial. Após um ano, o tratamento supressivo deve ser suspenso, para avaliar novas taxas de recorrência.

As recorrências podem ser prevenidas em pacientes imunocompetentes ou não. Romanowski et al. (2003), estudaram a satisfação dos pacientes com o tratamento supressivo comparado ao episódico e encontraram maior satisfação no grupo que utilizou tratamento supressivo.

Conforme estudos de Stanberry et al. (2002) e Casanova et al. (2002), o uso de vacinas tem sido testado com resultados promissores.

Langlais e Miller (2002) salientam a eficiência do uso de bloqueadores solares para prevenir a recorrência do herpes simples.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção causada pelo HSV é considerada doença de distribuição universal uma vez que 50 a 90% dos adultos têm

anticorpos circulantes. Podem causar lesões cutâneas, orofaríngeas, anogenitais e no sistema nervoso central. Como complicações encontramos piodermite, eczema herpético, infecção neonatal, encefalite severa e panarício herpético que são as lesões que geralmente acometem profissionais da saúde através de solução de continuidade da pele.

Para sua prevenção ressaltamos o uso de barreiras de proteção aos profissionais da saúde, uso de preservativos evitando contaminação sexual e medidas profiláticas para o herpes neonatal que podem incluir a indicação de cesariana para o nascimento do bebê.

Os tratamentos para controle da doença atual e na prevenção de recorrências têm o aciclovir, o valaciclovir e penciclovir como drogas de escolha.

ABSTRACT

Herpes simplex is a very important cause of infection in humans. The aim of this review was to describe its clinical features, drugs indicated for its treatment and its prevention. The prevalence of infection is very high, specially in HSV, type 1. Usually, HSV infection is mild and self-limited, but in immunodepressed patients, young children with a first infection and in patients with central nervous system infection or nonnatal infections it can be life threatening. Special measures should be considered to prevent or treat these situations.

KEYWORDS

Herpes simplex. Infectious diseases. Virus infection

REFERÊNCIAS

BAKER, D.; EISEN, D. Valacyclovir for Prevention of Recurrent Herpes Labialis: 2 Double-blind, Placebo-controlled Studies. *Cutis*, Chatham, v. 71, no. 3, p. 239-242, Mar. 2003.

BRAIG, S. et al. Acyclovir Prophylaxis in Late Pregnancy Prevents Recurrent Genital Herpes and Viral Shedding. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, Limerick, v. 96, no. 1, p. 55-58, May 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência e Saúde. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS \ Hepatites, AIDS e Herpes na Prática Odontológica. \ Brasília, 1996. 54p.

BRUSOVA, L.A. ; IAKOVLEVA, I. N.

Cicatricial Deformation of the Face After Simplex Infection. *Stomatologia*, Moscou, v. 81, no. 3, p. 39-40, 2002.

CASANOVA, G. A. et al. A Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of the ICP10deltaPK Vaccine Against Recurrent Genital HSV-2 Infections. *Cutis*, Chatham, v. 70, no. 4, p. 235-239, Oct. 2002.

De JESUS, E. et al. Valacyclovir for the Supresión of Recurrent Genital Herpes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Subjects. *J. Infect. Dis.*, Chicago, v. 188, no. 7, p. 1009-1016, Oct. 2003.

FEMIANO, F.; GOMBOS, F.; SCULLY, C. Recurrent Herpes Labialis: Efficacy of Topical Therapy with Penciclovir Compared with Acyclovir. *Oral Dis.*, Copenhagen, v. 7, no. 1, p. 31-33, 2001.

GOLDESTEIN, S. M. ; ODOM, R. B. Skin & Appendages. IN: Mc.PHEE, S. J.; PAPADAKIS, M. A. *Current - Medical Diagnosis & treatment*. 35th ed. Stamford: Appleton & Lang., 1996. Cap. 5, p. 89-114.
LANGLAIS, R.P. ; MILLER, C.S. *Atlas Colorido de Doenças Comuns da Boca*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 199 p.

LIN, L. et al. Topical Application of Penciclovir Cream for the Treatment of Herpes Simplex Facialis/labialis: A Randomized, Double-blind, Multi-centre, Aciclovir-Controlled Trial. *J. Dermatol. Treat.*, London, v. 13, no. 2, p. 67-72, 2002.

Mc KEOUGH, M.B.; SPRUANCE, S.L. Comparison of New Topical Treatments for Herpes Labialis: Efficacy of Penciclovir Cream, Acyclovir Cream and N-doconasol Cream Against Experimental Cutaneous Herpes Simplex Type 1 Infection. *Arch. Dermatol.*, Chicago, v. 137, no. 9, p. 1232-1235, 2001.

MERTZ, G.J. et al. Oral Famciclovir for Supresión of Recurrent Genital Herpes Simplex Virus Infection in Women. A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, v. 157, no. 3, p. 343-349, Feb 1997.

- NILSEN, A.E. et al. Efficacy of Oral Acyclovir in the Treatment of Initial and Recurrent Genital Herpes. **Lancet**, London, v. 2, no. 8298, p. 571-573, Sept. 1982.
- REGEZZI, J.A. ; SCIUBBA. J.J. **Patologia Bucal: Correlações Clínico-Patológicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 391p.
- ROMANOWSKI, B. et al. Patients' Preference of Valacyclovir Once-daily Suppressive Therapy Versus Twice-daily Episodic Therapy for Recurrent Genital Herpes: A Randomized Study. **Sex. Transm. Dis.**, Philadelphia, v. 30, no. 3, p. 226-231, Mar. 2003.
- SACKS, S.L. et al. Patient-Initiated, Twice-daily Oral Fam-ciclovir for Early Recurrent Genital Herpes. A Randomized, Double-blind Multicenter Trial. Canadian Famciclovir Study Group. **JAMA**, Chicago, v. 276, no. 1, p. 44-49, July 1996.
- SHAFER, W.G. ; HINE, M.K. ; LEVY, B.M. **Tratado de Patologia Bucal**. 4.ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1987. 837p.
- STANBERRY, L.R. et al. Glycoprotein-D-adjunct Vaccine to Prevent Genital Herpes. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 347, no.21, p. 1652-1661, Nov. 2002.
- SPRUANCE, S.L. et al. A Large-scale, Placebo-controlled, Dose-ranging Trial of Peroral Valaciclovir for Episodic Treatment of Recurrent Herpes Genitalis. Valaciclovir HSV Study Group. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 156, no. 15, p. 1729-1735, Aug. 1996.
- STRAND, A. et al. Aborted Genital Herpes Simplex Virus Lesions: Findings from a Randomized Controlled Trial with Valaciclovir. **Sex. Transm. Infect.**, London, v. 78, no. 6, p. 435-439, Dec. 2002.
- TOMASI, A.F. **Diagnóstico em Patologia Bucal**. 2.ed. São Paulo: Pancast, 1989. 664p.
- WALD, A. et al. Effect of Condoms on Reducing the Transmission of Herpes Simplex Virus Type 2 from Men to Women. **JAMA**, Chicago, v. 285, no. 24, p. 3100-3106, June 2001.
- WALD, A. et al. Two-day Regimen of Acyclovir for Treatment of Recurrent Genital Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 34, no.7, p. 944-948, Apr. 2002.
- WATTS, D.H. et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial of Acyclovir in Late Pregnancy for the Reduction of Herpes Simplex Virus Shedding and Cesarean Delivery. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 188, no. 3, p. 836-843, Mar. 2003.
- WALDRON, C. A. Infecções Virais. IN: NEVILLE, B.W et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. Cap.7, p.176-81
- WHITLEY, R. J. Herpes Simplex Virus Infection. In: BENNETT; PLUM. **CECIL - Textbook of Medicine**. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996. Cap. XXI, p.1531-1774.

Recebido: 3 de agosto/2004
Aceito: 18 de outubro/2004

Endereço para correspondência
Taís Weber Furlanetto de Azambuja
Av. Taquara, 572/203
Bairro Petrópolis - Cep 90460-210
Porto Alegre - RS
Tel.: (51) 33303384
e-mail: tais@webflash.com.br