

Priscila Araujo dos Santos

# INFEÇÕES HERPÉTICAS



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013



Priscila Araujo dos Santos

# INFEÇÕES HERPÉTICAS



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

# **INFEÇÕES HERPÉTICAS**

Monografia apresentada à Universidade Fernando

Pessoa como parte dos requisitos para obtenção

do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

Priscila Araujo dos Santos

Orientadora: *Professora Doutora Fátima Cerqueira*

**RESUMO**

Entre o número elevado de vírus herpes conhecidos, oito são capazes de infectar os humanos e, excetuando HHV-8, todos têm prevalências significativas, embora não uniformes. Todos os vírus herpes possuem capacidade de latência, uma propriedade biológica única que aumenta a probabilidade de transmissão e torna a cura uma meta atualmente inatingível. As infecções pelos vírus herpes humanos podem ser assintomáticas ou clinicamente atípicas, tornando assim difícil aplicar o tratamento adequado no momento correto. Podem causar doenças relativamente suaves, com prognóstico favorável, em pacientes imunocompetentes, ou doenças severas, mesmo fatais, em pacientes cujo sistema imunitário esteja menos eficaz, temporária ou permanentemente. Este trabalho descreve as principais infecções e doenças herpéticas causadas pelos oito vírus herpes humanos, as medidas preventivas e os fármacos recomendados para o tratamento.

**ABSTRACT**

Among the large amount of known herpes virus, eight are able to infect humans and, excepting HHV-8, all have large, though not uniform, prevalence. All herpes virus share the ability to latency, an unique biological ability that improves the likelihood of transmission and makes the cure an unattainable target, so far. Infections by human herpes virus may be asymptomatic or clinically uncharacteristic, thus making difficult the right treatment at the right time. They may cause relatively mild illnesses, with favorable prognostic in immunocompetent patients or severe, even fatal, diseases in patients whose immune system is less effective, temporarily or permanently. This paper describes the main herpetic infections and diseases caused by the eight human herpes virus and the recommended preventive measures and treatment drugs, as well.

*Aos meus filhos Juliana e Rafael,  
fonte de inspiração e amor incondicional.*

## AGRADECIMENTOS

Esta longa trajetória acadêmica só foi possível com a ajuda de pessoas muito especiais, às quais quero expressar meus sinceros agradecimentos.

Em primeiro lugar agradeço a minha orientadora a Professora Doutora Fátima Cerqueira, pela pronta disponibilidade, profissionalismo e simpatia durante a realização desta monografia.

Gostava também, de agradecer a todos os Professores da Faculdade de Ciências da Saúde da UFP, que me transmitiram seus conhecimentos científicos ao longo destes anos de formação.

Quero agradecer ao meu sogro/pai, José David, por todo o apoio prestado durante estes anos. Obrigada por acreditar que eu seria capaz desde o primeiro ano. Nunca esquecerei as horas de estudo que foram pilares essenciais para atingir meu objetivo. A sua ajuda foi preciosa...

Não posso deixar de agradecer a minha mãe Silma e irmão Diego, mesmo estando do outro lado do Atlântico foram fundamentais neste percurso. Di, você tinha razão quando me dizia que “o esforço é temporário, mas a recompensa é para sempre”.

Agradeço também à minha sogra Rita, pela ajuda incansável com meus filhos. Foi importante saber que eles estavam em boas mãos nos momentos em que estive ausente.

Obrigada a todos os amigos, aos quais destaco o Tiago e a Antonieta. Esses anos foram trabalhosos mas também houve momentos divertidos.

Por fim, mas não menos importante um agradecimento especial ao Miguel, meu grande amor. Sei que houve momentos difíceis nestes anos, obrigada pelo seu amor inesgotável, dedicação, compreensão e carinho. Essa vitória é nossa...

## ÍNDICE GERAL

	pág.
Resumo	ii
Abstract	iii
Dedicatória	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	xi
Lista de Abreviaturas	xii
Capítulo I — Introdução	1
Capítulo II — Generalidades: os vírus herpes no universo dos vírus	2
1. Vírus em geral: Apontamento sobre estrutura e classificação	2
2. HHVs: Herpesvírus que afetam os humanos	5
3. Estrutura dos Vírus Herpes: resumo	7
4. Replicação dos HHVs	7
i. Adesão da partícula vírica à superfície da célula	8
ii. Fusão do invólucro viral com a membrana citoplasmática e entrada na célula	8
iii. Libertação e migração da cápside e das proteínas virais no citoplasma	9
iv. Transcrição do DNA viral no núcleo e síntese de proteínas estruturais	9
v. Encapsidação e gemulação	10
5. Latência e reativação dos HHVs	11
Capítulo III — HSVs: Vírus Herpes Simples	12
1. Interesse do seu estudo e características gerais	12
2. HSVs: Aspectos relevantes da replicação e da patogenia nas células infetadas	13
3. HSVs: Epidemiologia	14
i. HSV-1	14
ii. HSV-2	15

4. Infeções herpéticas por HSVs: patogénese e sintomatologia	16
i. Gengivoestomatite herpética (GEH)	17
ii. Herpes orolabial (HOL)	19
iii. Herpes ocular	20
iv. Herpes genital	21
v. Herpes neonatal	23
vi. Eczema herpético	25
vii. Herpes <i>gladiatorum</i>	26
viii. Panarício herpético	26
ix. Encefalite herpética. Meningite Herpética	27
5. Infeções herpéticas por HSVs: prevenção e tratamento	27
i. Medidas preventivas gerais para controlar infeções por HSV	28
ii. Medidas preventivas para controlar o herpes genital	28
iii. Fármacos anti- HHVs: visão global	29
iv. Tratamento do herpes genital com fármacos antivirais	31
v. Profilaxia e tratamento do herpes neonatal	31
vi. Tratamento de outras infeções por HSV	33
 Capítulo IV — Vírus Varicela-zóster	 35
1. Duas doenças, o mesmo vírus	35
2. Epidemiologia	36
3. Varicela: manifestações clínicas	37
4. Zona: manifestações clínicas	39
5. Varicela e Zona: prevenção e tratamento	40
i. Prevenção através de medidas gerais	40
ii. Prevenção ativa através de vacina	41
 Capítulo V— Vírus de Epstein-Barr (EBV)	 42
1. Caracterização geral	42
2. Epidemiologia	42

3. Primoinfeção e Mononucleose Infeciosa	43
4. Infecção Crónica Ativa por EBV (CAEBV)	45
5. EBV associado a neoplasias em hospedeiros imunocompetentes	45
i. Linfoma de Burkitt	45
ii. Outros carcinomas: Linfoma de Hodgkin's e Carcinoma da nasofaringe	46
 Capítulo VI — Citomegalovírus (CMV)	 47
1. Caracterização	47
2. Aspetos epidemiológicos	49
3. Patologias associadas a infeções por CMV	50
i- Introdução	50
ii. Infecção congénita e infecção perinatal	51
iii. Infecção adquirida, em pacientes imunocompetentes	52
iv. Infecção adquirida, em pacientes imunodeprimidos	52
4. Prevenção e tratamento	52
i. Medidas preventivas gerais	52
ii. Pesquisa sistemática na mulher grávida	53
iii. Caso particular da grávida seropositiva	53
iv. A investigação de vacinas	54
v. Tratamento	54
 Capítulo VII— Vírus HHV-6 , HHV-7 e HHV-8	 56
1. Caracterização	56
2. Aspetos epidemiológicos	57
3. Patologias induzidas por HHV-6, HHV-7 e HHV-8	57
 Capítulo VIII— Conclusão	 59
 Capítulo IX— Referências bibliográficas	 60
 Anexos	 76

**ÍNDICE DE FIGURAS**

	<b>pág.</b>
Figura 1- Estrutura generalizada dos vírus. Retirada de Willey <i>et al.</i> , 2008.....	3
Figura 2- Classificação de Baltimore. Retirada de viralzone expansy.org.....	3
Figura 3- Cápside de HSV. Retirada de Carter e Saunders, 2007.....	4
Figura 4- Estrutura do vírião herpes. Retirada de stdgen.northwestern.edu.....	7
Figura 5- As duas fases iniciais da replicação de HSV-1, adesão e entrada. Retirada de Carter e Saunders, 2007.....	8
Figura 6- Migração da cápside de HSV-1 e da proteína VP16 para o núcleo; entrada e circularização do DNA viral, no núcleo. Retirada de Carter e Saunders, 2007.....	9
Figura 7- Transcrição do DNA viral (HSV-1) no núcleo em três fases: IE= imediata ou muito precoce; E= precoce; L= tardia. Retirada de Carter e Saunders, 2007.....	10
Figura 8- HSV, microscópio eletrônico. Retirada de Carter e Saunders, 2007.....	12
Figura 9- GEH em criança, inflamação intensa da gengiva, vesículas no lábio interno. Retirada de Fatahzadeh e Schwarz, 2007.....	18
Figura 10- GEH em criança com afetação perioral. Retirada de Whitley <i>in</i> Fields <i>et al.</i> , 2001.....	18
Figura 11- Herpes labial; pródromo com início das primeiras lesões. Retirada de Consolaro e Consolaro, 2009.....	19
Figura 12- Herpes labial, com lesões não extensas, em parte ulceradas. Retirada de Mesquita-Guimarães, 1983.....	20
Figura 13- Herpes labial, com lesões em área extensa. Retirada de Esteves <i>et al.</i> , 2005.....	20
Figura 14- Herpes labial, com posterior infecção bacteriana. Retirada de Consolaro e Consolaro, 2009.....	20
Figura 15- Herpes ocular; queratite, com lesões dendríticas. Retirada de Oliveira, 2010.....	21
Figura 16- Herpes ocular; conjuntivite com inflamação e lesões vesiculares. Retirada de Oliveira, 2010 .....	21

Figura 17- Herpes genital em paciente imunodeprimida. Retirada de de Fatahzadeh e Schwarz, 2007.....	22
Figura 18- Herpes genital em paciente imunocompetente. Retirada de de Fatahzadeh e Schwarz, 2007.....	22
Figura 19- Herpes <i>gladiatorum</i> , após 10 dias do início das lesões. Retirada de Aquino, 2007.....	26
Figura 20- Herpes <i>gladiatorum</i> , região cervical. Retirada de D’Acri, 2012.....	26
Figura 21- Herpes <i>gladiatorum</i> na mão. Retirada de D’Acri, 2012.....	26
Figura 22- Panarício herpético. Retirada de de Fatahzadeh e Schwarz, 2007.....	26
Figura 23- Imagem de VZV. Retirada de CDCP, 2011.....	35
Figura 24- Varicela: em criança não vacinada (à esquerda) e vacinada (à direita). Retirada de AAP, 2011.....	38
Figura 25- Zona intercostal. Retirada de Esteves <i>et al.</i> , 2005.....	39
Figura 26- Zona, lombossagrada e no baixo abdómen. Retirada de Mesquita-Guimarães, 1983.....	39
Figura 27- Herpes zóster oftálmico: queratite dendrítica, evidenciada com fluoresceína. Retirada de Carton e Hern, 2008.....	40
Figura 28- Síndrome de Ramsay-Hunt. Retirada de Esteves <i>et al.</i> , 2005.....	40
Figura 29- Linfócitos atípicos no sangue periférico de paciente com MI. Retirada de bank.hematology.org.....	44
Figura 30- Efeito citopático da infecção por CMV. Retirada de frederick-skvara.....	47
Figura 31- Exantema súbito. Retirada de Fried, Daghofer e Aberer, 2008.....	57

## ÍNDICE DE TABELAS

	<b>pág.</b>
Tabela 1- Subdivisão da família Herpesviridae. Adaptado de Roizman <i>et al.</i> , 2009.....	6
Tabela 2- Funções dos tipos de genes de HSV. Adaptado de Fatahzadeh e Schwarz, 2007.....	13
Tabela 3- Farmacos anti-HHVs: Visão Global. Compilação: Rang <i>et al.</i> , 2008; Guimarães, Moura e Silva, 2006; Howley e Knipe, 2007; Mc Phee, Papadakis e Tierney, 2008; Andriguetti-Fröhner, 2008; Enquist, 2009 .....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AAP – Academia Americana de Pediatria (*American Academy of Pediatrics*)
- ACV – Aciclovir
- ACVmf; ACVdf; ACVtf – ACV mono, di e trifosfato (respetivamente)
- AINES – Anti-inflamatórios não esteróides
- AMSE – *Asociación de Médicos de Sanidad Exterior*
- BDO – Biodisponibilidade oral
- HSV – Virus Herpes Simplex ou Simplex (*Human Herpes Simplex Virus*)
- CAEBV – Infecção crónica ativa por vírus de Epstein-Barr (*Chronic active Epstein-Barr Virus*)
- CDCP – Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention*)
- CFV – Cidofovir
- CMH – Complexo Major de Histocompatibilidade
- CMV – Citomegalovírus (*Cytomegalovirus*)
- CNF – Carcinoma da Nasofaringe
- CTLs – Linfócitos T citotóxicos (*Citotoxic T Lymphocytes*)
- DMC – Doença Multifocal de Castleman
- DGS – Direção Geral de Saúde
- DNA – Ácido Desoxiribonucleico (*Desoxyribonucleic Acid*)
- EBV – Vírus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr Virus*)
- EIA – Ensaio imunoenzimático (*Enzyme Immunoassay*)
- ELISA – Ensaio Imunoadsorvente Ligado à Enzima (*Enzyme Linked Immunosorbent assay*)
- EUA – Estados Unidos da América
- FAMA – Ensaio por imunofluorescência
- FCV – Famciclovir
- GCV – Ganciclovir
- GEH – Gengivoestomatite herpética

gP – Glicoproteína

HHV... – Vírus Herpes humano ...

HHVs – Vírus Herpes humanos

HIV – Vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus*)

HL – Herpes labial

HOL – Herpes orolabial

HS – Heparan sulfato

HSP – *Heat shock proteins*

HVEM – Mediadores para a entrada dos vírus herpes

HVs – Vírus Herpes

ICP... – *Infected cell protein ...*

ICTV – Comité Internacional de Taxonomia dos Vírus (*International Committee on Taxonomy of Viruses*)

IDU – Idoxuridina

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

IHs – Infeções herpéticas

*iv* – intravenoso

kbp – kilo pares de bases (*kilobase pair*)

LB – Linfoma de Burkitt

LCR – Líquido cefalo-raquidiano

LH – Linfoma de Hodgkin's

MI – Mononucleose infecciosa

nm – nanómetro ( $10^{-9}$  m)

NPH – Neuralgia Pós- Herpética

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORFs – Fase de leitura aberta (*Open Reading Frames*)

PCR – Reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction*)

PCV – Penciclovir

PEL – Linfoma de Efusão Primário

PNV – Plano Nacional de Vacinação

RM – Ressonância Magnética

RNA – Ácido Ribonucleico (*Ribonucleic Acid*)

RNAm – Ácido Ribonucleico mensageiro (*Messenger Ribonucleic Acid*)

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SK – Sarcoma de Kaposi

SN – Sistema nervoso

SNC – Sistema nervoso central

TIF – *Trans-inducing factor*

UE – União Europeia

VCA – Antígeno de cápside viral (*Viral Capsid Antigen*)

VCV – Vanciclovir

VGV – Valganciclovir

VP... – Proteína viral...

VZV – Vírus da Varicela- Zóster (*Varicella Zoster Virus*)

WHO – *World Health Organization*

Nota: Para algumas abreviaturas foi mantida a notação anglo-saxónica dado o seu carácter universal, para que fossem mais facilmente reconhecidas.

## CAPÍTULO I. INTRODUÇÃO

Até ao momento foram identificadas cerca de 130 espécies de herpesvírus (HVs) que infetam os seres vivos (Roizman *et al.*, 2009). Dessas espécies, oito podem infetar seres humanos e são capazes de causar infeções com diferentes manifestações clínicas, podendo a gravidade da infeção variar, desde simples lesões mucocutâneas relativamente simples até infeções agudas fatais, estando também implicados no desenvolvimento de vários tipos de cancro.

Neste trabalho pretende-se expor os aspetos patológicos e de tratamento das infeções herpéticas nos seres humanos. Embora sem envolver trabalho experimental, pretende-se selecionar trabalhos de investigação que apontem para o estado da arte das possibilidades de tratamento das principais IHs.

A pesquisa a seguir exposta é, necessariamente, limitada em termos espaciais e temporais: só nas últimas duas décadas podem listar-se alguns milhares de trabalhos experimentais com estudos sobre IHs no Homem, em geral muito detalhados na investigação imunológicas e / ou genéticas específicas, o que dificulta uma rápida perceção global da evolução da ciência nas perspetivas de prevenção e tratamento das IHs.

Neste sentido optar-se-á por focar a pesquisa nestes dois últimos aspetos, sem prejuízo de uma caracterização suficiente de cada doença.

## **Capítulo II. GENERALIDADES: OS VÍRUS HERPES NO UNIVERSO DOS VÍRUS.**

### **1. Vírus em geral: Apontamento sobre estrutura e classificação**

Ainda no séc. XIX, os postulados de Robert Koch definiam os pressupostos necessários a ter em conta para comprovar que um microorganismo era responsável pelo aparecimento de uma doença infecciosa (Bos, 2000). Reconhece-se hoje que alguns tipos de vírus foram responsáveis por epidemias antigas, mas só há pouco mais de cem anos foi possível caracterizar os vírus como agentes infecciosos (Strauss e Strauss, 2002). Ivanovsky e Beijerinck, de forma independente, estudando a doença do mosaico do tabaco, relataram a existência de um agente infeccioso que passava através dos filtros que retinham as bactérias e que não era visível ao microscópio ótico (Carter e Saunders, 2007; Easton, Dimmock e Leppard, 2007; Sharma e Adlakha, 2009). O termo “vírus” (do latim, “veneno”) foi escolhido para estes agentes patológicos que não obedeciam aos postulados de Koch (Howley e Knipe, 2007) e que só se desenvolviam dentro de células vivas, sendo muito diferentes das bactérias (Loon, 2002). Nos primeiros anos do século XX foram sucessivamente descobertos vários vírus, inicialmente agrupados pelo tipo de doença ou sintomas que causavam; mas só nos anos 30, com o microscópio eletrónico, foi possível uma primeira caracterização dos vírus como um complexo de ácidos nucleicos e proteína (Wiley *et al.*, 2008).

Nos anos 60 foi organizado um Comité Internacional de Classificação Taxonómica (ICTV, Internacional Committee on Taxonomy of Viruses) dos numerosos vírus até então descobertos. (Howley e Knipe, 2007). Os avanços da biologia molecular permitiram começar a entender os processos de replicação dos vírus (Baltimore, 1971). Em 1983, com a descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a Virologia torna-se uma ciência que assume um papel indispensável (Kudesia e Wreighitt, 2009).

Os vírus são definidos como entidades com dimensões submicroscópicas cujo genoma contém o ácido nucleico, envolto num invólucro protetor de proteínas chamado cápside, formada por diversas subunidades de proteínas, designadas por capsómeros (Carter e Saunders, 2007; Mahy, 2009). O conjunto formado pela cápside e genoma viral é chamado de nucleocápside e a partícula viral completa com atividade infecciosa, é denominada de virião (Mahy, 2009).

Parasitas intracelulares obrigatórios, os vírus invadem e subvertem a maquinaria celular do hospedeiro para realizar o processo de replicação (Howley e Knipe, 2001). Podem ter invólucro, uma membrana flexível formada por uma bicamada lipídica, ou não (Fig.1).

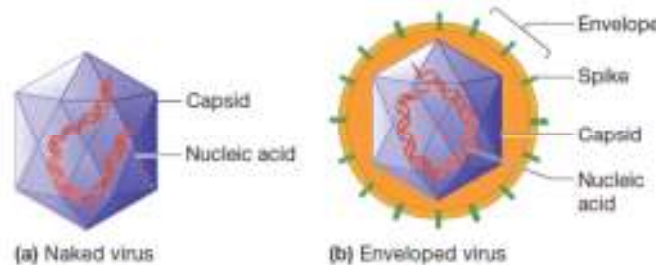


Fig. 1 - Estrutura generalizada dos vírus- (a) Vírus sem invólucro; (b) Vírus com invólucro. (Willey et al., 2008)

De um modo geral, contêm um único tipo de ácido nucleico, DNA ou RNA, que codifica a informação genética necessária à sua replicação. O genoma pode ser de cadeia simples ou dupla, circular ou linear. Os vírus de RNA podem ter uma única molécula linear ou vários segmentos de RNA (White e Fenner, 1994). No entanto, em 2012, foi descrito um novo tipo de vírus cujo material genético é constituído por DNA e RNA (Diemer e Stedman, 2012).

A classificação dos vírus pode basear-se nas seguintes características (Engenkirk e Duben-Engenkirk, 2011): tipo de material genético, forma ou tamanho da cápside, número de capsómeros, com ou sem invólucro, tipo de hospedeiro, de doença e de célula alvo que infeta e propriedades imunológicas e antigénicas. O sistema de classificação de Baltimore baseia-se na estrutura do material genético viral e sua correlação para sintetizar o RNA mensageiro (RNAm) (Fig.2). Os HVs estão incluídos no primeiro Grupo (Baltimore, 1971; Ferreira e Sousa, 2002, Flint *et al.*, 2009).

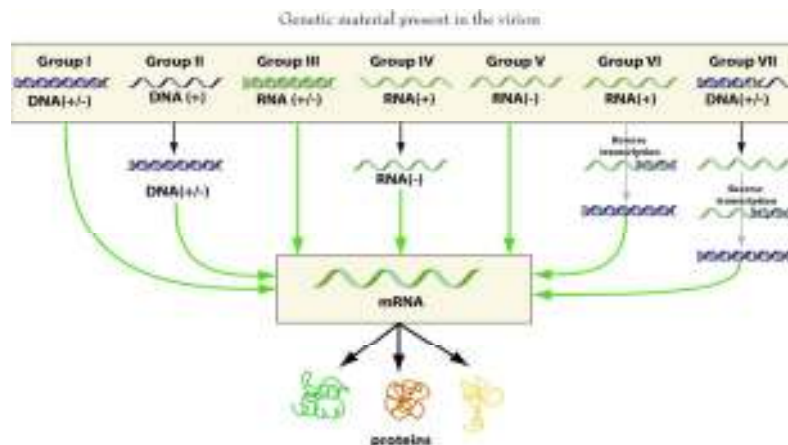


Fig.2- Classificação de Baltimore ( [http://viralzone.expasy.org/all\\_by\\_species/254.html](http://viralzone.expasy.org/all_by_species/254.html)).

Existem três tipos de simetria da cápside: helicoidal, icosaédrica e complexa. As cápsides de simetria helicoidais são em forma de tubos ocos, possuindo diâmetros entre 15 a 18 nm mas podem variar no tamanho do comprimento; um exemplo: o vírus do mosaico do tabaco, cuja cápside encerra um genoma de RNA enrolado em espiral (Willey *et al*, 2008). As cápsides de simetria icosaédrica são mais complexas, formadas por subunidades, os capsômeros, que se organizam em icosaedros (20 faces triangulares e 12 vértices); os capsômeros do vértice de cada face são denominados pentâmeros e os das faces hexâmeros (Fig.3). Pelo menos metade das famílias de vírus possui este tipo de simetria (Mateu, 2013), incluindo a família *Herpesviridae*. Nas cápsides de simetria complexa, os vírus podem apresentar capsídeos que não chegam a ser helicoidais nem icosaédricos, podendo apresentar estruturas adicionais (Willey *et al*, 2008).

A dimensão de grande parte dos viriões pode variar de 20 nm, semelhante ao tamanho de uma proteína grande, até 300 nm de diâmetro, tamanho de uma bactéria mais pequena. No entanto, recentemente foram descobertos vírus de tamanho muito superior, com diâmetro cerca de 750 nm, visíveis ao microscópio ótico. Para todos os outros vírus a visualização só é possível através de microscopia eletrónica (Arslan *et al.*, 2011; Colson *et al.*, 2012; Klose *et al.*, 2010; Philippe *et al.*, 2013; Raoult *et al.*, 2004).

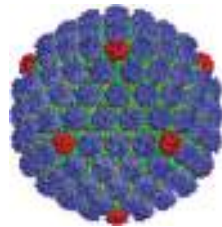


Fig. 3- Cápside de HSV, imagem tratada (vermelho: pentâmeros, azul hexâmeros) (Carter e Saunders, 2007).

Nenhum vírus possui por si só capacidade bioquímica ou genética de gerar energia necessária para realizar os processos biológicos, por isso ainda se discute na comunidade científica se os vírus são ou não vivos; alguns afirmam que no interior das células são vivos mas fora dela são apenas partículas metabolicamente inertes (Cann, 2005).

À primeira vista, é natural associar os vírus a doenças ou mesmo a de risco de morte do hospedeiro (Villarreal, 2011). No entanto, diversos estudos afirmam que alguns vírus podem ser benéficos para os seres humanos, nomeadamente na contribuição para diversas áreas do conhecimento, como a terapia fágica (Carter e Saunders, 2007),

agentes anti cancro (Li *et al.*, 2007) e no tratamento de doenças neurológicas ou cardiovasculares (Panno, 2011). Vírus geneticamente modificados são usados na terapêutica para destruir células cancerígenas, funcionando como agentes terapêuticos e não como agentes causadores de doenças (Navaratnarajah *et al.*, 2012). Muitos vírus coexistem pacificamente com seus hospedeiros, a sua sobrevivência depende da sobrevivência dos seus hospedeiros (Easton *et al.*, 2007).

## **2. HHVs: Herpesvírus que afetam os humanos.**

As infeções causadas pelos HHVs são referidas já na Grécia antiga; Hipócrates utilizou o termo “herpes” (“rastejar”) para descrever lesões cutâneas de etiologias variadas. A partir do século XIX, reconheceu-se essas lesões vesiculares como sendo uma entidade clinica (Evans *et al.*, 1997; Levine, 1992 Roizman, 1998).

Na última atualização taxonómica do ICTV, em 2009, a família *Herpesviridae*, contava com mais de 130 espécies de HVs responsáveis por infetarem mamíferos, pássaros, répteis, peixes, e outros seres vivos. Oito dessas espécies causam infeções no ser humano (Roizman *et al.*, 2009). É provável que estes vírus descendam de um ancestral comum, embora haja, entre famílias, pouca semelhança genómica (McGeoch, *et al.*, 1995). Este tipo de vírus possui grandes genomas de DNA, contendo muitos genes do hospedeiro, adquiridos durante milhões de anos de co-evolução. A expressão seletiva destes genes permite a estes vírus evadir a resposta imune do hospedeiro (Hardie, 2010). Os herpes vírus também podem ser distintos nas suas propriedades biológicas. Uns têm uma ampla gama de células em que podem se hospedar, multiplicam-se de forma eficiente e rapidamente destroem as células que infetam. Outros podem ser mais específicos para um leque estreito de células ou podem possuir um ciclo replicativo mais longo. Todos os herpes possuem a característica de se manterem latentes em células e provocarem infeções recorrentes, mas o tipo de célula no qual permanecem varia em função do tipo de vírus (Ferreira e Sousa, 2002; Howley e Knipe, 2001). A infeção por estes vírus persiste por toda a vida do hospedeiro (Griffin *et al.*, 2010).

A família *Herpesviridae* está dividida em três subfamílias (Tab. 1): *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* e *Gammaherpesvirinae* (Roizman *et al.*, 2009).

Tabela 1- HHVs : Subdivisão da família *Herpesviridae* (adaptado de Roizman, *et al.*, 2009).

Subfamília	Nome	Acrónimo	Nome Comum
<i>Alphaherpesvirinae</i>	Herpes vírus humano 1	HSV1	Vírus Herpes Simples 1
	Herpes vírus humano 2	HSV2	Vírus Herpes Simples 2
	Herpes vírus humano 3	VZV	Vírus Varicela- Zóster.
<i>Betaherpesvirinae</i>	Herpes vírus humano 5	CMV ou HHV5	Citomegalovírus Humano
	Herpes vírus humano 6A	HHV6A	Herpes Vírus Humano 6A
	Herpes vírus humano 6B	HHV6B	Herpes Virus Humano 6B
	Herpes vírus humano 7	HHV7	Herpes Vírus Humano 7
<i>Gammapherpesvirinae</i>	Herpes vírus humano 4	EBV ou HHV-4	Epstein-Barr Vírus
	Herpes vírus humano 8	HHV8	Herpes Vírus associado ao Sarcoma- Kaposi

A subfamília *Alphaherpesvirinae* tem um ciclo reprodutivo relativamente curto, um crescimento rápido em meios de cultura e latência primariamente, mas não exclusivamente, em gânglios sensoriais (Howley e Knipe, 2001). Os vírus HSV e VZV tipicamente causam lesões mucocutâneas mas podem induzir situações clinicamente mais severas, como manifestações neurológicas ou infeções neonatais que podem vir a tornar-se fatais (Norberg, 2009).

A subfamília *Betaherpesvirinae* tem um ciclo reprodutivo relativamente longo, crescimento lento em meios de cultura, as células infetadas frequentemente aumentam de tamanho (citomegalia) e a latência ocorre em glândulas excretoras, células linfocitárias, rins e outros tecidos (Howley e Knipe, 2001). As infeções causadas por CMV têm um maior impacto em indivíduos imunocomprometidos (Hoz *et al.*, 2002) e pode causar malformações congénitas, resultantes de primoinfecção na grávida (Ferreira e Sousa 2002; Yamamoto e Mussi- Pinhata, 1999). HHV-6B pode causar em crianças, o exantema súbito, também conhecido por roséola infantil (Vianna *et al.*, 2002). HHV-7 também está associado, como agente etiológico, à roséola infantil (Boutolleau *et al.*, 2003)

A subfamília *Gammapherpesvirinae* compreende EBV e HHV-8. A latência ocorre, em geral, nos linfócitos T ou B (Howley e Knipe, 2001). EBV é o agente etiológico da mononucleose infecciosa e está associado a determinados tipos de cancro como o Linfoma de Burkitt e carcinoma da nasofaringe. (Medeiros *et al.*, 2008; Hardie, 2010). HHV- 8 está associado ao Sarcoma de Kaposi (SK), ao Linfoma de Efusão Primário (PEL) e à Doença Multifocal de Castleman (Paoli,2004).

Em geral, a prevalência na população adulta de HHVs, excetuando talvez HHV-8 é elevada, com variações geográficas e outras (Bolle *et al.*, 2005). Grande parte da população hospeda um ou mais tipos de herpes vírus (Zuo e Rowe, 2012).

### 3. Estrutura dos Vírus Herpes: resumo

Todos os HVs partilham quatro componentes estruturais em comum (Mahy, 2009): (1) o núcleo, que contém DNA de cadeia dupla, sendo o comprimento 120-250 kpb; (2) uma cápside, contendo 162 capsómeros sendo 150 hexâmeros e 12 pentâmeros (Ferreira e Sousa, 2002), com simetria icosaédrica; (3) um invólucro formado por uma bicamada lipídica, incorporado com glicoproteínas, com espículas ou peplómeros; (4) um tegumento, consistindo numa mistura de proteínas e enzimas, que ocupa o espaço entre a nucleocápside e o envelope (Fig. 4). Essas proteínas e enzimas auxiliam na iniciação do processo de replicação (Murray *et al.*, 2009).

O tamanho do virião pode variar desde os 120 aos 300 nm de diâmetro. Esta gama de dimensões resulta, em parte, da variação da espessura do tegumento (Howley e Knipe, 2001).

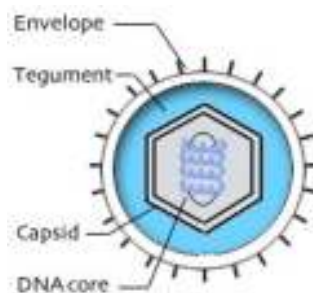


Fig. 4 - Estrutura do virião herpes

(<http://stdgen.northwestern.edu/stdgen/bacteria/hhv2/herpes.html#virion>).

### 4. Replicação dos HHVs

Os HHVs codificam proteínas e enzimas que facilitam a sua replicação e a interação do vírus com o organismo do hospedeiro. A replicação inicia-se pela interação de glicoproteínas víricas com os recetores da superfície celular (Murray *et al.*, 2009).

O ciclo de replicação dos HHVs pode ser dividido nas seguintes fases (Carter e Saunders, 2007; Ferreira e Sousa, 2002; Fields, 2001):

#### i. Adesão da partícula vírica à superfície da célula

Esta fase envolve a ligação de glicoproteínas virais com proteoglicanos da membrana citoplasmática; eventualmente, outros componentes desta membrana, como os HVEM

(mediadores para a entrada do vírus herpes) podem também intervir (Ferreira e Sousa, 2002). As glicoproteínas virais envolvidas podem diferir, conforme a espécie: por exemplo, gC e também gB para os HSVs, gp350 para o EBV, gpK8,1A para HHV-8 (Spear e Longnecker, 2003). Também os recetores celulares podem ser diferentes: por exemplo, para HSV e HHV-8 intervém, em geral, o proteoglicano heparan sulfato (HS), embora tenha sido demonstrado que a sua ausência não impede a infeção (Roizman *in Fields et al.*, 2001); para EBV intervém a proteína CD21 (Spear e Longnecker, 2003).

## ii. Fusão do invólucro viral com a membrana citoplasmática e entrada na célula

O processo de entrada dos HHVs envolve múltiplos recetores. Alguns são considerados apenas recetores de ligação, no sentido em que o seu envolvimento pode ser reversível e servir para concentrar partículas víricas na superfície celular sem, no entanto, desencadear as alterações necessárias para a fusão com a membrana celular. Outros são considerados recetores de entrada, porque a ligação com eles desencadeia a fusão referida. A maior parte dos HHVs, provavelmente, reconhece vários recetores de entrada, qualquer dos quais pode ser suficiente para a entrada do vírus (Spear e Longnecker, 2003). As duas fases são representadas na Fig.5.



Fig. 5 - As duas fases iniciais da replicação de HSV-1, adesão e entrada.  
(Carter e Saunders, 2007).

Os mecanismos de adesão e sobretudo, de entrada dos diferentes HHVs não estão ainda bem esclarecidos. O seu conhecimento mais aprofundado é importante pela possibilidade de definir alvos mais precisos na investigação de fármacos e de vacinas.

## iii. Libertação e migração da cápside e das proteínas virais no citoplasma

Após perda do invólucro, a cápside migra através da rede de microtúbulos do citoplasma (Fig. 6) até junto de um poro da membrana nuclear (Roizman *in Fields et al.*, 2001). Proteínas virais do tegumento, como a proteína VP16, também migram para o núcleo (Carter e Saunders, 2007), mas outras proteínas víricas permanecem no citoplasma ou mantêm-se ligadas à cápside durante a migração. Pelo menos duas

proteínas virais, VP16 e UL41, desempenham papéis importantes na modificação do ambiente na célula de modo a favorecer a eficiência da replicação: VP16 promove a transcrição dos genes virais no núcleo e UL41 suprime a síntese de proteínas do hospedeiro na célula (Roizman *in* Fields *et al.*, 2001). Por sua vez, a proteína vhs do tegumento (vhs: *virion host shutoff*) degrada o RNAm da célula (Carter e Saunders, 2007).

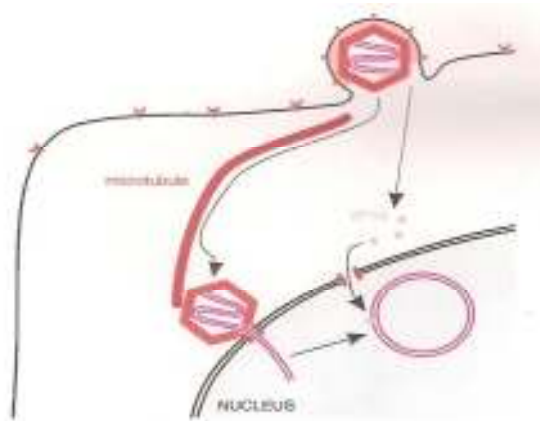


Fig. 6 - Migração da cápside de HSV-1 e da proteína VP16 para o núcleo; entrada e circularização do DNA viral, no núcleo. (Carter e Saunders, 2007).

#### iv. Transcrição do DNA viral no núcleo e síntese de proteínas estruturais

Dentro do núcleo, o DNA torna-se circular e inicia-se a sua transcrição pela RNA polimerase II, podendo distinguir-se três fases nesse processo (Fig. 7):

1- Na fase  $\alpha$ , imediata ou muito precoce, há transcrição de alguns genes e tradução dos respetivos mensageiros, com síntese de proteínas de regulação que atuam nas transcrições posteriores e na modulação da resposta do hospedeiro à infeção (Ferreira e Sousa, 2002); esta transcrição imediata é ativada pela proteína VP16 (Carter e Saunders, 2007).

2- Na fase  $\beta$ , dita precoce, são sintetizadas as enzimas necessárias para a replicação do DNA (DNA-polimerase e cinase da timidina) e sintetizadas novas moléculas de DNA (Ferreira e Sousa, 2002), inicialmente longas moléculas, os concatémeros, cada um dos quais contém múltiplas cópias do genoma viral (Carter e Saunders, 2007). A maior parte das proteínas  $\beta$  são responsáveis pelo metabolismo do ácido nucleico viral e são o principal alvo da quimioterapia antivírica (p.ex., cinase da timidina viral, DNA-polimerase viral). São essenciais para ativação do aciclovir e do penciclovir e para a subsequente inibição da replicação viral (Whitley, *in* Fields *et al.*, 2001).

3- Na fase  $\gamma$ , dita tardia, há produção do RNAm necessário para a síntese das proteínas estruturais do virião (Ferreira e Sousa, 2002), que irão depois envolver cada unidade do genoma viral numa estrutura temporária (pró-cápside).

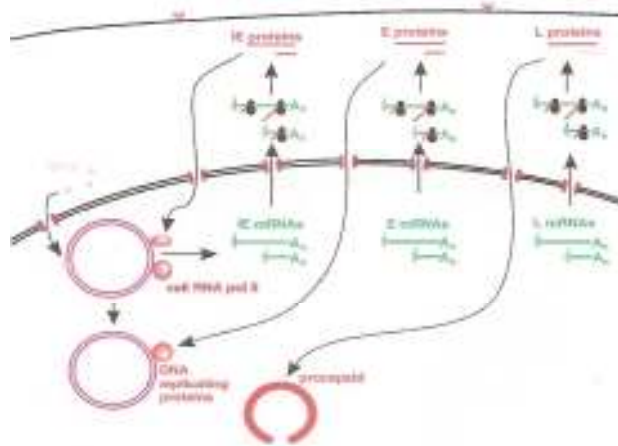


Fig. 7 - Transcrição do DNA viral (HSV-1) no núcleo em três fases: IE= imediata ou muito precoce; E= precoce; L= tardia. (Carter e Saunders, 2007).

#### v. Encapsidação e gemulação

A pró-cápside formada no núcleo é arredondada. O processo pelo qual se converte na cápside e adquire tegumento e invólucro não é bem conhecido. Admite-se que a pró-cápside sai do núcleo por gemulação através do lúmen da membrana nuclear, adquirindo um primeiro invólucro na membrana nuclear interna, perdendo-o depois na gemulação através da membrana nuclear externa e libertando a cápside no citoplasma (Howley e Knipe, 2007), onde se associa a componentes, como a proteína VP16, que constituem o tegumento e adquire invólucro por gemulação em uma vesícula proveniente das membranas do complexo de Golgi; finalmente, a membrana vesicular funde-se com a membrana citoplasmática e o virião definitivo abandona a célula por gemulação (Carter e Saunders, 2007).

#### 5. Latência e reativação dos HHVs

Os HVs apresentam um fenómeno biológico único, a capacidade de latência e de posterior reativação. Após uma primoinfeção, o vírus permanece em determinadas células sem provocar qualquer sintomatologia no hospedeiro, podendo ser reativado por um ou mais fatores e, de novo, produzir viriões; esta reativação pode ser sintomática ou não e é uma nova oportunidade de disseminação do HHV (Fatahzadeh e Schwarz, 2007; Ferreira e Sousa, 2002); a infeção torna-se crónica e tende a aumentar a prevalência

(Mausner e Kramer, 2004). Os locais de latência variam: os vírus dermoneurotrópicos (HSVs e VZV), após a primoinfeção, deslocam-se através da bainha periaxial dos nervos sensitivos até atingirem os gânglios nervosos sensitivos correspondentes à região atingida; nos vírus leucotrópicos (CMV, EBV), a latência ocorre nos leucócitos (nos linfócitos B, no caso do EBV); HHV-6 e HHV-7 apresentam latência nos tecidos linfáticos, tal como HHV-8 que, também, pode persistir em diversos órgãos internos que tenham sido afetados (Ferreira e Sousa, 2002). As células com HSV latente não se dividem, por isso não há produção de proteínas virais, o genoma do vírus comporta-se como se estivesse “desligado”; no caso de EBV latente em linfócitos B, estes dividem-se de vez em quando e o vírus tem que sintetizar proteínas, de modo a manter o seu genoma em cada nova célula (Carter e Saunders, 2007).

Não são bem conhecidos os fatores que podem desencadear a reativação e os mecanismos envolvidos. Pacientes com deficiência de IgA apresentam ulcerações recorrentes da mucosa oral e, com frequência, infeções herpéticas (Arosa, Cardoso e Pacheco, 2007). No caso de HSV, a listagem de fatores possíveis varia um pouco com os autores e inclui: fatores externos, como a exposição solar, a exposição a ambientes quentes ou frios; fatores internos, como a fadiga, o *stress* psicológico, o período menstrual, a relação sexual, a imunodepressão, a administração de corticósteroides, a febre, a cirurgia por laser, traumas tecidulares localizados ou alteração na atividade antiviral da saliva (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). Também são mencionadas reações alérgicas, administração de adrenalina ou de hormonas hipofisárias e emoções (Esteves *et al.*, 2005).

O fator imunodepressão é particularmente importante, pela severidade que pode assumir a patologia; a probabilidade de reativação é tanto maior quanto mais acentuada for ou se tornar a imunodepressão (Carter e Saunders, 2007).

### Capítulo III – HSVs: VÍRUS DOS HERPES SIMPLES

#### 1. Interesse do seu estudo e características gerais

Os Vírus Herpes Simples (HSV) foram os primeiros vírus herpes humanos (Fig. 8) a ser descobertos; o interesse atual no seu estudo ultrapassa a abordagem das patologias que podem provocar e estende-se à investigação na biologia e na biomedicina de assuntos como a translação das proteínas, as conexões sinápticas do SN, a estrutura de membranas e a regulação dos genes (Roizman e Knipe *in Fields et al.*, 2001).

Nos anos 60, Schneeweiss demonstrou que os HSVs apresentam dois serotipos distintos, que se designam por HSV-1 e HSV-2. Os dois tipos têm várias características comuns, como homologia do DNA, determinantes genéticos, tropismo celular e sintomas semelhantes nas doenças que cada um pode provocar (Ferreira e Sousa, 2002) mas são antigenicamente distintos, apresentando, nos respectivos invólucros, proteínas diferentes (Fatahzadeh e Schwarz, 2007).

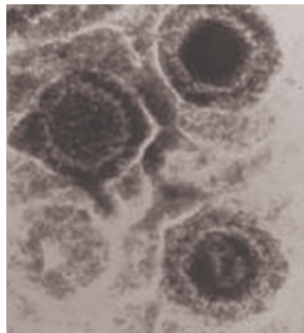


Fig. 8 – HSV, microscópio electrónico (Carter e Saunders, 2007).

A existência de invólucro corresponde a partículas víricas com relativa fragilidade e condiciona a sua replicação e a sua propagação (Ferreira e Sousa, 2002). Tal como na maioria dos outros vírus, o estudo de HSV foi dificultado pela sua diminuta dimensão. No caso de HSV, a massa seca do virião é cerca de  $13 \times 10^{-16}$  g, o diâmetro é cerca de 200 nm e as espículas ou peplómeros têm apenas cerca de 8 nm de comprimento (Roizman e Knipe *in Fields et al.*, 2001). A cadeia de DNA tem em média 150 kpb codificando mais de 80 proteínas (Ferreira e Sousa, 2002). A percentagem de guanina + citosina é muito próxima no DNA de ambos os serotipos de HSV, respetivamente, 68,3% em HSV-1 e 69,0% em HSV-2 (Roizman e Knipe *in Fields et al.*, 2001).

HSV-1 e -2 partilham 83% da identidade dos nucleótidos dentro das respetivas regiões codificadoras de proteínas (Jerome e Morrow, 2010). O genoma detalhado é já

conhecido e encontra-se descrito (Carter, 2007; Howley e Knipe, 2007) mas a sua apresentação sai fora do objeto deste trabalho.

Os genes de tipos  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  dos HSVs controlam diferentes funções que ocorrem em fases diferentes do ciclo de replicação do vírus:

Tabela 2 - Funções dos tipos de genes de HSV (adaptado de Fatahzadeh e Schwarz, 2007).

Genes dos HSVs	Função controlada por cada tipo de gene
$\alpha$	Translação do genoma viral
$\beta$	Transcrição de proteínas, essencial para a síntese do DNA viral
$\gamma$	Reunião e saída das partículas virais da célula infectada

HSV-1 pode utilizar diversos recetores da célula para entrar, o que pode explicar a sua gama ampla de infeções potenciais. HSV-2 é mais restritivo quanto a essa possibilidade de ligação eficaz a recetores à superfície da célula (Xu *et al.*, 2005). A investigação mais aprofundada desta diferença entre os dois serotipos de HSV pode possibilitar o estudo de vacinas eficazes, focadas em alvos muito específicos.

## 2. HSVs: Aspectos relevantes da replicação e da patogenia nas células infetadas.

As glicoproteínas superficiais do vírus mediam a adesão e a penetração do vírus nas células (Ferreira e Sousa, 2002), também induzem as respostas imunes ao vírus; pelo menos 10 glicoproteínas virais (gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gK, gL e gM) são conhecidas e uma 11<sup>a</sup> (gJ) foi relatada (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001). A supressão de gH permite que haja apenas um ciclo de replicação viral. Este princípio está a tentar ser aplicado no desenvolvimento de vacinas (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001).

Pelo menos cinco proteínas virais asseguram a expressão dos genes virais e a mobilização das proteínas celulares necessárias para a síntese de DNA viral e proteínas:

- 1)  $\alpha$ -TIF (*trans-inducing factor*) ou VP16, empacotada no tegumento, aumenta o nível basal de expressão dos genes;
- 2)  $\alpha$ -proteína ICP4 (*infected cell protein*) liga-se diretamente a ambos os locais com alta ou baixa afinidade no DNA viral;
- 3) ICP0 liga uma série de proteínas celulares; promove as condições para o início da fase S (síntese do DNA) mas sem permitir a divisão celular; mantém um nível elevado de síntese de

proteínas para seu próprio uso; 4) ICP27, também uma  $\alpha$ -proteína, bloqueia o *splicing*<sup>1</sup> do RNAm; 5) ICP 22,  $\alpha$ -proteína, mal conhecida ainda (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001). Estudos recentes parecem indicar que esta última se trata de uma proteína viral muito precoce que potencia a expressão dos genes virais e a modificação da RNA-polimerase II (Rice, 2010).

As proteínas do tegumento melhoram a capacidade de HSV se replicar; em geral, as proteínas virais interagem com as proteínas celulares, quer redirecionando a sua função, quer bloqueando-a (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001). O metabolismo próprio da célula (síntese do DNA e de proteínas) é suspenso desde o início da infecção (Roizman e Knipe *in* Fields *et al.*, 2001).

A replicação viral é muito deletéria para a integridade da célula; os cromossomas celulares são marginalizados para a membrana nuclear e degradam-se, os nucléolos acumulam-se à parte, o aparelho de Golgi é fragmentado e disperso e altera-se a rede de microtúbulos. São eventos que criam um ambiente favorável para a síntese do DNA viral, para a produção de glicoproteínas virais e para a exocitose dos viriões, bem como para impedir a resposta da célula à infecção (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001).

Dos 84 genes conhecidos codificados por HSV 1 e 2, pelo menos 45 são dispensáveis para o desenvolvimento do vírus nas células; no entanto, estes 45 incluem genes cujos produtos permitem a adesão e a entrada do vírus, a transmissão eficiente entre células, a exocitose e o bloqueio das respostas celular e imune (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001).

### **3. HSVs: Epidemiologia**

#### **i. HSV-1**

HSV-1 está largamente disseminado na humanidade. Há 15 anos estimativa-se que 45 a 98 % dos adultos no Mundo, e 40 a 63 % dos adultos nos EUA, eram seropositivos em relação ao vírus (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). A prevalência mundial varia com a idade, com o grupo racial, com a localização geográfica e com a situação socioeconómica (Fatahzadeh e Schwarz, 2007); a falta de higiene e, em geral, de prevenção sanitária nos países subdesenvolvidos concorrem para que a prevalência de anticorpos contra HSV-1 ultrapasse 90% nas crianças com 2 anos (Ferreira e Sousa, 2002); no mesmo sentido, estudos nos EUA revelaram níveis de prevalência em

---

<sup>1</sup> Processo no qual os intrões são removidos e a cadeia de RNA é refeita por ligações covalentes entre os hexões.

crianças e adolescentes africo-americanos claramente superiores aos verificados em indivíduos brancos dos mesmos escalões etários, por exemplo 35% versus 18%, respetivamente (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001). Em Portugal, não foi possível obter dados estatísticos globais sobre a prevalência de HSV-1, porque as estatísticas disponíveis da DGS não se apresentam relacionadas ao nível das infeções herpéticas; mencione-se, contudo, um estudo recente focado em um estabelecimento prisional em Coimbra, com uma pequena amostra de cerca de 150 indivíduos (sexo masculino), no qual as seropositividades para HSV-1 e para HSV-2 foram, respetivamente, 82% e 20%, tendo os autores salientado como fatores adicionais de risco nas prisões para contrair doenças infecciosas: redução do espaço e de ventilação, assédio sexual, tatuagens e *piercing* não profissionais e *stress* psicológico (Marques *et al.*, 2011). Na Europa, um estudo com 12 anos estimava uma prevalência entre 60 a 90 % da população (Bentham *et al.*, 2001). Em países grandes, como o Brasil, a localização geográfica pode originar diferenças acentuadas: um estudo estimou prevalências de 78 % versus 47 %, em Manaus e Fortaleza, respetivamente (Clemens e Fahrat, 2010). Um estudo recente no Irão revelou 58,4% de seropositivos para HSV-1 e apenas 3,5% para HSV-2 (Rezaei-Chaparpordi *et al.*, 2012).

HSV-1 transmite-se por contacto direto entre pessoas (partículas de saliva contendo vírus, fluidos vesiculares, contactos entre mãos ou outras partes do corpo contaminadas) ou partilha de objetos contaminados ou mesmo por autoinoculação (como na infeção herpética ocular) (Ferreira e Sousa, 2002). A transmissão do indivíduo A (com primoinfeção ou com infeção recorrente), para um indivíduo B, é possível mesmo se A estiver assintomático (Rodrigo *et al.*, 2010; Fatahzadeh e Schwarz, 2007).

## ii. HSV-2

Também para este vírus há alguma disparidade nas estatísticas disponíveis.

HSV-2 é a principal causa indutora de ulcerações genitais de natureza sexual nos países desenvolvidos (Costa *et al.*, 2006; Fatahzadeh e Schwarz, 2007) e a sua prevalência tem aumentado não só nos países em vias de desenvolvimento, sobretudo em África (Costa *et al.*, 2006), mas também, por exemplo, nos EUA onde há cerca de 10 anos, 20 a 25 % dos adultos com cerca de 40 anos eram seropositivos para HSV-2 (Kimberlin e Baley, 2013), estimando-se nesse País que cerca de 50 milhões de pessoas eram afetadas por herpes genital (Fatahzadeh e Schwarz, 2007); estatísticas oficiais mais recentes,

referentes a 2008 nos EUA, reduzem esse número para 24,1 milhões, embora estimem um acréscimo anual de 776.000 novas infeções por HSV-2 (CDCP, 2013).

Segundo a OMS, a prevalência mundial, no ano de 2003, era estimada em cerca de 536 milhões de casos, sendo maior no sexo feminino (Looker, Garnett e Schmid, 2008); a distribuição é muito assimétrica, por exemplo, na Europa ocidental 18 % das mulheres e 13% dos homens, contra 70 % das mulheres e 55% dos homens na África subsaariana (Penello *et al.*, 2010). A prevalência de herpes genital aumenta com os seguintes fatores: idade, sexo feminino, pior situação socioeconómica, doença sexual transmitida anteriormente, idade mais cedo da primeira relação sexual (raramente se detetam anticorpos contra HSV-2 antes da puberdade) e maior número de parceiros sexuais (Fatahzadeh e Schwarz, 2007).

Assinale-se, ainda, que a infeção genital é, em geral, provocada por HSV-2, embora também possa sê-lo por HSV-1, com tendência para aumentar devido à maior disseminação de HSV-1 e a práticas de sexo oral; nos EUA, a infeção genital por HSV-1 passou de 10% no início dos anos 80 para 20% em meados dos anos 90, mas em certos países (Singapura, Inglaterra, Suécia, Noruega, Japão) pode atingir 40% (Kimberlin, 2004). O contacto oral-genital também tem contribuído para aumentar as infeções por HSV-2 na parte superior do corpo (Carter e Saunders, 2007).

A infeção prévia com HSV-1 parece conferir imunidade cruzada e daí alguma proteção contra a primoinfeção por HSV-2 e vice-versa (Ferreira e Sousa, 2002), melhorando a severidade, a duração e a frequência de uma possível infeção posterior pelo outro serotipo (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). Por sua vez, a infeção com HSV-2 aumentaria duas a três vezes o risco de transmissão de HIV (Penello *et al.*, 2010), o que é agravado pelo facto de só uma minoria de indivíduos infetados com HSV-2 terem disso conhecimento (Bentham *et al.*, 2001). Estas interações, entre HSV-1 e HSV-2, bem como entre HSV-2 e HIV, continuam a ser investigadas pela sua influência no estudo de vacinas, sobretudo contra a infeção genital por HSV-2, que adicionalmente dificultariam a transmissão de HIV (Azwa e Barton, 2009).

#### **4. Infeções herpéticas por HSVs: patogénese e sintomatologia**

Os HSVs entram no hospedeiro, em geral, pela pele ou pelas mucosas, sendo habituais (mas não exclusivas) as vias oro facial para HSV-1 e genital para HSV-2. Tendo em consideração a interação entre HSV-1 e HSV-2, há autores que reservam o termo “primoinfeção” para os casos em que o indivíduo não possuía antes anticorpos contra

qualquer dos dois vírus, designando por “primeiro episódio de infecção não-primária” os casos em que a infecção por HSV-2 ocorre em indivíduo com anticorpos contra HSV-1 (e vice-versa) (Kimberlin e Baley, 2013). A apresentação clínica da doença provocada por um dos vírus pode depender da infecção prévia com um deles (Patel *et al.*, 2010).

A reativação após latência, se e quando ocorrer, tende a ser menos grave que a primoinfecção na sintomatologia que provoca, mas deve sublinhar-se que ambas (sobretudo, a reativação) podem ser inaparentes ou passar despercebidas quanto à sua etiologia (Ferreira e Sousa, 2002). A reativação do vírus poderá chamar-se “recorrência” quando a infecção é subclínica e “recrudescência” quando é sintomática, embora os clínicos tendam a não fazer esta distinção (Fatahzadeh e Schwarz, 2007), que não é meramente terminológica, tem reflexo em estratégias preventivas, já que a maioria dos portadores de HSV, por ausência de manifestações clínicas claras, desconhece que está infetada e assim facilita a sua transmissão (Kimberlin e Baley, 2013).

Quando o sistema imunitário do hospedeiro estiver deprimido, como nos pacientes seropositivos para HIV ou outros que tenham sido submetidos a tratamentos pós-transplante de órgãos ou com doses continuadas de corticosteroides, as infecções por HSV podem ter consequências muito graves ou mesmo fatais (Ferreira e Sousa, 2002; Rodrigo *et al.*, 2010). Quanto mais severa a primoinfecção na dimensão, no número e na extensão das lesões, maior parece ser a probabilidade de recorrências ou da frequência destas (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001).

#### **i. Gengivoestomatite herpética (GEH)**

A GEH é, em geral, provocada por HSV-1 mas a possibilidade de HSV-2 ser o agente causador não pode ser excluída, sobretudo em adultos. A primoinfecção é, em regra, inaparente; apenas 15 a 20 % dos pacientes apresentam sintomas claros de doença (Ferreira e Sousa, 2002); por isso, o momento em que se produziu a primeira infecção é, em geral, desconhecido (Beers e Berkow, 1999). Quando sintomática, a GEH produz lesões vesiculares com fluido claro, sobre bases inflamatórias ligeiramente elevadas (Beers e Berkow, 1999), na região oral e perioral, podendo afetar as gengivas, a língua, a faringe e até o esófago (Esteves *et al.*, 2005). O fluido contido nas vesículas é muito rico em partículas víricas (Ferreira e Sousa, 2002). O paciente pode fazer febre elevada, entre 39 e 40 °C (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001), acompanhada de dor e mal-estar geral. As vesículas produzem, em geral, ulcerações e erosões posteriores, acompanhadas de

edema das mucosas (Fig. 9 e 10), dificultando a alimentação porque o processo de deglutição torna-se doloroso (Whitley *in Fields et al.*, 2001), podendo assim provocar desidratação (Rodrigo *et al.*, 2010); este risco é maior em crianças, que são aliás as mais atingidas pela primoinfeção sintomática, em idades entre 1 e 5 anos (Fatahzadeh e Schwarz, 2007) .



Fig. 9 - GEH em criança (inflamação intensa da gengiva, vesículas no lábio interno) (Fatahzadeh e Schwarz, 2007)



Fig. 10 - GEH em criança, com afetação perioral (Whitley *in Fields et al.*, 2001)

O período de incubação é de 2 a 12 dias (Whitley *in Fields et al.*, 2001). Um a dois dias antes que surja a sintomatologia descrita, pode haver um pródromo de ardência e parestesia no local de inoculação, com mal-estar, febre, mialgia, adenopatia cervical ou submandibular, perda de apetite ou dor de cabeça (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). O clínico deve verificar se as lesões são intraorais ou nos lábios, porque as primeiras são mais prováveis na GEH primária e as segundas nas infeções recorrentes que correspondem ao herpes orolabial (Ferreira e Sousa, 2002; Whitley *in Fields et al.*, 2001). Pode ser necessário um diagnóstico mais preciso, requerendo testes serológicos ou, com maior sensibilidade, a deteção de DNA vírico por reação em cadeia da polimerase (PCR) (Azwa e Barton, 2009). A serologia pode permitir a identificação de anticorpos dirigidos contra as glicoproteínas virais gG1 e gG2, as quais são específicas, respetivamente, dos tipos 1 e 2 do vírus; pode ser feita por técnicas imunoenzimáticas EIA (*Enzyme Immuno Assay*) e ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) (Rodrigo *et al.*, 2010). A titulação de anticorpos IgG e IgM pode permitir caracterizar a fase infecciosa do doente: na fase inicial de primoinfeção, apenas IgM é positiva, em fase mais tardia da primoinfeção, IgM e IgG são positivas, com progressivo declínio de IgM; na reativação, IgG é elevada e na latência é positiva mas com títulos mais baixos do que nas reativações (Rodrigo *et al.*, 2010). As limitações a este teste são o facto de IgG ser detetável apenas 2 semanas a 3 meses depois do início dos sintomas e de alguma

variabilidade nos valores de IgM; por isso, o teste não é recomendado na prática clínica corrente (Patel *et al.*, 2010).

Em geral, o prognóstico da GEH é favorável e as lesões curam gradualmente sem deixar cicatrizes, dentro de um prazo de 8 a 12 dias (Beers e Berkow, 1999), ou 10 a 14 dias (Fatahzadeh e Schwarz, 2007), ou 2 a 3 semanas no caso específico da GEH primária (Whitley *in Fields et al.*, 2001). O vírus, depois da cicatrização, pode persistir na cavidade oral durante várias semanas (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). Tanto na primoinfeção como em reativações, a saliva contém o vírus e é, portanto, um meio possível de transmissão (Mahy, 2009).

## ii. Herpes orolabial (HOL)

A GEH corresponde, em geral, à primoinfeção, o HOL é a forma predominante de recrudescência, com uma frequência que habitualmente ocorre até 2 ataques por ano mas que, em 5-10% dos pacientes, pode atingir ou mesmo ultrapassar 6 episódios anuais (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). A localização mais frequente é nos lábios (herpes labial) e na zona de ligação destes com a face, embora seja possível em outras zonas como o nariz, as orelhas e a zona ocular (Esteves *et al.*, 2005); pela sua importância, esta última será tratada à parte na alínea seguinte. Cerca de 6 horas antes da ocorrência de lesões, verifica-se na zona atingida um pródromo de dor, ardor ou prurido, com algum edema (Fig.11). A eventual aplicação de terapia antiviral nesta fase é mais eficaz na redução dos sintomas e na duração da doença (Consolaro e Consolaro, 2009).



Fig. 11 - Herpes labial; pródromo com início das primeiras lesões (Consolaro e Consolaro, 2009)

Após 1 a 2 dias, surgem algumas vesículas pequenas que tendem a formar um aglomerado ou cacho e que evoluem depois para pequenas úlceras que adquirem crosta cerca de 3 a 4 dias depois (Whitley *in Fields et al.*, 2001). Os sintomas podem variar muito, desde simples desconforto até lesões extensas labiais, nasais externas ou no septo nasal ou nas faces (compare-se as Fig. 12, 13 e 14). Surtos mais frequentes e/ou mais graves podem provocar desfiguração e problemas psicológicos (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). Nos primeiros 4 dias, a doença é habitualmente dolorosa e incómoda, depois a dor atenua-se e desaparece, se não houver infecção bacteriana secundária; se esta ocorrer (Fig. 14), pode ser necessário recorrer a antibioterapia (Consolaro e Consolaro, 2009). A

cicatrização ocorre dentro de uma semana (Ferreira e Sousa, 2002) ou, eventualmente, duas semanas, mas o vírus é detetável na zona afetada mesmo 3 a 5 dias depois (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). Em geral, as lesões não deixam cicatrizes, embora recrudescências frequentes no mesmo local possam originar cicatriz despigmentada (Esteves *et al.*, 2005).



Fig. 12 - Herpes labial, com lesões não extensas, em parte ulceradas (Mesquita-Guimarães, 1983)



Fig. 13 - Herpes labial, com lesões em área extensa (Esteves *et alii*, 2005)



Fig. 14 - Herpes labial, com posterior infecção, bacteriana (Consolaro e Consolaro, 2009).

### iii. Herpes ocular

O herpes ocular pode ocorrer como primoinfeção ou como recorrência, sendo causado em geral por HSV-1 ou, sobretudo, por HSV-2 no caso de recém-nascidos afetados por herpes neonatal (Ferreira e Sousa, 2002). Há 12 anos, estimava-se que, só nos EUA, eram diagnosticados anualmente cerca de 300.000 casos de herpes ocular (Whitley *in Fields et al.*, 2001). Os sintomas não são em geral específicos: vermelhidão e irritação ocular, fotofobia, lacrimejamento frequente e inflamação na pálpebra ou na parte inferior do olho, sintomas que também ocorrem em conjuntivites por outras causas e outras doenças oculares, o que pode dificultar o diagnóstico (Oliveira, 2010). Em geral, a doença é unilateral mas, em casos pouco frequentes, pode atingir os dois olhos (Whitley *in Fields et al.*, 2001). As principais formas patológicas que o herpes ocular pode assumir são:

- a) Queratite, com lesões na córnea superficial (queratite epitelial) ou nas zonas mais profundas da córnea (queratite estromal) (Oliveira, 2010). As lesões podem tomar a forma de ramificações características (dendrites) (Fig. 15) que causam, sobretudo nas zonas mais profundas, perda de visão por opacidade crescente da córnea (Whitley *in Fields et al.*, 2001), podendo mesmo levar a cegueira (Ferreira e Sousa, 2002).
- b) Conjuntivite, com inflamação, intumescimento e formação de vesículas na pálpebra; em geral, não causa problemas de visão (Fig. 16) (Oliveira, 2010).

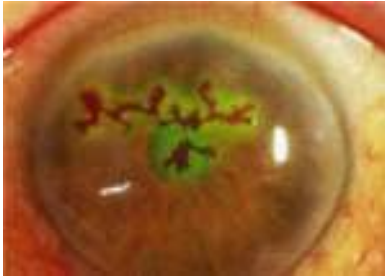


Fig.15 - Herpes ocular; queratite, com lesões dendríticas (Oliveira, 2010)



Fig. 16 - Herpes ocular; conjuntivite, com inflamação e lesões vesiculares (Oliveira, 2010)

c) Queratoconjuntivite, com alterações na córnea e também na conjuntiva, podendo ocorrer na córnea as patologias descritas na alínea a) e também aumento de volume do gânglio pré-auricular (Esteves *et al.*, 2005).

d) Uveíte, inflamação em uma das partes da úvea (íris, coróideia e corpo ciliar), designando-se em conformidade: irite, coroidite ou ciclite, podendo atingir mais do que uma. A uveíte herpética pode ser grave porque pode aumentar a pressão ocular e provocar descolamento da retina (Oliveira, 2010). Muito raramente, HSV (e também VZV) podem provocar necrose da retina (Beers e Berkow, 1999).

O diagnóstico tardio de herpes ocular pode dificultar a eficácia do tratamento (Oliveira, 2010). A queratite e a queratoconjuntivite têm um processo lento de cura, que pode ir até um mês, mesmo com tratamento antiviral adequado (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001).

#### iv. Herpes genital

A grande maioria das pessoas infetadas não tem conhecimento de que o estão, porque os episódios de recorrência ou mesmo a primoinfeção, apesar da tendência para esta ser mais severa, são em geral assintomáticos (Ferreira e Sousa, 2002; Penello *et al.*, 2010) ou atípicos, confundindo-se com simples irritações da zona genital (Stöppler, 2008). Perante lesões atípicas, o diagnóstico apenas clínico pode não ser suficiente para distinguir o herpes genital de outras dermatoses genitais, recomendando-se, se possível, a realização de ensaios laboratoriais (Patel *et al.*, 2010); estes são também de recomendar se, diagnosticado herpes genital, o clínico procurar esclarecer o tipo exato de HSV, já que o prognóstico e o aconselhamento ao paciente podem ser diferentes conforme se trate de HSV-1 ou -2 (CDCP, 2010).

Quando sintomática, a primoinfeção é precedida por um pródromo, focalizado na zona da futura lesão, de dor, ardência e sensação de “formigueiro”; estes sintomas duram cerca de 24 horas. A primoinfeção estabelecida manifesta-se inicialmente por cefaleia,

febre, mal-estar e adenopatia inguinal (Ferreira e Sousa, 2002), sintomas que costumam desaparecer antes da cura das lesões (Penello *et al.*, 2010); estas surgem 4 a 7 dias depois do início da infecção (Beers e Berkow, 1999), sob a forma de vesículas dolorosas, de dimensão variável: na mulher (Fig. 17), nos pequenos lábios, na vulva, na vagina e no trato urinário, podendo também atingir o útero; no homem (Fig. 18), no pênis, podendo também atingir o escroto (Fatahzadeh e Schwarz, 2007; Mesquita-Guimarães, 1983). Na primoinfeção as lesões podem ser muito dolorosas e ocorrer também disúria e dificuldade de andar, mais comuns em mulheres, afetando psicologicamente o paciente (Penello *et al.*, 2010).



Fig. 17 - Herpes genital em paciente imunodeprimida (Fatahzadeh e Schwarz, 2007)



Fig. 18 - Herpes genital em paciente imunocompetente . (Fatahzadeh e Schwarz, 2007)

As vesículas rompem depois, ulceram e formam-se crostas sobre as lesões que curam, em geral sem deixar cicatrizes, em 2 a 6 semanas (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). A persistência de lesões por várias semanas, ou o surgimento de novas lesões, pode levar o clínico a suspeitar de imunodepressão e a requerer os ensaios respectivos (Beers e Berkow, 1999).

A reativação do vírus latente é a regra; cerca de 90 % dos pacientes a quem foi assinalada a primoinfeção, relataram episódios posteriores de recorrência (Stöppler, 2008). A reativação é muito menos frequente se o herpes genital tiver sido causado por HSV-1 (CDCP, 2010). Há uma correlação direta entre a severidade da primoinfeção e a frequência de recorrências; estima-se que 1/3 dos pacientes têm mais de 8 ou 9 recorrências anuais, 1/3 cerca de 4 a 7 e o restante apenas 2 ou 3 (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001). Na mulher, há uma tendência para que a intensidade dos sintomas, quando existam, vá diminuindo ao longo dos anos nas sucessivas recorrências (Stöppler, 2008). A complicação local mais comum é a infecção bacteriana secundária mas podem surgir complicações sistêmicas, como a meningite asséptica. Esta é rara em homens mas, em mulheres, podem atingir 25% dos casos de primoinfeção (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001)

ou mesmo 30% (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). A consequência potencialmente mais importante é o herpes neonatal, que será abordado adiante.

O risco de transmissão é um dos aspetos mais importantes na gestão da infeção genital por HSV. O risco parece ser maior durante a fase prodrómica e quando há recorrência com lesões (recrudescência), mas a transmissão também pode ocorrer durante episódios subclínicos de reativação (Patel *et al.*, 2010). As úlceras genitais, provocadas por HSV ou por outras doenças sexualmente transmitidas, aumentam 2 a 5 vezes o risco de transmissão de HIV. Inversamente, a SIDA potencia a gravidade clínica e a resistência ao tratamento das úlceras genitais (Costa *et al.*, 2006).

Existindo lesões, se for decidido realizar ensaios laboratoriais, o ensaio de PCR é o mais sensível (quanto à deteção de vírus) e o de maior especificidade (quanto ao tipo de vírus) mas, além de mais caro, pode não estar disponível e não deteta se o vírus é ou não resistente; o ensaio de cultura de vírus, com sensibilidade e especificidade altas, é contudo lento, trabalhoso, tornando-se também caro e exigente quanto a condições de transporte e refrigeração; os ensaios de deteção de antigénios são menos sensíveis e específicos e, por isso, menos recomendáveis (Kimberlin e Baley, 2013; Patel *et al.*, 2010). Quer a UE quer os EUA, respetivamente nas publicações *2010 European guideline for the management of genital herpes* e *Sexually Transmitted Diseases; Treatment Guidelines, 2010*, descrevem em detalhe o tipo de ensaios, as vantagens e inconvenientes de cada um (Patel *et al.*, 2010; CDCP, 2010).

## **v. Herpes neonatal**

A infeção do recém-nascido por HSV é, felizmente, rara mas pode implicar morbidade e mortalidade elevadas (Neves *et al.*, 2007). Nos EUA, um estudo que abrangeu mais de 4 milhões de nascimentos detetou cerca de 0,04 % de casos de herpes neonatal, contrastando com a prevalência elevada, já referida, de infeção genital por HSV naquele País; portanto, em apreciável número de nascimentos, o recém-nascido está potencialmente sujeito a contrair a infeção e é importante gerir o melhor possível esse risco (Kimberlin e Baley, 2013). O diagnóstico clínico precoce é difícil: primeiro, porque cerca de 70% dos recém-nascidos infetados com HSV nascem de mães sem historial clínico da infeção (O’Riordan *et al.*, 2006); segundo, porque os sintomas como febre ou hipotermia não são específicos e as vesículas na pele, a manifestação mais comum da doença, estão ausentes em até 40 % dos casos de herpes neonatal com

doença disseminada ou doença do SNC (Shah *et al.*, 2011) ou em cerca de 20% dos recém-nascidos com doença disseminada (Whitley *in Fields et al.*, 2001), que são, precisamente, os casos mais graves.

O recém-nascido pode ser infetado: a) no parto, porque recebeu partículas víricas libertadas pela mãe no momento do parto eutócico; b) no período pós-parto, em contacto com alguém infetado, mãe ou outra pessoa; c) *in útero*. O primeiro caso é, de longe, o mais provável, cerca de 85 % (Kimberlin e Baley, 2013) ou, pelo menos, 75 a 80% das infeções (Ferreira e Sousa, 2002; Whitley *in Fields et al.*, 2001), enquanto o último caso é muito raro (Ferreira e Sousa, 2002) ou não ultrapassa os 5% dos casos (Kimberlin e Baley, 2013), correspondendo a infeção vertical aos restantes casos.

Cinco fatores influenciam a possibilidade de transmissão para o recém-nascido: 1º, o tipo de infeção da mãe, sendo muito maior o risco se a mãe tiver primoinfeção no período perinatal e menor se tiver uma recorrência; 2º, o nível de desenvolvimento na mãe de anticorpos contra HSV, diminuindo o risco se aquele for mais elevado; 3º, a duração da rotura de membranas no parto, aumentando o risco quando essa duração é maior, possivelmente porque aumenta o tempo de contacto do feto com infeção genital preexistente ao nível do útero; 4º, a integridade das barreiras mucocutâneas do feto, que pode ser ferida por técnicas ou instrumentos obstétricos, facilitando a inoculação do vírus (Whitley *in Fields et al.*, 2001); 5º, o tipo de parto, correspondendo a cesariana a um risco menor (Kimberlin e Baley, 2013) e sendo o método recomendável se a mãe tiver herpes genital ativo ou historial de recorrências frequentes (Ferreira e Sousa, 2002).

A doença pode ser localizada e atingir apenas zonas da pele, dos olhos e da boca (doença mucocutânea), sendo mais fácil de reconhecer pelo forte aparecimento de vesículas nessas zonas; pode também ser localizada mas no SNC (encefalite herpética) e, eventualmente também, mucocutânea; pode ser disseminada, atingindo vários órgãos (pulmões, fígado, suprarrenais, baço, estômago, rins, coração), podendo ou não atingir também o SNC e manifestar-se na pele, olhos e boca (Beers e Berkow, 1999).

O início das manifestações clínicas da doença ocorre, tipicamente, após 10 a 12 dias de vida, nos casos de doença na pele, nos olhos e na boca e doença disseminada, ou algo mais tarde, 17 a 19 dias, se houver doença no SNC (Kimberlin e Baley, 2013). A doença disseminada é a situação mais grave, com maior mortalidade; a doença do SNC, pode também ser fatal ou pode deixar sequelas irreversíveis; ambas exigem um

tratamento muito precoce, mesmo com sintomas clínicos ainda imprecisos, como convulsões, letargia, irritabilidade, instabilidade térmica, recusa alimentar ou resposta desfavorável à antibioterapia em um recém-nascido com sépsis (Neves *et al.*, 2007).

A melhor técnica de diagnóstico é a PCR, realizada em amostra do LCR, do sangue, da urina, de fezes ou de lesões mucocutâneas (se existirem), com elevada sensibilidade (Neves *et al.*, 2007), ao contrário de testes serológicos porque é provável a presença de anticorpos contra HSV-1 e/ou -2, transferidos da mãe para o recém-nascido através da placenta (Kimberlin e Baley, 2013). No caso de doença mucocutânea, recomenda-se o ensaio de cultura de vírus, a partir de material recolhido das lesões, embora possa ser realizada a PCR em paralelo (Kimberlin e Baley, 2013).

O prognóstico do herpes neonatal depende da forma da doença. Há alguma disparidade entre autores nas taxas de mortalidade que apontam, mas estas espelham sempre a gravidade desta IH. Em Portugal, é necessário melhorar a informação de cada óbito infantil ou fetal para a produção de estudo epidemiológico (George, 2013; Nogueira *et al.*, 2013). Sem tratamento, a mortalidade é muito alta, 85% para a doença disseminada, cerca de 50 % para a doença mucocutânea ou para encefalite herpética, ficando pelo menos 95 % dos sobreviventes com graves sequelas neurológicas (Beers e Berkow, 1999) mas, para a encefalite herpética, outros autores indicam uma taxa ainda mais alta, 70% (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). O progresso nos meios e procedimentos de diagnóstico tem permitido a deteção muito precoce da infeção e a aplicação de terapia antiviral nesta fase muito inicial tem sido eficaz na redução da mortalidade para cerca de metade e no aumento de curas sem sequelas posteriores (Beers e Berkow, 1999).

#### **vi. Eczema herpético**

Se a pele estiver fragilizada, por exemplo por uma queimadura, por uma dermatite atópica ou por certos procedimentos cosméticos, há a possibilidade de uma infeção oral ou perioral por HSV se disseminar nessa região afetada, dando origem a uma doença chamada eczema herpético ou erupção variceliforme de Kaposi (Fatahzadeh e Schwarz, 2007; Ferreira e Sousa, 2002). Caracteriza-se pelo aparecimento agudo, em uma área extensa, de nódulos vesiculares e ulcerativos, não distintos à vista, e placas, fazendo lembrar o aspeto da doença impetigo. As vesículas coalescem em extensas áreas de erosão, suscetíveis de superinfeção bacteriana. Pode ocorrer também febre e mal-estar. Não há disseminação, porque os nervos e gânglios da área não são envolvidos e, por

isso, não é provável que a doença se instale de forma recorrente (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). Habitualmente, há formação de crostas e as lesões curam dentro de 1 mês.

### vii. Herpes *gladiatorum*

Desportos, como a luta greco-romana, implicam contactos intensos e prolongados entre a pele dos atletas, facilitando a contaminação por HSV entre eles. As manifestações habituais são erupções cutâneas na face, nas orelhas e no pescoço, 2 semanas após contacto, mas os membros e o tronco também podem ser afetados (Fig. 19, 20 e 21). Pode ocorrer um pródromo com dor de garganta, adenopatia, febre ou “formigueiro” em certas zonas da pele (Pretzel, 2007). Episódios de herpes gladiatorum obrigam a afastar o atleta das competições durante um período adequado (Fatahzadeh e Schwarz, 2007).



Fig. 19 - Herpes gladiatorum , após 10 dias do início das lesões (Aquino, 2007)



Fig. 20 - Herpes gladiatorum, região cervical (D’Acri, 2012)



Fig. 21- Herpes gladiatorum, na mão ( D’Acri, 2012)

### viii. Panarício herpético

Manifesta-se geralmente em um ou mais dedos da mão e resulta da inoculação direta de HSV-1 ou -2 em uma zona em que a pele está escoriada (Ferreira e Sousa, 2002).

A manifestação comum (Fig. 22) é a formação de vesículas, usualmente na falange distal dos dedos, sem que haja muita tensão na polpa do dedo, distinguindo-se assim do panarício de origem bacteriana (Beers e Berkow, 1999). A zona afetada apresenta edema e eritema e pode haver dor intensa e nevrite (dedo e antebraço).

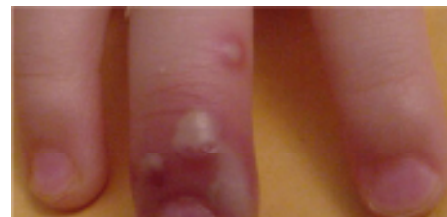


Fig. 22 - Panarício herpético (Fatahzadeh e Schwarz, 2007)

A doença pode afetar profissionais de saúde (dentistas, por exemplo) que lidem com pacientes com IHS (Beers e Berkow, 1999). O uso sistemático de luvas de proteção por

parte destes reduziu esta infecção por HSV-1. Em crianças pequenas pode resultar de autoinoculação durante uma GEH primária, devido ao gesto de introduzir o dedo na boca (Fatahzadeh e Schwarz, 2007). Em adolescentes e adultos a doença pode resultar de contacto digital-genital.

#### **ix. Encefalite herpética. Meningite herpética**

São infeções graves. Sem tratamento, a evolução é rápida para coma e morte (Higashi, 2005). Em pacientes não tratados a mortalidade é superior a 70 % e apenas 2,5 % recuperam completamente as funções neurológicas (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001). Em crianças, o vírus causador é, em geral, HSV-1, enquanto em adultos pode ser também HSV-2 (Ferreira e Sousa, 2002). Nos EUA, a encefalite herpética representa cerca de 10% de todas as encefalites, ocorrendo um terço antes dos 20 anos e metade depois dos 50 (Higashi, 2005). A encefalite herpética deve ser diferenciada de outras infeções encefálicas; a ocorrência precoce de tremores e de sinais de envolvimento dos lobos frontais ou temporais, que podem ser cedo detetados por RM, são argumentos a favor de IH, e a presença de DNA vírico pode ser confirmada por PCR sobre amostra do LCR (Beers e Berkow, 1999). Testes mais demorados que detetem HSV são pouco ou nada úteis, dada a importância de iniciar desde logo o tratamento, se a infeção por HSV for sugerida mesmo sem estar ainda confirmada (Beers e Berkow, 1999); é o caso de testes serológicos, em relação aos quais há ainda outras limitações de interpretação devido à possibilidade de reações cruzadas entre diversos HHVs (Ferreira e Sousa, 2002). A meningite herpética é rara, mas pode ocorrer associada a encefalite (Ferreira e Sousa, 2002).

#### **5. Infeções herpéticas por HSVs: prevenção e tratamento.**

Na abordagem da prevenção e tratamento das IHS por HSV deve ter-se em conta os seguintes aspetos: 1) A elevada prevalência do vírus, em geral sem conhecimento do hospedeiro; 2) A possibilidade de transmissão a partir de hospedeiros assintomáticos; 3) A ausência do diagnóstico exato e atempado, quando a sintomatologia não é específica; 4) A impossibilidade (atual) de cura total, devido ao fenómeno de latência e reativação; 5) A inexistência atual de vacinas eficazes (Rompalo, 2011); 6) A importância de medidas preventivas, sobretudo durante a gravidez e o parto; 7) A possibilidade de utilizar fármacos antivíricos na doença manifesta ou como terapia supressora.

**i. Medidas preventivas gerais para controlar as infeções por HSV**

A estratégia preventiva mais geral é promover a educação sistemática das pessoas em relação às características das infeções por HSV (Fatahzadeh e Schwarz, 2007), explicando as formas e os riscos de contágio, a latência e a reativação, a impossibilidade atual de cura mas também a necessidade de recorrer à ajuda médica ou do farmacêutico. Se houver manifestação mucocutânea, diminui-se o risco de transmissão evitando o contacto com as lesões, direto ou indireto; por exemplo, um paciente com herpes labial pode transmitir o vírus através do beijo mas também das mãos contaminadas, de objetos pessoais como toalhas, escovas de dentes ou copos (Simón, 2012). Gestos simples como o esfregar os olhos ou menor cuidado no manuseamento de lentes de contacto podem, por autoinoculação, originar herpes ocular, com consequências potencialmente graves (Beers e Berkow, 1999; Simón, 2012). Para os profissionais de saúde, o uso de luvas no contacto com pacientes sintomáticos pode evitar, por exemplo, o panarício herpético (Ferreira e Sousa, 2002). Inversamente, se a infeção (sobretudo, sintomática) atinge o profissional de saúde, pode ser necessário o seu afastamento temporário da prestação de serviço a pacientes de risco, como recém-nascidos, dado que o uso de luvas ou de máscara pode não ser suficiente; o risco de transmissão e a necessidade de higiene rigorosa das mãos deve ser enfatizado e fazer parte da formação destes profissionais (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001). Uma segunda medida, também geral, é manter uma higiene rigorosa da zona afetada, recorrendo a lavagens com sabão suave ou desinfetantes se forem prescritos, de modo a evitar o agravamento e a superinfeção bacteriana das lesões (Ferreira e Sousa, 2002; Patel *et al.*, 2010; Simón, 2012). Como terceira medida preventiva, pode ser útil a terapia supressora com antivíricos sistémicos, cujo objetivo é impedir ou limitar a ocorrência e a gravidade de lesões nas reativações do vírus (Simón, 2012).

**ii. Medidas preventivas para controlar herpes genital**

Para limitar o risco de transmissão vertical do vírus, a mulher é o principal alvo destas medidas, que se podem resumir assim:

a) Dar informação geral a ambos os parceiros, em relação às características e formas de transmissão da doença e das suas potenciais consequências em um descendente. Homem ou mulher que tenham conhecimento de que têm herpes genital devem ser encorajados a informar esse fato aos parceiros sexuais (CDCP, 2010).

- c) Mulheres seronegativas com parceiro seropositivo: aconselha-se o uso de preservativo (Azwa e Barton, 2009; *CDCP*, 2010; Ferreira e Sousa, 2002; Patel *et al.*, 2010), embora o risco de transmissão persista através de lesões não cobertas (Penello *et al.*, 2010); devem ser evitadas relações orogenitais (Rodrigo *et al.*, 2010); se a mulher engravidar, o preservativo deve ser usado no último trimestre de gravidez e o casal deve abster-se de relações nas últimas seis semanas de gravidez e, em qualquer altura, se o homem tiver lesões ativas (*CDCP*, 2010).
- d) Se a mulher tenciona engravidar, é aconselhável incluir a serologia anti-herpética no conjunto de análises a efetuar (Rodrigo *et al.*, 2010); o seu parceiro deve ser informado de que pode ser seropositivo sem sintomas e, por isso, também é conveniente que se submeta aos mesmos testes (*CDCP*, 2010).
- e) Pessoas com reativações sintomáticas ou com sintomas prodromais devem abster-se de relações sexuais nesses períodos (*CDCP*, 2010).

### **iii. Fármacos anti- HHVs: Visão global**

Na Tabela 3 resume-se a caracterização dos principais fármacos antivirais, para HSV e também outros HHVs, nos aspetos bioquímicos e farmacológicos, conforme compilação de vários autores. É descrito o tipo de mecanismo de ação farmacológico, bem como a utilização habitual e limitações destes fármacos (Rang *et al.*, 2008; Guimarães, Moura e Silva, 2006; Howley e Knipe, 2007; Mc Phee *et al.*, 2008; Andrighetti-Fröhner, 2008; Enquist, 2009).

Tabela 3 - Fármacos anti-HHVs : Visão global (compilação de vários autores, ver texto).

<b>Estrutura bioquímica</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Tipo de mecanismo farmacológico</b>	<b>Utilização habitual e limitações</b>
Análogos nucleosídico da Guanina	<i>Aciclovir</i>	ACV é convertido em ACVmf pela cinase da timidina viral, depois em ACVdf e ACVtf pelas cinases celulares; este é incorporado na cadeia do DNA viral pela DNA polimerase viral e finaliza a cadeia porque não tem a ligação 3'-OH. A cadeia incompleta liga-se à DNA polimerase viral e provoca a sua inativação. Biodisponibilidade oral (BDO): Para ACV é baixa (10-30%); para VCV é alta (70%).	HSV e VZV. CMV é pouco sensível. EBV e HHV-6 e 7: são resistentes, não produzem a cinase da timidina. As estirpes resistentes ao ACV não sintetizam a cinase da timidina ou têm mutações genéticas na DNA polimerase.
	<i>Valaciclovir (pró-fármaco do Aciclovir)</i>		
	<i>Ganciclovir</i>	Mecanismo semelhante ao de ACV mas sem finalizar a cadeia de DNA porque têm a terminação 3'-OH. Nos casos de CMV e de HHV-6, que não codificam uma cinase da timidina, a fosforilação de GCV (e de VGV) é feita por outras cinases (codificadas, respetivamente, pelo gene UL97 de CMV e U69 de HHV-6).	CMV. HHV-6
	<i>Valganciclovir (pró-fármaco do Ganciclovir)</i>		
	<i>Penciclovir</i>	Mecanismo semelhante ao de ACV mas sem finalizar a cadeia de DNA porque PCV e FCV têm a terminação 3'-OH. PCV: baixa BDO (<5%). FCV: é desacetilado e oxidado no intestino e no fígado, produzindo PCV; BDO 70%.	PCV: HSV mas só como creme tópico (herpes labial), devido à sua toxicidade. FCV: HSV e VZV
Análogo nucleosídico da Adenina	<i>Vidarabina</i>	Interfere com a síntese do DNA vírico.	HSV (queratite). Nos tratamentos sistémicos, foi substituída por ACV e derivados.
Análogos nucleosídico da Timina (ou do Uracilo)	<i>Idoxuridina (IDU)</i>	Interfere com a síntese do DNA vírico mas tem baixa seletividade.	HSV e VZV. Colírio ou creme (queratite).
	<i>Brivudina</i>	É convertida, pela cinase da timidina vírica, nas formas mono- di- e trifosfatada, mas não é incorporada na cadeia do DNA vírico; a inibição da síntese do DNA faz-se por competição em 5' da forma trifosfatada com o trifosfato de desoxitimidina.	VZV (m <sup>o</sup> mais eficaz que ACV), no herpes zóster. HSV-1, apenas em colírio (queratite) e creme (herpes labial). Não atua contra HSV-2 nem contra CMV.
	<i>Trifluridina</i>	Semelhante a IDU mas com 3 átomos de flúor.	HSV (queratite), alternativa a IDU ou Vidarabina
Análogo de fosfato inorgânico	<i>Foscarnet</i>	Alvo: DNA polimerase vírica (mais alta afinidade para esta que para DNA polimerase celular), inibindo-a ou terminando a cadeia. Não requerem fosforilação (já têm grupo fosfato) por enzimas víricas ou celulares. Metabolitos de Cidofovir têm semivida longa (vantagem). HDP-Cidofovir: BDO 93%.	CMV (retinite) sem resposta a GCV. HHV-6. HSV e VZV: estirpes resistentes a ACV e derivados.
Análogo de nucleótido, fosfonado	<i>Cidofovir e HDP-Cidofovir (pró-fármaco do Cidofovir)</i>		CMV (retinite), HHV-6. Também algumas estirpes HSV, VZV e EBV resistentes a Foscarnet.
Álcool de cadeia longa	<i>Docosanol</i>	Inibe a fusão do invólucro de HSV na membrana citoplasmática.	HSV : tratamento tópico do herpes labial.
Oligodesoxinucleótido.	<i>Fomivirseno</i>	Contém 21 nucleosídeos unidos por ligações fosforotioato. Hibridiza com RNAm de CMV, formando um complexo que é destruído pelas exonucleases.	CMV (retinite resistente a outros tratamentos).
Proteínas	<i>Interferão α</i>	Não inibe diretamente a replicação do vírus mas melhora a resposta imunitária.	HHV-8 (sarcoma de Kaposi)

#### **iv. Tratamento do herpes genital com fármacos antivirais**

No Anexo 1, apresenta-se um conjunto de alternativas de terapia antiviral no herpes genital, para a primoinfeção, para a recrudescência e como terapia supressora. ACV, FCV e VCV são os fármacos escolhidos. Verifica-se bastante uniformidade na posologia recomendada por cada autor. As alternativas apresentadas são todas efetivas na redução da severidade e da duração da doença (Patel *et al.*, 2010) mas o clínico pode recomendar terapias diferentes. Se os sintomas forem mais ligeiros, poderá ser suficiente a utilização de analgésicos e de limpeza das lesões (Costa *et al.*, 2006); outros fatores (custos alternativos da terapia, efeitos secundários de cada fármaco, dificuldade na frequência de administração) podem influenciar a decisão do clínico, sendo importante uma estratégia de tratamento individualizada e acordada com o doente (Penello *et al.*). Em geral, para a recrudescência, a principal diferença para a primoinfeção é a duração do tratamento, em média, metade dos dias (Costa *et al.*, 2006). Quanto à terapia supressiva, é importante garantir um tratamento longo, não inferior a 1 ano; após o qual deve ser reavaliada a frequência das reativações, que tende a diminuir com o tempo (Costa *et al.*, 2006).

Se houver lesões atípicas, grandes ulcerações, surgimento de novas lesões e resposta pobre à terapia, pode tratar-se de um caso de resistência a ACV; possíveis alternativas: a) altas doses de ACV; b) foscarnet, *iv*, *c/* vigilância da função renal; c) cidofovir, em casos raros de resistência a ACV e a foscarnet (McPhee *et al.*, 2008).

#### **v. Profilaxia e tratamento do herpes neonatal**

A possibilidade de aquisição de herpes neonatal está, sobretudo, dependente das características da infeção genital da mãe (primoinfeção ou recorrência) e do momento em que ela ocorre durante a gravidez, sendo bastante maior no caso de primoinfeção e também no último terço da gestação (Azwa e Barton, 2009). Se a mãe não apresenta lesões visíveis na altura em que vai ocorrer o parto, mas tem historial de herpes genital com manifestações clínicas, o exame vaginal com espéculo é muito importante, para verificar se há recorrência de lesões internas nesse momento (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001). Se a mãe apresenta lesões na altura do parto, este deve ser realizado por cesariana mas a possibilidade de infeção no recém-nascido, embora reduzida, não é eliminada, mesmo que a mãe nas últimas semanas de gravidez esteja a receber terapia

antiviral supressiva (Kimberlin e Baley, 2013); a cesariana reduz o risco de transmissão se a rotura das membranas tiver ocorrido menos de 4 horas antes do parto mas não está provada a sua eficácia se tiver passado um longo período entre a rotura e o parto (Whitley *in* Fields *et al.*, 2001). Por estes motivos, é decisivo o acompanhamento imediato destes recém-nascidos por um especialista, mesmo que estejam assintomáticos, e a aplicação de métodos rápidos de diagnóstico (CDCP, 2010). Há alguma controvérsia entre especialistas quanto à decisão de iniciar prontamente o tratamento antiviral no recém-nascido (de mãe com lesões) se alguns sintomas sugerirem a doença mas ainda sem certeza e sem resultados dos testes respetivos (Shah *et al.*, 2011). Uns advogam o tratamento imediato com ACV *iv* (Neves *et al.*, 2007; CDCP, 2010), outros recomendam para cada caso a ponderação de benefícios e riscos da aplicação precoce de ACV *iv* mas sempre com uma monitorização cuidadosa de sintomas como letargia, febre, dificuldade de alimentação ou lesões (Patel *et al.*, 2010).

Foi apresentado um algoritmo muito completo, sob a forma de chaves dicotómicas, para avaliação e tratamento de recém-nascidos assintomáticos, para as duas hipóteses de parto, vaginal ou cesariana, de mãe com lesões ativas de herpes genital (Kimberlin e Baley, 2013).

Quando a administração de ACV *iv* é decidida, a posologia é, em geral, 30 mg/Kg/dia, divididos de 8 em 8 horas (Beers e Berkow, 1999; Neves *et al.*, 2007; Shah *et al.*, 2011); pode também ser recomendável a “dosagem elevada”, 60 mg/Kg/dia (Neves *et al.*, 2007; Kimberlin e Baley, 2013; Shah *et al.*, 2011) ou, pelo contrário, uma dosagem menor, 20 mg/Kg/dia (CDCP, 2010; Costa *et al.*, 2006) ou 10 mg/Kg/dia, de 8 em 8 horas, fluindo em cada administração durante 1 hora (Rodrigo *et al.*, 2010). A duração do tratamento varia entre 10 a 14 dias perante suspeita ou confirmação da doença na pele, nos olhos e na boca, até 21 dias se houver sinais de doença disseminada e/ou no SNC (CDCP, 2010); neste último caso, se um novo teste de PCR aos 21 dias for ainda positivo, o tratamento com dosagem elevada de ACV *iv* deve ser prolongado por mais 7 dias (Kimberlin e Baley, 2013). Perante um quadro confirmativo da doença, pode ser também necessária terapia de suporte, que inclua hidratação e alimentação *iv*, suporte respiratório, correção de anomalias de coagulação e outras ações (Beers e Berkow, 1999). No caso de o recém-nascido manifestar infeção ocular (queratite, conjuntivite, queratoconjuntivite), há o risco de a doença se disseminar no SNC ou em outros órgãos; o paciente deve ser seguido por um oftalmologista e aplicar-se, além do tratamento com

ACV *iv*, medicação tópica: trifluridina (pomada ou gotas oftálmicas) ou vidarabina (pomada), complementadas com idoxuridina (pomada) no período de sono (Beers e Berkow, 1999).

#### **vi. Tratamento de outras infecções por HSV**

A abordagem geral do tratamento, para cada caso, inclui a prevenção da transmissão, a atenuação da sintomatologia, a redução da possibilidade de complicações posteriores, a promoção da cura do episódio e a supressão possível dos episódios de recrudescência (Fatahzadeh e Schwarz, 2007).

Nas infecções primárias mucocutâneas, quando reconhecidas, o clínico pode decidir a administração sistêmica de um antivírico oral, ACV, FCV ou VCV, sobretudo em casos de maior gravidade como em imunodeprimidos ou em pacientes em risco de complicações (McPhee *et al.*, 2008); a duração da dor e o tempo de cura podem ser algo reduzidos com os antivíricos orais, sobretudo se a doença tiver sido precocemente diagnosticada, mas os estudos existentes não são suficientemente evidentes disso (Simón, 2012). Se a gravidade da doença for pequena, pode ser suficiente o alívio de sintomas com analgésicos (Beers e Berkow, 1999; Ponce, 2010). Em crianças com gengivoestomatite herpética, o pediatra pode recomendar medidas de suporte para garantir a hidratação, a alimentação e o alívio da dor, incluindo a possível aplicação de analgésicos tópicos (Beers e Berkow, 1999).

O herpes labial (HL) corresponde, em geral, a uma recorrência. Pode não ser tratado com medicação, recomendando-se apenas as medidas profiláticas para evitar a transmissão, a autoinoculação e a superinfecção bacteriana. A extensão das lesões e a intensidade dos sintomas pode justificar a prescrição de antivíricos tópicos, com algum benefício na redução da duração do episódio, sobretudo se aplicados precocemente; para este efeito, são usados ACV (a 5%) ou PCV (a 1%) ou docosanol (a 10%), em creme (Fatahzadeh e Schwarz, 2007), mas os estudos existentes mostraram alguma discrepância na redução efetiva da duração, variando entre 0,5 e 2,5 dias e, em qualquer caso, sem eficácia na redução da frequência de recorrências (Simón, 2012). Foi relatado que a aplicação tópica de uma associação de ACV (5%) com hidrocortisona (1%) reduz a extensão das lesões ulcerativas com vantagem sobre o uso simples de ACV tópico (Hull *et al.*, 2011). Há especialistas que não recomendam o uso da medicação tópica, apesar de vulgarizada, por considerarem que “é inoperante e ocasiona importante

número de reações de intolerância local, em alguns casos, por hipersensibilidade alérgica” (Rodrigo *et al.*, 2010). Se o episódio de recrudescência de HL o justificar, pela extensão e importância das lesões, por exemplo em pacientes imunodeprimidos, pode recorrer-se a terapia sistémica com ACV, VCV ou FCV (Woo e Challacombe, 2007). Como terapia supressiva, com o objetivo de reduzir a frequência e a gravidade das recrudescências, foi recomendado o tratamento preventivo crónico sistémico com ACV, FCV ou VCV (Rahimi *et al.*, 2012), mas há aspetos ainda mal definidos (posologia, duração do tratamento). Recentemente, foi proposto um aparelho médico certificado (*Herpotherm*®) que aplica calor (51 a 53 °C) concentrado nos locais onde se iniciam as lesões, “podendo reduzir a duração do HL e das recorrências, quando usado no início da doença” (Schlippe *et al.*, 2013). Segundo os autores, o mecanismo de ação, em termos de biologia molecular, não está clarificado: o procedimento pode ativar as proteínas HSP (*heat shock proteins*), que estão envolvidas na regulação de proteínas imunorregulatórias; os autores especulam, ainda, que a aplicação térmica pode desnaturar em certo grau as células infetadas, impedindo a reprodução dos vírus. Pensam que a tecnologia poderá também ser aplicável ao herpes genital.

No herpes ocular, no caso de queratite, queratoconjuntivite e uveíte, é essencial o acompanhamento por um oftalmologista (Beers e Berkow, 1999), que pode recomendar ACV sistémico, 30 mg/Kg/dia, dividido em 3 doses, durante 14 a 21 dias (Beers e Berkow, 1999) e também tratamento tópico, com idoxuridina (Ferreira e Sousa, 2002), a 0,1%, cada 1-2 h durante 3 a 5 dias, ou trifluridina, a 1%, cada 2 h (McPhee *et al.*, 2008).

Na encefalite herpética (também na meningite herpética, com ou sem encefalite), mesmo que apenas sugerida por sintomas e ainda sem resultados dos testes laboratoriais, deve ser iniciado prontamente o tratamento com ACV 10mg/Kg, cada 8 horas, *iv*, antes que o paciente entre em coma, mantendo o medicamento pelo menos durante 10 dias (Beers e Berkow, 1999).

## Capítulo IV – VÍRUS VARICELA-ZÓSTER

### 1. Duas doenças, o mesmo vírus

Há cerca de 100 anos, vários investigadores comprovaram que havia uma relação entre a varicela, frequente em crianças, e a zona que ocorria preferencialmente em adultos; Weller mostrou depois, pela semelhança de efeitos citopáticos e da resposta em termos de anticorpos, que as duas doenças são causadas pelo mesmo vírus (Arvin *in* Fields *et al.*, 2001). A varicela corresponde à primoinfeção com VZV e a zona à reativação deste, após latência nos gânglios sensoriais da região dorsal ou ao nível do gânglio trigêmeo (Ferreira e Sousa, 2002).

VZV (Fig. 23) apresenta estrutura, morfologia e dimensões semelhantes às de HSV, embora a cápside deste tenha maior densidade nuclear.

A partícula de VZV é frágil, sensível a vários agentes químicos e físicos; o genoma é conhecido desde 1986, tem cerca de 125 kbp e é menor que o de HSV (Cohen e Straus *in* Fields *et al.*, 2001); o DNA tem menor % de guanina + citosina, cerca de 46% que o de HSV, (Mahy, 2007).

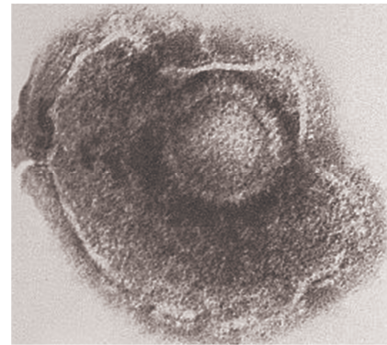


Fig. 23 – Imagem de VZV (CDCP, 2011)

VZV tem, pelo menos, seis glicoproteínas que estão envolvidas no processo de adesão aos recetores das células epiteliais do sistema respiratório humano (Willey *et al.*, 2008). Os processos de infeção, replicação e latência são, em termos gerais, semelhantes aos de HSV; mas a reativação do VZV latente, produzindo zona, é uma doença relativamente rara, ocorrendo um episódio em apenas 10 - 30% dos seropositivos para o VZV (Ferreira e Sousa, 2002; Garrido e Ferreira, 2012). Outra diferença em relação a HSV é a rapidez com que este suprime a síntese das proteínas do hospedeiro, enquanto essa supressão, no caso de VZV, é gradual e só se completa após cerca de 48 horas (Cohen e Straus *in* Fields *et al.*, 2001).

VZV é atualmente, o único dos HHVs para o qual foi desenvolvida uma vacina eficaz, embora não haja ainda consenso completo sobre a sua aplicação (Garrido e Ferreira, 2012).

## 2. Epidemiologia

A varicela pode afetar sobretudo crianças dos 2 aos 7 anos, muito contagiosa, transmissível através de aerossóis, por inalação de gotículas de um paciente infetado. O risco de transmissão é maior na fase prodromal e durante o início do aparecimento das lesões; quando as últimas lesões ganham crosta, deixa de haver possibilidade de contágio (Beers e Berkow, 1999). Devido à facilidade de transmissão, antes da vacina ocorriam anualmente cerca de 4 milhões de casos nos EUA (Willey, Sherwood e Woolverton, 2008), sendo mais de 90% dos casos antes dos 15 anos de idade, com maior incidência entre os 5 e os 9 anos (Garrido e Ferreira, 2012). Nesse país, a vacina foi incluída no plano nacional de vacinação em 1995 e reduziu a incidência de varicela em 57 a 90%, as hospitalizações em 75 a 88% e as mortes em mais de 66%; a incidência baixou, sobretudo em crianças com menos de 10 anos, mas o pico de incidência deslocou-se dos 3 aos 6 anos, em 1995, para 9 aos 11 anos, dez anos depois, com aumento da idade média à data da doença, quer para as crianças vacinadas, quer para as não vacinadas (Garrido e Ferreira, 2012). Em Portugal, dados referentes a 2007 apontavam para uma taxa de incidência de varicela de 649,7 casos por 100.000 indivíduos na população geral, sendo quase 10 vezes superior na faixa etária dos 0 aos 4 anos (6.241,5 por 100.000) e quase 6 vezes superior na faixa dos 5 aos 9 anos (3.536,2 por 100.000) (Neves, Mouzinho e Marques, 2009).

A varicela tem uma distribuição mundial, com incidência assimétrica: nos países temperados é maior nas crianças de 5 a 9 anos, nas zonas tropicais a incidência máxima é maior em jovens de 20 a 30 anos; nos países desenvolvidos, tem havido nos últimos anos tendência para aumentar ligeiramente o número de casos em adultos, o que pode ser negativo porque a doença tende a ser mais grave quanto mais tarde ocorrer (AMSE, 2012). Na Europa, a incidência média no período 2000-2007 foi 319 por 100000 habitantes, com acentuadas assimetrias, quer nas taxas disponíveis, quer na vigilância oficial em relação à doença e na política de vacinação (Christiansen *et al.*, 2010); a taxa de hospitalização é de 1,3 a 4,5 por 100000 pessoas/ano (Bonanni *et al.*, 2009).

O mecanismo de latência e de reativação (recrudescência) de VZV, produzindo zona, continua a ser investigado; é surpreendente que a reativação de VZV, ao contrário do que é mais usual no HSV, ocorra quase sempre apenas uma vez (Cohen e Straus *in* Fields *et al.*, 2001); manifesta-se, com maior frequência, em pessoas idosas e em imunodeprimidos (Ferreira e Sousa, 2002). O aumento da prevalência em idosos pode

ser motivado por imunosenescência, relacionada, entre outros fatores, com a menor frequência de circulação dos linfócitos T que reconhecem os antígenos de VZV (Arvin *in Fields et al.*, 2001). Na maior parte dos países, não há dados precisos sobre a prevalência da zona, incluindo em Portugal, tendo sido recomendada a nível europeu uma política de vigilância sistemática em relação à doença (Christiansen *et al.*, 2010); a zona ocorre em 20 % da população (Bowker *et al.*, 2006) ou em 10 a 30%, segundo outros autores (Neves, Mouzinho e Marques, 2009). Nos EUA, a doença também não é de notação obrigatória; apesar desta limitação, vários estudos apontam para cerca de 1 milhão de pessoas afetadas anualmente nesse País, estimando-se que cerca de um terço da população tenha um episódio da doença durante a vida (Harpaz *et al.*, 2008). A transmissão a partir de um paciente com zona é pouco provável, porque não existe, como na varicela, a presença do vírus no trato respiratório; no entanto, é possível a partir do contacto com lesões recentes do doente antes de adquirirem crosta, podendo produzir varicela em pessoas seronegativas ou zona em pessoas idosas ou com imunodepressão, temporária ou não (Harpaz *et al.*, 2008). Mulheres grávidas e recém-nascidos, sobretudo prematuros com baixo peso, têm maior possibilidade de contágio com consequências severas (CDCP, 2012).

### **3. Varicela: manifestações clínicas**

A infeção inicia-se no trato respiratório superior. O período de incubação é algo longo, variando conforme os autores: 14 a 16 dias (Beers e Berkow, 1999) ou 10 a 23 dias (Willey *et al.*, 2008). Durante este período, o vírus espalha-se por nódulos linfáticos regionais e causa virémia primária no fígado e no baço, 1 a 4 dias depois é transportado para zonas da pele e do trato respiratório, onde produz virémia secundária sintomática. A sintomatologia em geral é característica: febre, mal-estar e erupções na pele, que tipicamente, evoluem de máculas para pápulas e depois para pequenas vesículas na face, no couro cabeludo e na parte superior do tronco (Fig.24); estas vesículas tornam-se purulentas, rompem e ganham crosta; ocorrem em fases sucessivas, de modo que novas lesões aparecem na região onde lesões anteriores já evoluíram (Ferreira e Sousa, 2002). São acompanhadas por prurido que pode ser intenso. Em pacientes imunocompetentes, são raras as complicações e as lesões curam em uma semana (Ferreira e Sousa, 2002) ou cerca de 10 dias (Willey *et al.*, 2008).



Fig 24- Varicela: em criança não vacinada (à esquerda) e vacinada (à direita) (AAP, 2011).

O diagnóstico é usualmente clínico, porque os sintomas costumam ser bem definidos, por isso, só se recorre a testes laboratoriais em casos mais severos. A confirmação, a partir de amostras do conteúdo das vesículas ou de LCR ou de sangue, conforme o caso, pode obter-se pela cultura do vírus, pela observação de partículas víricas com o microscópio eletrónico, por pesquisa de anticorpos anti-VZV por testes serológicos imunoenzimáticos (ELISA) ou por imunofluorescência (FAMA) ou ainda por PCR (Ferreira e Sousa, 2002; Willey *et al.*, 2008). O último método permite um diagnóstico rápido, recomendável no caso de infeções graves.

A incidência de varicela continua a diminuir devido à vacinação. Em pessoas vacinadas, a doença é usualmente suave (Fig.24) ou atípica e, por isso, o diagnóstico clínico pode não ser tão fácil como se mencionou atrás. Em pacientes imunocompetentes podem, excecionalmente, surgir complicações graves como glomerulonefrite, púrpura trombocitopénica, hepatite, artrite e superinfeções bacterianas como a pneumonia (Ferreira e Sousa, 2002). Em menos de 0,1 % dos doentes, pode ocorrer encefalite, em geral 1 ou 2 semanas após cura das lesões; são possíveis outras complicações neurológicas como a ataxia cerebelar ou, muito raramente, a síndrome de Reye (Beers e Berkow, 1999). Adultos que sejam infetados pela primeira vez apresentam sintomas mais intensos e maior probabilidade de desenvolverem complicações graves, sobretudo pneumonia viral; por isso, têm taxas de mortalidade muito superiores às das crianças (Brooks *et al.*, 2007). Grávidas que contraíam varicela cerca de 4 dias antes do parto ou 5 depois do nascimento podem originar varicela grave no recém-nascido, porque o tempo é insuficiente para que a mãe desenvolva e transmita anticorpos protetores e, por outro lado, o sistema imunitário do recém-nascido é ainda incipiente; a mortalidade nestes casos pode atingir até 20 % (AMSE, 2012). Também é perigosa a aquisição da varicela pela mãe durante os dois primeiros trimestres da gravidez porque, embora seja

raro que o vírus consiga atravessar a barreira placentária, pode provocar no feto a síndrome de *varicela congénita*, com manifestações muito graves pós nascimento: morte neonatal, lesões oftálmicas ou neurológicas ou cutâneas, hipoplasia das extremidades e atraso de crescimento (AMSE, 2012; Mahy, 2009).

#### 4. Zona: manifestações clínicas

Quando há imunodepressão, temporária ou permanente, por fatores como idade, doenças cancerígenas, transplante de órgãos, SIDA ou *stress* físico ou psicológico, o vírus pode ser reativado, migrando através dos nervos sensitivos para zonas da pele, sobretudo no tórax (Fig. 25) mas podendo atingir outras áreas (Fig.26).



Fig.25 - Zona intercostal  
(Esteves *et al.*, 2005)



Fig.26 – Zona, lombossagrada e no baixo abdómen (Mesquita-Guimarães, 1983)

A inflamação dos nervos envolvidos provoca dor, que pode ser intensa, e prurido ao longo do nervo cujo gânglio foi infetado; a dor e outros possíveis sintomas prodromais como febre, mal-estar, fotofobia, dor de cabeça e parestesias precedem, em 2 ou 3 dias ou mais, o aparecimento de vesículas muito próximas umas das outras, aparentando ser por vezes uma área contínua (Beers e Berkow, 1999; Bowker, *et al.*, 2006; Ferreira e Sousa, 2002). Em geral, a erupção é unilateral e não passa a linha média vertical do corpo, mas pode ocorrer, sobretudo em imunodeprimidos, de forma disseminada na pele, confundindo-se eventualmente com varicela, ou disseminando-se em órgãos internos; as vesículas formam-se durante três a cinco dias e, gradualmente secam, ganham crosta e curam em duas a quatro semanas (CDCP, 2012). A complicação mais comum da zona é a nevralgia pós-herpética (NPH), com atrofia dos nervos envolvidos

(Renna *et al.*, 2012), que produz dor persistente na área onde tinha ocorrido a erupção, durante períodos longos que podem ser de um mês até vários anos; o risco aumenta com a idade e com o grau de imunodeficiência (CDCP, 2012; Ferreira e Sousa, 2002), com alguma disparidade entre as estimativas aproximadas para maiores de 60 anos: um terço dos pacientes (Ferreira e Sousa, 2002), cerca de 13 % (CDCP, 2012) ou cerca de 10 % (Arvin *in Fields et al.*, 2001; Bowker *et al.*, 2006) e em cerca de metade dos pacientes com 70 ou mais anos (Bonanni *et al.*, 2009). A dor da NPH pode ser intermitente ou constante e tornar-se muito debilitante, física e psicologicamente (Beers e Berkow, 1999; Bonanni *et al.*, 2009).

Outra complicação possível, a partir da reativação no gânglio trigêmeo, é a doença oftálmica, que pode assumir várias formas, conjuntivite, queratite dendrítica (Fig.27), uveíte e outras, e provocar lesões com diminuição da capacidade de visão ou, raramente, cegueira (Arvin *in Fields et al.*, 2001).

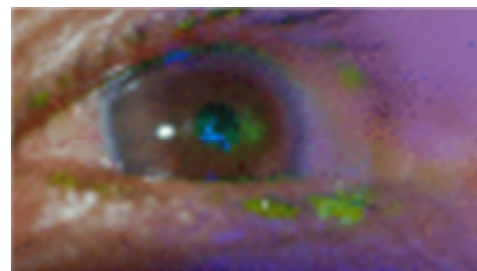


Fig.27 - Herpes zóster oftálmico: queratite dendrítica, evidenciada com fluoresceína (Carton e Hern, 2008)

Complicações do SNC, encefalites ou meningoencefalites, são raras (Ferreira e Sousa, 2002). Podem ocorrer lesões e paralisias localizadas nas regiões ou órgãos relacionados com os nervos infetados (Arvin *in Fields et al.*, 2001). É o caso, raro, da síndrome de Ramsay-Hunt, com paralisia facial associada a herpes zóster ótico (Fig 28), implicando vertigens e surdez temporária ou permanente (Bowker *et al.*, 2006).



Fig.28 - Síndrome de Ramsay-Hunt (Esteves *et al.*, 2005)

## 5. Varicela e Zona: prevenção e tratamento

### i- Prevenção através de medidas gerais

A prevenção da transmissão da varicela por isolamento e reforço de medidas de higiene é pouco eficaz, porque o risco de contágio já existe 1 a 2 dias antes do aparecimento de lesões, mas deve ser seguida, sobretudo em meios hospitalares, para impedir o contágio, inclusive através dos profissionais de saúde, para pacientes com imunodepressão

temporária ou permanente (Arvin *in* Fields *et al.*, 2001). Nos casos diagnosticados de zona, o risco de contágio é menor, como se mencionou atrás, mas devem ser seguidas as mesmas medidas. Em pessoas de alto risco (crianças imunodeprimidas, grávidas, recém-nascidos cuja mãe tenha varicela) que tenham sido expostas a possível contágio, a administração de imunoglobulinas específicas de VZV pode ser útil para reduzir a gravidade de uma possível infecção (Ferreira e Sousa, 2002), desde que seja feita dentro de 4 dias ou, de preferência, 48 h, após exposição (Arvin *in* Fields *et al.*, 2001).

## **ii. Prevenção ativa através de vacina**

O desenvolvimento no Japão nos anos 80 de uma vacina, constituída por VZV vivo atenuado, da estirpe *Oka*, abriu novas perspectivas de prevenção, embora não haja ainda consenso sobre a sua inclusão na maioria dos planos nacionais de vacinação (PNV). Nos EUA, a vacina foi introduzida nesses planos em 1995, com efeitos positivos, tal como também na Alemanha, onde a vacinação universal com vacina tetravalente (sarampo, papeira, rubéola e varicela) foi introduzida em 2006 e se tem verificado uma evolução positiva na diminuição de casos de varicela e de hospitalizações (Bonanni *et al.*, 2009). Vários especialistas recomendam a vacinação universal de crianças, apontando benefícios de saúde pública e também socioeconómicos (Bonanni, 2009; Christiansen, 2010); foi essa também a recomendação da OMS há 15 anos, para os países onde a varicela representasse um importante problema de saúde pública e houvesse possibilidade de compra da vacina, mas salientando a necessidade de uma cobertura mínima de 85-90 % da população alvo (WHO, 1998). Se a cobertura for menor, aumenta o risco de deslocar o pico etário de ocorrência da varicela na população para idades mais altas, a que corresponde em geral maior morbilidade e mortalidade. Portugal não inclui a vacina no PNV, embora esteja disponível e autorizada pelo INFARMED; pediatras portugueses defendem as recomendações da OMS, isto é, só considerar a vacinação através da introdução da vacina no PNV (Neves, Mouzinho e Marques, 2009). A utilização não sistemática da vacina em Portugal é controversa porque a prescrição individual não permite atingir uma taxa de cobertura elevada (Garrido e Ferreira, 2012).

## Capítulo V – VÍRUS DE EPSTEIN-BARR (EBV)

### 1.Caracterização geral

EBV foi inicialmente identificado em 1964 por microscopia electrónica, em cultura celular de tumores com Linfoma de Burkitt (Epstein *et al.*, 1964). Em 1968 através de seroconversão foi comprovado que EBV era o agente etiológico causador da mononucleose infecciosa (Henle *et al.*, 1968). EBV foi o primeiro vírus considerado potencialmente oncogénico e tem sido associado a grande parte dos casos de carcinoma da nasofaringe, linfomas de Burkitt e cancro gástrico. Também foi associado com esclerose múltipla, lúpus e doenças cardiovasculares (Dowd *et al.*, 2013). Como os outros membros da família herpesviridae, EBV é capaz de persistir durante toda a vida do hospedeiro saudável sem causar nenhuma doença, mantendo um equilíbrio com sistema imunitário do hospedeiro que limita a produção de partículas virais mas que permite a persistência e a propagação do vírus; a quebra deste equilíbrio por imunodeficiência primária ou adquirida pode levar ao desenvolvimento de doenças relacionadas com EBV (Williams e Crawford, 2006). O genoma do EBV é formado por uma cadeia de DNA linear com 172 kbp, com 59% de guanina+ citosina (Arvin *et al.*, 2007). Codifica cerca de 100 proteínas virais que têm um papel importante na regulação da expressão dos genes virais durante o processo de replicação viral e participam na formação de componentes estruturais do vírião (Zucoloto e Ribeiro-Silva, 2003).

Pelo menos 2 tipos de EBV foram identificados na população humana, EBV-1 e EBV-2, mais semelhantes geneticamente que HSV-1 e HSV-2. O tipo 1 foi apontado como mais frequente no Ocidente e o tipo 2 mais restrito a África Equatorial e Papua- Nova Guiné (Arvin *et al.*, 2007). Um estudo mais recente de outro autor, refere que EBV-1 é mais prevalente no hemisfério Ocidental e Sudeste da Ásia e que ambos os tipos são igualmente prevalentes em África (Odumade *et al.*, 2011).

### 2.Epidemiologia

A prevalência de EBV varia com diversas características, como a localização geográfica, a idade, o sexo e a condições socioeconómicas. Estima-se que EBV infete 90% da população adulta (Dowd *et al.*, 2013; Williams e Crawford, 2006; Zucoloto e Ribeiro-Silva, 2003), o que é facilitado pela sua capacidade de ser transmitido através da saliva, em especial durante a infância entre os membros da família (Medeiros *et al.*,

2011). Um estudo recente nos EUA, abrangendo crianças e adolescentes entre os 6 e os 19 anos, estimou uma prevalência de EBV de 66,5% (Dowd *et al.*, 2013). Na Alemanha, outro estudo abrangendo idades entre os 3 meses e os 17 anos, estimou uma prevalência de 74% (Pellet *et al.*, 2004). Na Inglaterra a prevalência em crianças dos 5 aos 9 anos foi de 45% (Dowd *et al.*, 2013). Em Portugal, um estudo em 508 indivíduos saudáveis dadores de sangue, no Norte, indicou uma frequência de EBV no sangue periférico de 37,2%, indicando maior prevalência para idades superiores a 56 anos e também para o sexo masculino (Medeiros *et al.*, 2011).

### **3. Primoinfeção e Mononucleose Infeciosa**

A primoinfeção ocorre em geral durante a infância, podendo ser assintomática em muitos casos. Mesmo neste caso, o indivíduo permanece ao longo de toda a sua vida portador do vírus (Medeiros *et al.*, 2011), podendo transmiti-lo através da via oral. Nos países industrializados, onde os padrões de higiene são mais elevados, as crianças estão mais protegidas da infecção precoce e a primoinfeção pode ocorrer a partir da adolescência, quando são adotados novos comportamentos sociais (Crawford, 2001).

No caso de a primoinfecção ser sintomática, em 30 a 50 % dos casos (Crawford, 2001), o EBV é responsável por causar uma doença linfoproliferativa denominada de Mononucleose Infeciosa (MI) ou “doença do beijo”, porque a transmissão ocorre principalmente através da saliva (Ferreira e Sousa, 2002). A gravidade da infecção primária em adultos aumenta com a idade: a partir dos 40 anos a propensão para surgirem complicações torna-se maior (Odumade *et al.*, 2011).

A sintomatologia clássica de MI em 50% dos casos inclui febre, linfadenopatia cervical, faringite e fadiga. (Zucoloto e Ribeiro-Silva, 2003). Outros sinais e sintomas possíveis incluem hepatoesplenomegalia, mal-estar, dores de cabeça, diminuição do apetite e anemia. A duração média da MI é de 16 dias, a recuperação é gradual e pode demorar meses para que o paciente se sinta completamente recuperado. Por vezes pode ocorrer recrudescência antes da infecção aguda terminar mas é pouco comum (Odumade *et al.*, 2011).

Numa fase inicial o vírus infeta os linfócitos B, e por sua vez, os linfócitos T respondem imunologicamente às células B infectadas. Há ativação e proliferação das células T supressoras (CD8<sup>+</sup>). Consequentemente, aumenta o número de linfócitos em circulação

(linfocitose) e surgem linfócitos atípicos (Fig. 29) ou “células de Downey” no sangue periférico (Ferreira e Sousa, 2002).

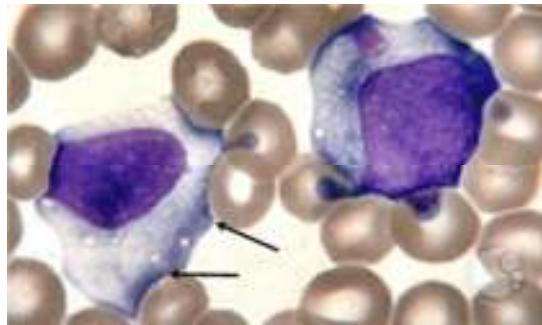


Fig. 29 - Linfócitos atípicos no sangue periférico de paciente com MI, com recuo característico da membrana celular e o núcleo profundamente basófilo. (<http://imagebank.hematology.org/AssetDetail.aspx?AssetID=1867&AssetType=Image>)

O diagnóstico baseia-se na sintomatologia, testes hematológicos, testes hepáticos e na detecção de anticorpos heterófilos, que estão presentes em cerca de 60 a 80% dos casos de MI. O teste tem uma fraca sensibilidade, algumas crianças podem não apresentar este tipo de anticorpos. O diagnóstico mais preciso efetua-se através da pesquisa de anticorpos específicos anti-EBV, nomeadamente anti-VCA (*Viral Capsid Antigens*) IgM e IgG e anti-EBNA (*Epstein-Barr Nuclear Antigens*) (Arvin *et al.*, 2007; Ferreira e Sousa, 2002).

Não existe tratamento específico para a MI, apenas alívio da sintomatologia.

Em geral, recomenda-se: 1) antipiréticos para o controlo da febre, como o paracetamol; a febre pode durar em média uma semana mas pode persistir até 3 semanas (Odumade *et al.*, 2011); 2) analgésicos para controlo da dor, principalmente numa fase inicial, quando podem existir fortes dores de garganta; podem utilizar-se anestésicos locais, pastilhas para aliviar o desconforto da garganta ou efectuar gargarejos, também administrar AINES; 3) descanso, reposição dos fluídos e nutrição adequada (Beers e Berkow, 1999; Odumade *et al.*, 2011); 4) Para os casos mais graves pode justificar-se o uso de corticosteróides sistémicos, para controlar a linfadenopatia, a esplenomegalia e as manifestações auto-imunes como a trombocitopenia severa e a anemia hemolítica (Arvin *et al.*, 2007). Embora o ACV iniba a DNA polimerase do EBV, a terapêutica antiviral não demonstrou eficácia *in vivo* na evolução da MI (Ferreira e Sousa, 2002).

#### **4. Infecção Crónica Ativa por EBV (CAEBV)**

Corresponde a uma infecção crónica de MI cuja sintomatologia (febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia) persiste por mais de 6 meses. As causas da doença ainda são desconhecidas (Williams e Crawford, 2006), podendo estar relacionada com um controlo inapropriado da replicação viral ou com uma proliferação anormal das células infetadas por EBV (Okano *et al.*, 2005). Em acréscimo, os mecanismos que o vírus utiliza para escapar da deteção do sistema imunitário também não são claros (Odumade *et al.*, 2011). Sabe-se que uma minoria dos indivíduos que adquiriram a primoinfeção pode vir a desenvolver CAEBV, cerca de 1 caso em cada 2000 casos de primoinfeção, sendo a doença mais comumente reportada na Ásia, em países como o Japão, a China e a Coreia (Zuckerman *et al.*, 2004). A taxa de mortalidade é bastante elevada, rondando os 40%. A doença ocorre predominantemente em crianças (Williams e Crawford, 2006). O tratamento efectua-se através de fármacos antivirais, agentes imunossupressivos, (ciclosporina e esteróides) mas não existem evidências claras de sucesso (Okano *et al.*, 2005; Zuckerman *et al.*, 2004). O tratamento mais recente consiste na terapia celular, que utiliza linfócitos T citotóxicos (CTLs) específicos anti - EBV. O transplante de células tronco hematopoiéticas também pode ser uma opção para os casos de prognóstico mais grave (Williams e Crawford, 2006).

#### **5. EBV associado a neoplasias em hospedeiros imunocompetentes**

Existe uma associação forte entre a infecção latente pelo vírus Epstein-Barr e o desenvolvimento de tumores malignos em humanos. As três principais neoplasias em imunocompetentes que podem estar relacionadas com EBV são: Linfoma de Burkitt (LB), Linfoma de Hodgkin's (LH) e Carcinoma da Nasofaringe (CNF). A associação do vírus como um agente causador é mais como um fator no mecanismo multifatorial e complexo dessas patologias. Sabe-se que várias proteínas expressas pelo EBV atuam diretamente como oncogenes, estimulando a proliferação de células infetadas (Zucoloto e Ribeiro-Silva, 2003). De uma forma geral, essas neoplasias ocorrem muitos anos após a primoinfeção por EBV.

##### **i. Linfoma de Burkitt**

É uma neoplasia agressiva em cuja patogénese EBV desempenha um papel significativo, embora os mecanismos que envolvem o vírus na contribuição do LB ainda não estejam completamente esclarecidos (Grywalska, *et al.*, 2013).

Existem três formas de LB de acordo com a localização geográfica, magnitude de incidência e factores de risco (Grywalska *et al.*, 2013): 1) LB endémico em África, sobretudo em crianças, sobretudo do sexo masculino, com idade média de 7 anos; o tumor ocorre em 50% dos casos na face (Orem *et al.*, 2007); 2) LB esporádico, afetando maioritariamente adultos com idade média de 30 anos, em qualquer parte do globo; o tumor desenvolve-se na região abdominal (Orem *et al.*, 2007); 3) LB associado ao HIV, endémico em África (Orem *et al.*, 2007).

Na forma esporádica de LB o EBV está presente entre 95 a 100% dos casos. Nas outras formas a associação pode variar entre 30 a 50% dos casos (Grywalska *et al.*, 2013; Orem *et al.*, 2007). A característica genética comum a todas as formas é a translocação cromossómica, envolvendo o oncogene c-MYC. Sabe-se que os tecidos tumorais possuem sequências de DNA viral. As células tumorais apresentam translocação de parte do cromossoma 8 para o cromossoma 14, 2 ou 22 (Ferreira e Sousa, 2002). Após a translocação, o oncogene MYC activado pode conduzir o crescimento e proliferação celular, provocando também ausência de apoptose (Grywalska *et al.*, 2013).

## **ii. Outros carcinomas: Linfoma de Hodgkin's (LH) e Carcinoma da Nasofaringe (CNF).**

LH é um tipo de carcinoma que envolve inicialmente nódulos linfáticos e a medula óssea, podendo ter vários subtipos histopatológicos e diferentes graus de agressividade. A associação com EBV não é clara: o vírus pode ser um co-fator da doença, a par de suscetibilidade genética (Beers e Berkow, 1999). Em 40 a 60 % dos casos de LH, o genoma de EBV foi detetado nos tumores, o que não permite concluir que seja o agente etiológico de LH (Banerjee, 2011).

Igualmente, uma possível associação com CNF não está provada. A doença é claramente mais comum no sul da China e no sudeste asiático.

## Capítulo VI – CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

### 1. Caracterização

CMV pertence à subfamília *Herpesvirinae* e tem uma morfologia semelhante à de HSV e de VZ, mas o seu genoma é bastante longo e complexo, com cerca de 240 kbp (Brooks *et al.*, 2007). Outra diferença é o seu ciclo replicativo, excepcionalmente lento, e também o tipo limitado de células que infeta, de preferência células fibroplásticas (Ferreira e Sousa, 2002). O genoma complexo de CMV inclui um número elevado de ORFs (*Open Reading Frames*), cerca de 70, que em culturas celulares são dispensáveis para a replicação mas que asseguram ao vírus outras funções, como crescimento, disseminação, tropismo e evasão ao sistema imunitário do hospedeiro (Mockarski e Courcelle *in* Fields *et al.*, 2001). Em divergência com a classificação tradicional, vírus com DNA ou com RNA, há estudos que indicam que o CMV transporta no virião, para dentro da célula, RNAm específicos para facilitar a infeção (Murray *et al.*, 2005). CMV foi isolado na década de 50, embora o tipo de alterações que provoca nas células infetadas já fosse reconhecido desde o princípio do séc. XX. Essas alterações são um grande aumento de volume das células, que se apresentam arredondadas e com inclusões nucleares ou também citoplásmicas; a sua designação provém desta modificação morfológica (Brooks *et al.*, 2007).

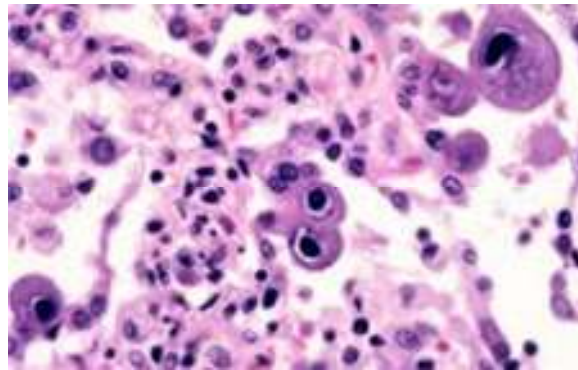


Fig. 30 - Efeito citopático da infeção por CMV(<http://www.art.com/products/p360692202-sa-i4008999/frederick-skvara-cytomegalovirus-cmv-pneumoni>)

As inclusões nucleares resultam do aumento e acumulação de nucleocápsides virais, traduzindo-se em um efeito citopático visível no microscópio óptico (Fig.30), a que alguns autores chamam “olho de coruja”(Mockarski e Courcelle *in* Fields *et al.*, 2001).

O vírus mantém-se latente e pode reactivar. A latência ocorre em células T, macrófagos e outras (Flint *et al.*, 2009) ou também nas células da medula óssea, que parecem constituir um reservatório importante para o CMV latente (Pass *in* Fields *et al.*, 2001).

A latência e a reativação dos HVs e particularmente, as de CMV, resulta de um conjunto complexo de interações a vários níveis entre a biologia molecular do vírus e a do hospedeiro; na última década, avançou-se na identificação de fatores virais e celulares que podem estar envolvidos nesse mecanismo, mas o conhecimento deste ainda não é suficiente; permanece em dúvida, por exemplo, quais são exatamente os tipos de células permissivos para a latência, sabendo-se que também podem ser células endoteliais e epiteliais (a maior parte dos estudos anteriores centrou-se em células hematopoiéticas) (Goodrum *et al.*, 2012).

Sabe-se que a reativação de CMV pode ser estimulada por inflamação, alterações hormonais e doenças ou tratamentos que diminuam a capacidade do sistema imunológico (Johnson *et al.*, 2012). As reativações são quase sempre assintomáticas e sem consequências de saúde para o paciente (Madigan *et al.*, 2012).

A resistência à infecção por CMV depende da ação mútua entre os sistemas imunitários inato e adaptativo (Mockarski e Courcelle *in* Fields *et al.*, 2001). As células NK e as células T CD8, linfócitos cujo desenvolvimento e funções dependem das moléculas do CMH da classe I, têm ambos um papel central na resposta imunológica às infecções virais; sabe-se que HSV, e também EBV, têm mecanismos para subverter esta resposta, mas CMV é particularmente rico nesses mecanismos: por exemplo, tem 10 proteínas que interferem, diminuindo-a, com a capacidade das moléculas do CMH da classe I estimularem as respostas das células NK e T CD8 contra as células infetadas com CMV (Parham, 2009). A capacidade imunossupressora de CMV contra as células NK já tinha sido descoberta antes (Fan *et al.*, 1991). Sabe-se, atualmente, que CMV codifica múltiplas proteínas que apresentam homologia com citocinas, quimioquinas e recetores celulares, possuindo assim um arsenal de funções que contrariam a resposta imunitária do hospedeiro (McSharry *et al.*, 2012).

Durante a resposta do sistema imunológico à infecção, o número de células T específicas do vírus aumenta muito e rapidamente, mas depois decresce e mantém-se durante meses ou anos em um nível superior ao inicial; estas células T específicas são consideradas células T de memória (Parham, 2009).

Um aspeto controverso e ainda sob investigação é a possibilidade de CMV atuar como oncogénico. Nos últimos dez anos, houve um número crescente de relatórios relacionando a infecção por CMV com doenças malignas, em particular com glioblastoma (McSharry *et al.*, 2012). Há evidência que a infecção por CMV de células

cancerígenas favorece a resistência destas ao sistema imunitário e à quimioterapia; a origem poderá estar em proteínas reguladoras codificadas por CMV (Ponticelli, 2011).

## 2. Aspectos epidemiológicos

CMV pode ser transmitido por contacto entre indivíduos, sendo um deles seropositivo, através de fluidos orgânicos (esperma, saliva, lágrimas, urina, leite materno, secreções uterinas, sangue) ou de órgãos transplantados, sendo este último caso particularmente importante (Brooks *et al.*, 2007; Ferreira e Sousa, 2002). CMV é endêmico no mundo, verificando-se maior prevalência em pessoas ou populações de pior situação socioeconómica (Brooks *et al.*, 2007; Tavares *et al.*, 2011). Estima-se que CMV esteja presente em 50 a 85 % dos adultos com 40 anos nos EUA (Madigan *et al.*, 2012). Um aspeto único do CMV é a facilidade de transmissão vertical, que tem como consequência a elevada difusão do vírus (Pass *in Fields et al.*, 2001). As vias de transmissão para fetos são a transmissão transplacentária, as infeções intrauterinas e as secreções cervicais; para recém-nascidos, podem ser a saliva, o leite materno, as lágrimas ou a urina; para adultos, o esperma, a transfusão de sangue ou o transplante de órgãos (Murray *et al.*, 2005). Em creches e infantários, o vírus pode ser transmitido entre crianças e destas para as famílias através de contactos diretos ou permuta de brinquedos (Mandal, 2013). Desde a década de 80 tem-se verificado um aumento do número de infeções oportunistas por CMV em pacientes imunodeprimidos (Ferreira e Sousa, 2002). CMV representa a mais importante causa de infeção intrauterina associada a doença congénita. A transmissão ao feto pode originar infeção assintomática, embora com possibilidade de sequelas tardias, como surdez ou dificuldades de aprendizagem, mas pode também ser sintomática, com atraso de crescimento uterino, retinite, microcefalia, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, produzindo depois (dentro de 2 anos) danos permanentes como atraso mental, surdez ou cegueira, em 50 a 80% dos casos, ou mesmo a morte fetal, em cerca de 20% dos casos (Brooks *et al.*, 2007). Cerca de 1/3 das mulheres, nos EUA, que contraem primoinfeção com CMV durante a gravidez, passa o vírus para os seus fetos (CDCP, 2013).

Estima-se que cerca de 1% dos recém-nascidos nos EUA estejam infetados com CMV e que cerca de 0,1% das crianças nascidas nos EUA apresente atraso severo devido a infeção congénita por CMV (Brooks *et al.*, 2007), representando cerca de 5000 bebés afetados anualmente (Talaro, 2008) ou 4000 segundo outros autores (Murray *et al.*, 2005) ou um número bastante superior, cerca de 30000, segundo dados oficiais

atualizados (CDCP, 2013). Cerca de 40 % das mulheres que recorrem, nos EUA, a consultas de doenças sexualmente transmissíveis, são seropositivas para CMV (Murray *et al.*, 2005). A seroprevalência em mulheres em idade reprodutiva mostra-se heterogénea mas importante: 52% nos Estados Unidos, 99% na Turquia e 44 a 52 % em França (Tavares *et al.*, 2011).

Mães seropositivas podem apresentar reativação do vírus durante a gravidez e excretar o vírus na secreção uterina, que pode infetar o recém-nascido, embora este permaneça, em geral, saudável (Brooks *et al.*, 2007); a reativação pode ser estimulada por alterações hormonais ou pela lactação (Johnson *et al.*, 2012).

Aparentemente, os anticorpos maternos protegem mais contra o desenvolvimento de doença severa do que contra a transmissão (Beers e Berkow, 1999).

### **3. Patologias associadas a infeções por CMV**

#### **i. Introdução**

A larga difusão do vírus, associada ao facto da maioria dos casos de infeção serem assintomáticos ou atípicos, implica em caso de dúvida, a realização de testes laboratoriais de suporte ao diagnóstico clínico. PCR, mais frequente sobre sangue ou urina, é o método laboratorial que mais se usa atualmente; tem, em geral, elevados níveis de sensibilidade e especificidade, é rápido (cerca de 1 dia) mas tem algumas limitações: por exemplo, em colheitas de líquido amniótico podem ocorrer falsos positivos em 5% dos casos e também contaminações, que são menos prováveis com a técnica de PCR em tempo real (Tavares *et al.*, 2011). Culturas celulares são em geral demasiado lentas. PCR tende a substituir o isolamento do vírus, que exige 2 a 3 semanas de cultura, mas os testes de PCR podem detetar o vírus em episódios de primoinfeção ou de reativação, não o vírus em latência. PCR permite também avaliar a carga viral, o que pode dar indicação sobre a severidade potencial da infeção (Brooks *et al.*, 2007). Outro método direto, como os anteriores, é a pesquisa de antigénios do CMV no interior de células infetadas, a partir de amostras de fluidos orgânicos provenientes dos órgãos em estudo, usando técnicas de imunofluorescência, de imunoperoxidase ou imunoenzimáticas (Ferreira e Sousa, 2002).

Os testes serológicos são métodos indiretos; baseiam-se na deteção de anticorpos específicos IgG e IgM mas não são informativos em relação a pacientes imunodeprimidos e são menos rigorosos na deteção da infeção congénita por CMV do

que os testes de isolamento do vírus (Pass *in Fields et al.*, 2001). Na pesquisa da possível infecção materna, a serologia pode ajudar na distinção entre infecção primária e secundária, bem como para determinar a data aproximada da infecção materna, se tiver existido (Tavares *et al.*, 2011), mas a variabilidade dos possíveis resultados pode tornar a interpretação algo complexa, porque a persistência de anticorpos IgM varia de paciente para paciente e também a reprodutibilidade dos diferentes métodos de ensaio é reduzida (Johnson *et al.*, 2012).

## **ii. Infecção congênita e infecção perinatal**

A infecção congênita por CMV resulta, em geral, de primoinfeções na gravidez, mesmo que tenham sido assintomáticas ou atípicas na mãe (Ferreira e Sousa, 2002). Destas mães, cerca de 28% terão recém-nascidos seropositivos; embora muito menos provável, a infecção no recém-nascido também pode provir de mães que contraíram a infecção antes da gravidez (CDCP, 2013). No conjunto dos recém-nascidos com infecção, apenas cerca de 10 % tem manifestações clínicas, sendo as mais frequentes: hepatoesplenomegália, microcefalia, icterícia, petéquias e, pelo menos, uma anomalia neurológica, sobretudo calcificações intracerebrais; a taxa de mortalidade é de 5 a 10% e cerca de 90 % dos sobreviventes apresentam sequelas, como atraso psicomotor, surdez ou atrofia ótica (Tavares *et al.*, 2011).

A infecção perinatal pode ser adquirida por exposição a secreções uterinas infetadas, ou pelo leite materno ou por transfusão de sangue, sendo a maior parte dos recém-nascidos assim infetados assintomática, exceto em prematuros porque o seu sistema imunitário é ainda mais incipiente e podem, por isso, desenvolver doença grave (Beers e Berkow, 1999).

## **iii. Infecção adquirida, em pacientes imunocompetentes**

A primo-infecção com CMV, embora possa ocorrer em crianças, é sobretudo uma doença de adultos (Talaro, 2008). Em geral, é assintomática mas também pode ocorrer com uma síndrome semelhante à da mononucleose infecciosa, causada por EBV, isto é, com febre prolongada (mais de 2 semanas), mal-estar, dor de cabeça e hepatoesplenomegália (Johnson, Anderson e Pass, 2012); ligeira faringite e ligeira linfadenopatia são

sintomas clínicos mais próprios de infecção por CMV mas a distinção clínica pode ser difícil, podendo ser clarificada com a pesquisa de anticorpos heterófilos pelo teste de Paul-Bunnell-Davidsohn, que é em geral positivo para infecção por EBV e negativo para infecção por CMV (Ferreira e Sousa, 2002).

O período de incubação na primoinfecção é de 4 a 8 semanas. A infecção é sistémica, podendo o vírus ser isolado a partir de vários órgãos: pulmões, fígado, esófago, cólon, ou rins (Brooks *et al.*, 2007).

#### **iv. Infecção adquirida, em pacientes imunodeprimidos**

A doença disseminada em imunodeprimidos pode produzir febre, diarreia severa, hepatite, pneumonia e alta mortalidade (Talaro, 2008). A maior parte dos pacientes com transplante de rim e cerca de metade dos que recebem medula óssea desenvolve doença por CMV (pneumonia, hepatite, miocardite, meningoencefalite, anemia hemolítica e trombocitopenia) (Talaro, 2008).

A infecção em indivíduos imunodeprimidos, quer a primoinfecção, quer os episódios de reativação (e a frequência destes), pode ser muito severa e produzir pneumonite, retinite e doença gastrointestinal (Madigan *et al.*, 2012) ou também hepatite, leucopenia, meningite ou encefalite (Murray *et al.*, 2005).

### **4. Prevenção e tratamento**

#### **i. Medidas preventivas gerais**

Dado o tipo de vias de transmissão do CMV, a higiene das mãos, o cuidado de não partilhar talheres, o isolamento de recém-nascidos ou outros pacientes que apresentem doença por CMV generalizada, sobretudo em relação a indivíduos de risco, são medidas gerais que impedem ou dificultam a transmissão (Brooks *et al.*, 2007; Murray *et al.*, 2005). No caso de mãe com infecção, não se recomenda que pare com a amamentação já que os benefícios desta são mais importantes que o risco de passar CMV para o bebé (Mandal, 2013). Impõe-se uma seleção cuidadosa dos doadores de órgãos e de sangue, sendo neste caso os recetores seronegativos a população em risco (Brooks *et al.*, 2007; Murray *et al.*, 2005). Para grávidas seronegativas, para evitar a infecção fetal, são recomendadas algumas medidas simples: lavar as mãos após cuidados com crianças pequenas (mudança de fralda, limpeza de nariz ou de baba, alimentação, contacto com

os seus brinquedos), não partilhar alimentos nem talheres e evitar beijos em que possa haver contacto com a saliva (CDCP, 2013).

## **ii. Pesquisa sistemática na mulher grávida**

Se existir um historial anterior, documentado com testes serológicos, que permita datar com alguma precisão uma seroconversão, o diagnóstico de possível infeção por CMV é fácil. Mas a pesquisa sistemática de CMV em grávidas, ou mesmo orientada para populações de risco, não é aconselhada na maior parte dos países ocidentais, por três razões principais: em geral não há dados históricos sobre a doença da paciente, não existe tratamento seguro preventivo ou curativo para a futura mãe e também há riscos iatrogénicos do rastreio (risco de complicações da amniocentese, ansiedade dos pais, tendência para pedir a interrupção da gravidez) (Tavares *et al.*, 2011).

## **iii. Caso particular da grávida seropositiva**

Se a grávida apresentar síndrome de mononucleose ou também se a ecografia revelar sinais de anomalias fetais compatíveis com infeção por CMV, a pesquisa de infeção no feto pode ser considerada, mas os riscos, os possíveis benefícios e a incógnita acerca do prognóstico devem ser cuidadosamente explicados e discutidos com os pais (Johnson *et al.*, 2012). Não há, a respeito deste rastreio no feto, um consenso estabelecido, sendo pouco recomendado por três motivos principais: a maioria dos fetos infetados será saudável, o conhecimento acerca do prognóstico fetal e neonatal é escasso e não existe um tratamento credível e seguro durante a vida fetal (Tavares *et al.*, 2011). Há um motivo complementar: a transmissão do vírus da mãe para o feto pode não ocorrer logo após a infeção manifestada na mãe; por isso, se a amniocentese for decidida, para evitar falsos negativos, só deve ser feita pela semana 20 ou 21 de gestação e 6 a 8 semanas depois de se ter manifestado infeção materna (Johnson *et al.*, 2012). Qualquer que tenha sido a decisão em relação ao rastreio no feto, se a mãe teve primoinfeção reconhecida durante a gravidez, é necessário determinar se existe infeção congénita no recém-nascido; o exame por PCR ou por cultura de vírus, deve ser feito nas 3 primeiras semanas de vida e o recém-nascido, esteja ou não sintomático, deve ser avaliado quanto a possível perda de audição, retinite e dados neurológicos, e tratado em conformidade com antivirais, devendo ainda ser seguido posteriormente (Johnson *et al.*, 2012).

#### **iv. A investigação de vacinas**

A imunização passiva com imunoglobulina com anticorpos de CMV, usada em transplantados seronegativos que tinham recebido órgãos de doadores seropositivos, mostrou redução da severidade da doença por CMV, mas há ainda controvérsia sobre o papel dessas imunoglobulinas na prevenção destas infeções em pacientes sujeitos a transplantes (Pass *in Fields et al.*, 2001).

O desenvolvimento de uma possível vacina, que tem sido procurado nos últimos 30 anos, é dificultado pela inexistência de um animal que possa ser infetado pelo vírus humano; outro receio é que uma vacina possa ser oncogénica (Talaro, 2008).

Dada a dificuldade de impedir eficazmente a transmissão do vírus a partir de pessoas assintomáticas, a prioridade para o desenvolvimento de uma vacina é prevenir a infeção congénita, (Johnson *et al.*, 2012). Algumas vacinas em investigação encontram-se em fase de ensaios clínicos; a aplicação de uma destas vacinas experimentais em mulheres seronegativas em idade fértil mostrou uma redução de 50% no número de infetadas posteriormente e também se revelou fortemente imunogénica em pacientes que aguardavam transplante de rim ou de fígado (Emery, 2012).

#### **v. Tratamento**

O tratamento das infeções por CMV conheceu um desenvolvimento importante nos últimos 20 anos. As moléculas disponíveis são ACV, VCV, GCV, VGV, Foscarnet, CFV e também Fomivirseno. Nenhuma delas permite erradicar o vírus do hospedeiro.

Na infeção durante a gravidez, apenas ACV é recomendado; VCV também é recomendado por uns autores (Tavares *et al.*, 2011) mas não por outros, devido à falta de dados suficientes sobre possíveis efeitos prejudiciais (Johnson *et al.*, 2012).

ACV e VCV também mostraram algum benefício em transplantados de medula óssea e renal (Brooks *et al.*, 2007).

GCV é mais potente contra CMV que ACV. Usa-se para tratar infeção congénita, combatendo a perda auditiva gradual nos recém-nascidos, e, sobretudo, para tratar ou prevenir a infeção por CMV em pacientes imunodeprimidos, nos quais reduz a gravidade da doença (Brooks *et al.*, 2007); no entanto, não está comprovado na gravidez, quer pela sua toxicidade potencial, quer pela falta de dados de eficácia na prevenção da transmissão vertical do vírus e também no tratamento da infeção fetal (Johnson *et al.*, 2012).

VGV, como pró-fármaco de GCV, segue os mesmos campos de utilização e tem restrições semelhantes (McPhee *et al.*, 2008).

CFV usa-se no tratamento da retinite por CMV em pacientes com SIDA desde que não apresentem disfunção renal porque CFV pode ser nefrotóxico; para reduzir este risco, utiliza-se em conjunto com probenacida *per os* e hidratação especial com solução salina, antes de cada injeção com CFV (Wolf *et al.*, 2003).

Foscarnet é usado sobretudo quando se manifestar resistência aos antivirais citados, incluindo CFV; pode também ser administrado na retinite por CMV mas também tem a limitação de ser nefrotóxico, além de outros efeitos secundários potenciais (ulcerações genitais, perturbações no metabolismo do cálcio) (McPhee *et al.*, 2008).

Fomivirseno é usado em retinites por CMV, por injeção local, obrigando a acompanhamento rigoroso por oftalmologista; este tratamento não tem efeito sobre CMV disseminado.

Novas moléculas ativas sobre o CMV foram objeto de desenvolvimentos recentes. Uma delas, designada “maribavir”, deu inicialmente resultados promissores (Tavares *et al.*, 2011) mas a terceira fase de ensaios, em pacientes transplantados, não mostrou qualquer benefício (Emery, 2012). Outras substâncias estão em fase de ensaios: ciclopropavir (análogo nucleósido) e uma combinação lipídica de CFV que é 100 vezes mais potente que CFV e não parece ter a mesma nefrotoxicidade (Emery, 2012).

## Capítulo VII – VÍRUS HHV-6, HHV-7 e HHV-8

### 1. Caracterização

HHV-6 foi isolado pela primeira vez em 1986 e mais tarde descobriu-se que, em geral, é o agente etiológico da doença chamada roséola infantil, também designada por exantema súbito; verificou-se, mais tarde, que há outro vírus herpes, HHV-7, descoberto em 1989, que também pode estar na origem desta doença (Ferreira e Sousa, 2002).

A estrutura do vírus é semelhante à dos outros HVs. O genoma de HHV-6 tem 160-162 kbp. HHV-6 existe em duas variantes geneticamente muito próximas, designadas por HHV-6A e HHV-6B, cujos genomas apresentam entre si grande semelhança e algumas diferenças em cerca de 8 % do total de ORFs (*open reading frames*) que permitem diferenciá-los (Bolle *et al.*, 2005). Os genomas destas duas variantes apresentam também alguma semelhança, embora menor, com o de HHV-7 e, ainda algo menos, com o de CMV (Braun *et al.*, 1997). Além da diferença genética, HHV-6A e HHV-6B distinguem-se também nos aspetos imunológicos e epidemiológicos (Lusso *et al.*, 2007). A etiologia do exantema súbito pela variante HHV-6B foi comprovada mas nenhuma doença humana foi claramente associada em relação a HHV-6 A (Yamanishi *in Fields et al.*, 2001; Magalhães *et al.*, 2010).

Inicialmente reconhecido como vírus linfotrópico, HHV-6 é capaz de infetar uma gama alargada de células e tecidos, quer *in vitro* quer *in vivo* (Bolle *et al.*, 2005). Após a primoinfeção, o vírus pode persistir longamente nas glândulas salivares e em tecidos cerebrais (Bolle *et al.*, 2005) e estabelece latência sobretudo em monócitos e macrófagos (Morissette e Flamand, 2010). Tal como HIV, HHV-6 tem tropismo preferencial para as células T CD4+, podendo estabelecer-se um efeito citopático sinérgico entre os dois vírus; há estudos experimentais *in vivo* que mostram que a variante HHV-6 A pode induzir ou facilitar a infeção por HIV mas que não são ainda suficientes para o concluir (Lusso *et al.*, 2007).

HHV-8 foi identificado em 1994 e associado depois ao Sarcoma de Kaposi (SK) e, mais tarde, à Doença Multifocal de Castleman (DMC).

### 2. Aspetos epidemiológicos

A seropositividade, para uma ou para ambas as variantes A e B de HHV-6, é muito elevada: na população adulta é pelo menos 95%, nos países desenvolvidos, e varia entre

70 a 100 % no mundo (Bolle *et al.*, 2005). Igualmente elevada é a prevalência de HHV-7, cerca de 85 % nos EUA e na Europa (Ferreira e Sousa, 2002).

Pelo contrário, a infecção por HHV-8 é mais rara nos EUA e Europa (3 a 10%) mas tem expressão em África (30 a 60%) (Ferreira e Sousa, 2002).

Os títulos de anticorpos contra HHV-6 são elevados praticamente em todas as idades, incluindo no recém-nascido (anticorpos maternos), mas apresentam uma diminuição entre os 3 e os 9 meses, precisamente a idade em que é mais provável manifestar-se a infecção que se traduz em roséola infantil, com ou sem exantema súbito (Campedelli-Fiume *et al.*, 1999). Depois da primo-infecção, HHV-6 e HHV-7 mantêm-se persistentes nas glândulas salivares, nas células mononucleares do sangue periférico, no SNC (Magalhães *et al.*, 2010) e no trato genital feminino (Caserta *et al.*, 2007) e estabelecem latência sobretudo em monócitos e macrófagos (Morissette e Flamand, 2010). Verificou-se que o genoma de HHV-6, em casos raros (menos de 1%), pode ser integrado em cromossomas humanos (Pellet *et al.*, 2012), ocorrência que já tinha sido detetada para EBV, também em casos raros (Morissette e Flamand, 2010). O diagnóstico deve ter em consideração esta ocorrência, que se traduz em níveis elevados de DNA viral que, no entanto, não correspondem a um estado patológico (Ward *et al.*, 2006), não havendo consenso sobre a possibilidade de reativação com infecção secundária (Morissette e Flamand, 2010).

### 3. Patologias induzidas por HHV-6, HHV-7 e HHV-8

A roséola infantil, em crianças imunocompetentes, manifesta-se por febre elevada durante 3-4 dias e, em pelo menos 10% dos casos, por um exantema súbito (Fig. 31). A evolução é favorável; em casos raros, podem surgir complicações: convulsões, distúrbios gastrointestinais, meningoencefalite ou falência hepática.



Fig.31 – Exantema súbito (Fried *et al.*, 2008)

Mas em pacientes imunodeprimidos por SIDA ou sujeitos a transplantes estas complicações são comuns e graves, podendo levar à rejeição de órgãos ou ser fatais (Fried *et al.*, 2008).

Alguns estudos referem que HHV-6 poderá ser um cofator em certas neoplasias como o carcinoma das glândulas salivares ou também estar relacionado com a síndrome de fadiga crónica mas ambas as relações não estão comprovadas (CDCP, 2013; Yamanishi

*in* Fields *et al.*, 2001). O mesmo em relação à hipótese de ter um papel na epilepsia (Theodore *et al.*, 2008) ou de poder ser o agente etiológico da esclerose múltipla (Campedelli-Fiume *et al.*, 1999).

Vários autores consideram que a infecção com HHV-7 ocorre em geral mais tarde que a infecção por HHV-6, embora seja possível encontrar pacientes infetados com HHV-7 e seronegativos para HHV-6. A hipótese de associação de HHV-7 a uma doença dermatológica leve, a pitíriase rósea, não foi comprovada (Mandal, 2013).

#### **4. Prevenção e Tratamento**

A prevenção limita-se às medidas gerais de dificultar a transmissão dos vírus, incluindo de HIV.

Em geral, não é necessário tratamento específico para a roséola infantil, apenas eventual tratamento sintomático e de suporte. Se a infecção por HHV-6 ou por HHV-7 tiver complicações, sobretudo se coexistir imunodepressão, GCV (ou seu pró-fármaco VGV) ou, no caso de resistência, Foscarnet ou CFV, poderão ser utilizados; ACV ou outros fármacos dependentes da cinase da timidina que são de eficácia limitada (Pellet e Dominguez *in* Fields *et al.* 2001).

No SK associado ao HIV, a moderna terapia anti-HIV, combinada com crioterapia, radioterapia ou quimioterapia adicional, permitiu em muitos casos, estabilizar a até fazer regredir os tumores (Schöfer e Sachs, 2006). Na quimioterapia, a utilização de interferões induz a apoptose de células tumorais (Reynaud e Horvat, 2013); os fármacos paclitaxel e antraciclinas lipossomais são usados nos casos mais difíceis (Schöfer e Sachs, 2006).

## CAPÍTULO VIII- CONCLUSÃO

Dos cerca de 130 HVs que podem infetar os seres vivos, 8 são capazes de infetar os seres humanos, quer de forma assintomática, quer provocando lesões mucocutâneas, quer disseminando-se por órgãos internos de forma grave e, por vezes, fatal, quer associando-se de alguma forma a determinados cancros. O quadro clínico de todas essas infeções é sempre mais grave quando há qualquer tipo de imunodepressão no paciente.

A prevalência dos HHVs, exceptuando HHV-8, é de um modo geral elevada no mundo, embora varie com a região geográfica e com o nível socioeconómico do grupo populacional, tendendo ser maior quando há mais pobreza, menos higiene e pior sistema de saúde pública. Não é actualmente possível erradicar o vírus porque os HVs têm a capacidade única de permanecer latentes em determinadas células, podendo certos fatores promover a sua reativação e nova produção de viriões. Esta possibilidade de propagação é reforçada pelo fato da infeção poder ser assintomática ou atípica, com desconhecimento dos riscos de transmissão inerentes. No quadro das doenças potencialmente mais graves provocadas por HHVs, destacam-se: o herpes neonatal, em estreita relação com herpes genital e, portanto dependente das medidas de prevenção em relação e este último, a doença disseminada com afectação do SNC ou de outros órgãos e o herpes ocular. Pelo contrário, tendem a ter evolução favorável as infeções como a varicela, a zona, a roseóla infantil ou o herpes labial.

Apesar da intensa investigação, até a data só existe vacinação aprovada contra o VZV e, mesmo assim, ainda sem aplicação sistemática na maior parte do mundo, incluindo Portugal. As doenças mais graves são tratadas com fármacos antivirais, que se desenvolveram essencialmente a partir da descoberta de ACV. Na maior parte das vezes, a eficácia do tratamento depende da rapidez do seu início, o que realça a importância de ter meios, como o PCR, que permitam ao clínico um rápido diagnóstico, sobretudo quando a sintomatologia é ambígua.

Nos últimos vinte anos o volume de investigação sobre HHVs, em especial nas áreas de biologia molecular e da imunologia é vasto, deixando a esperança de que se possa controlar melhor estas infeções no futuro.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

AAP. (2011). Chickenpox in Unvaccinated Persons. *American Academy of Pediatrics*. Illinois, EUA. [Em linha]. Disponível em <http://www.vaccineinformation.org/chickenpox/photos.asp>. [Consultado em 2013.08.04].

ASH. (2002). Atypical Lymphocytes in Infectious Mononucleosis. *American Society of Hematology*. Disponível em <http://imagebank.hematology.org/AssetDetail.aspx?AssetID=1867 &AssetType=Asset> . [Consultado em 2013.08.10].

AMSE. (2012). Varicela. Epidemiología y situación mundial. *Asociación de Médicos de Sanidad Exterior*. [Em linha]. Disponível em [http://www.amse.es/index.php?option=com\\_content&view=article&id=158:varicela-epidemiologia-y-situacion-mundial&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50](http://www.amse.es/index.php?option=com_content&view=article&id=158:varicela-epidemiologia-y-situacion-mundial&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50). [Consultado em 2013.08.02].

Andrighetti-Fröhner, C. (2008). Síntese e avaliação da atividade antiviral de diferentes classes de compostos sintéticos. *Tese de Doutorado-Universidade Federal de Santa Catarina*. [Em linha]. Disponível em <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/91108> [Consultado em 2013.05.04].

Aquino, L. *Caso clínico: herpes do gladiador*. [Em linha]. Disponível em [http://www.fisfar.ufc.br/petmedicina/images/stories/caso\\_clnico\\_-\\_pet\\_2.pdf](http://www.fisfar.ufc.br/petmedicina/images/stories/caso_clnico_-_pet_2.pdf). [Consultado em 2013.07.25].

Arslan, D. *et al.*, (2011). Distant Mimivirus Relative With a Larger Genome Highlights the Fundamental Features of Megaviridae. *Proc Natl Aca Sci USA*, 108, pp.17486-91.

Arosa, F., Cardoso, E. e Pacheco, F. (2007). *Fundamentos de Imunologia*. Lisboa, Lidel.

Arvin, A., *et al.* (2007). *Human Herpesviruses Biology, Therapy and Immunoprophylaxis*. Cambridge University Press, Cambridge.

Azwa, A.; Barton, S. (2009). Aspects of herpes simplex vírus: a clinical review. *Journal of Family Planning & Reproductive Health Care*. 35(4), pp 237-242.

Baltimore D. (1971). Expression of Animal Virus Genomes. *Bacteriological Reviews*, 35, pp. 235-241.

Banerjee, D. (2011). Recent advances in the pathology of Hodgkin's Lymphoma; potential impact on diagnosis, predictive and therapeutic strategies. *Advances in Hematology*, vol 2011, article ID439456, pp 1-19.

Beers, M. e Berkow, R. (1999). *The Merck Manual of Diagnosis and therapy*. Merck Reserarch Laboratories, New Jersey.

Bentham, B. *et al.*, (2001). Prevalence and risk factors of HSV-1 and HSV-2 antibodies in European HIV infected women. *Sexual Transmitted Infections*. 77(2), pp 120-124.

Berrebi, W. (2008). *Guia Prático de Diagnóstico e Terapêutica*, vol. 1. Lisboa, Climepsi Editores.

Bolle, L., Naesens, L., Clercq, E. (2005). Update on Human Herpesvirus 6 Biology, Clinical Features, and Therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, 18, pp. 217-245.

Bonnani, P. *et al.*, (2009). Varicella vaccination in Europe – taking the practical approach. *BioMed Central Medicine* 2009, 7(26).

Bowker, L., Price, J. e Smith, S. (2006). *Oxford Handbook of Geriatric Medicine*. Oxford, RU, Oxford University Press.

Braun, D., Dominguez, G. e Pellet, P. (1997). Human Herpesvirus 6. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(3), pp 521-567.

Brooks, G. *et al.*, (2007). *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. New York, Mc Graw Hill, 24<sup>a</sup> edição.

Bos, L. (2000). 100 years of Virology: from vitalism via molecular virology to genetic engineering. *Trends in Microbiology*, 8, pp. 82-87.

Boutolleau, D. et al., (2003). Human Herpesviruses (HHV) - 6 and HHV 7: To Closely Related Viruses with Different Infection Profiles in Stem Cell Transplantation Recipients. *Journal Infection Disease*, 187, pp. 179-186.

Campadelli-Fiume, G., Mirandola, P. e Menotti, L. (1999). Human Herpesvirus 6: An Emerging Pathogen. *Emerging Infectious Diseases*, 5(3), pp 353-366.

Cann, A. (2005) Principles of Molecular Virology. 4th Edition. Elsevier Academic Press, London.

Carter, J.B. e Saunders V.A. (2007). Virology: Principles and Applications. John Wiley & Sons Ltd, Chichester.

Carton, T.; Hern, H. (2008). Herpes Zoster Ophthalmicus. *Western Journal of Emergency Medicine*, 9(3), pp 174-176.

Caserta, T., Hall, B., Schnabel, K., Lofthus, G. e McDermott, P. (2007). Human Herpesvirus -6 and -7 infections in pregnant women. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, v. 196, pp. 1296-1303.

CDCP. (2013). Congenital CMV Infection Trends and Statistics. *Centers for Disease Control and Prevention*. [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/cmV/trends-stats.html>. [Consultado em 2013.08.20].

CDCP. (2011). Images of Varicella Zoster Virus. *Centers for Disease Control and Prevention*. Atlanta, EUA. [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/chickenpox/about/photos.html>. [Consultado em 2013.08.02].

CDCP. (2013). Incidence, Prevalence, and Cost of Sexually Transmitted Infections in the United States. *Centers for Disease Control and Prevention*. Atlanta, EUA. [Em

linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/std/stats/STI-Estimates-Fact-Sheet-Feb-2013.pdf>. [Consultado em 2013.07.02].

CDCP. (2010). Sexually Transmitted Diseases; Treatment Guidelines, 2010. *Centers for Disease Control and Prevention*. Atlanta, EUA. [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-ulcers.htm> [Consultado em 2013.06.25].

CDCP. (2012). Shingles – Herpes zoster. *Centers for Disease Control and Prevention*. Atlanta, EUA. [Em linha]. Disponível em <http://www.cdc.gov/shingles/hcp/clinical-overview.html>. [Consultado em 2013.08.18].

Christiansen, A. *et al.*, (2010). Surveillance of Varicella and Herpes Zoster in Europe. *EU VAC.NET, Statens Serum Institut*. Copenhaga, Dinamarca. [Em linha]. Disponível em [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/varicella\\_zoster\\_report\\_2009\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/varicella_zoster_report_2009_euvacnet.pdf). [Consultado em 2013.08.16].

Clemens, S. e Fahrat, C.(2010). Soroprevalência de anticorpos contra vírus herpes simples 1-2 no Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 44(4), pp 726-734.

Colson, P., Lamballerie, X., Fournous, G.,Raoult, D. (2012). Reclassification of Giant Viruses Composing a Fourth Domain of Life in the New Order Megavirales. *Intervirology*, 55, pp. 321-332.

Consolaro,A. e Consolaro, M. (2009). Diagnóstico e tratamento do herpes simples recorrente peribucal e intrabucal na prática ortodôntica. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*,14(3), Maringá.

Costa, J. *et al.*, (2006). Úlceras genitais causadas por infecções sexualmente transmissíveis. *Acta Médica Portuguesa* 2006, 19 (1), pp 335-346.

Crawford, D. H. (2001). Biology and Disease Associations of Epstein-Barr Virus. *Philosophical Transactions of the Royal Society B.*, 356, pp.461-473.

D'Acri, A. (2012). Herpes do gladiador. *Jornal de Medicina do Exército*, 46. [Em linha]. Disponível em [http://www.researchgate.net/publication/201164584\\_Herpes do Gladiador](http://www.researchgate.net/publication/201164584_Herpes_do_Gladiador). [Consultado em 2013.07.28].

Diemer, G. V. e Stedman, K. M. (2012). A Novel Virus Genome Discovered in an Extreme Environment Suggests Recombination Between Unrelated Groups of RNA and DNA Virus. *Biology Direct* 2012, 7-13.

Dowd, J.B. *et al.*, (2013). Seroprevalence Epstein – Barr Virus Infection in US Child ages 6-19, 2003-2010. *PLOS ONE*, 8, e64921.

Easton A. J., Dimmock N.J. e Leppard K. N. (2007). *Introduction to Modern Virology*. 6th Edition, Blackwell Publishing, Cidade

Emery, V. (2012). Cytomegalovirus: recent progress in understanding pathogenesis and control. *Q Journal of Medicine*, 105, pp 401-405.

Engenkirk, P. G., Duben-Engenkirk, J. (2011). *Burton's Microbiology for the Healthy Sciences*. 9th Edition. Lippincott William & Wilkins, Philadelphia.

Epstein, M. A., Barr, Y. M., Achong B. G. (1964). Virus Particle in Cultured Lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. *Lancet*, pp. 702-703.

Enquist, L. (2009). Virology in the 21<sup>st</sup> Century. *Journal of Virology*, 83(11), pp 5296-5308.

Esteves, J. *et al.*, (2005). *Dermatologia*. 3ª Edição. Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa.

Evans, A. S. e Kaslow, R. A. (1997). *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. 4th Edition. Plenum Publishing Corporation, New York.

ExPASy-Bioinformatics Resource Portal. The Baltimore Classification. [Em linha]. Disponível em [http://viralzone.expasy.org/all\\_by\\_species/254.html](http://viralzone.expasy.org/all_by_species/254.html) . [Consultado em 2013.09.25].

Fan, H. *et al.*, (1991). *Viruses that affect the immune system*. Washington, D.C.,EUA, American Society for Microbiology.

Flint, S. *et al.*, (2004). *Principles of Virology*. Washington D.C.,EUA, ASM Press, 2ª edição.

Fried, I., Daghofer, E. e Aberer, E. (2009). HHV-6 infection — not only tertian fever. *JDDG, Journal of the German Society of Dermatology*, 2009.7, pp 234-236.

Fatahzadeh M. e Schwartz, R. (2007). Human Herpes Simplex Virus Infections: Epidemiology, Pathogenesis, Symptomatology, Diagnosis and Management. *American Academy of Dermatology, Inc.*,57, pp. 737-761.

Ferreira, W. e Sousa, J. (2002). *Microbiologia*, Vol III. Lidel, Lisboa.

Fields, B. *et al.*(2001). *Fields-Virology*. (2 Vol.). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 4<sup>th</sup> edition.

Garrido, A. e Ferreira, C. (2012). Vacina da varicela na infância. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 28(2), pp 116-124.

George, F. (2013). Comunicado do Diretor-Geral da Saúde. Direção Geral da Saúde, 2013. [Em linha]. Disponível em [http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos\\_Manuais\\_DGS/Comunicado\\_Estudo\\_Comparativo\\_Mortalidade\\_Infantil\\_2009\\_2011.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_Manuais_DGS/Comunicado_Estudo_Comparativo_Mortalidade_Infantil_2009_2011.pdf). [Consultado em 2013.07.26].

Goodrum, F.; Caviness, K. e Zagallo, P. (2012). Human cytomegalovirus persistence. *Cellular Microbiology*, 14(5), pp 644–655.

Griffin, B. D., Verweij, M. C., Wiertz, E. (2010). Herpesviruses and Immunity: The Art of Evasion. *Veterinary Microbiology*, 143, pp. 89-100.

Guimarães, S. Moura, D. e Silva, P. S. (2006). *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. 5ª Edição, Porto Editora, Porto.

Grywalska, E. *et al.*, (2013). Epstein - Barr Virus Associated Lymphoproliferative Disorders. *Hig Med Dosw online*, 67, pp.481-490.

Hardie, D.R. (2010). Human  $\gamma$ -herpesviruses: A Review of 2 divergent Paths to Oncogenesis. *Transfusion and Apheresis*, 42, pp. 177-183.

Harpaz, R., Ortega-Sanchez, I. e Seward, J. (2008). Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 57(05), pp 1-30.

Henle, G., Henle, W., Diehl, V. (1968). Relation of Burkitt's Tumor-Associated Herpes- $\gamma$  TPE Virus to Infectious Mononucleosis. *Proceeding National Academic Sciencies USA*, 59, PP. 94-101.

Higashi, R. (2005). *Encefalite Herpética*. Universidade Federal do Rio de Janeiro. [Em linha]. Disponível em <http://www.slideshare.net/RafaelHigashi/encefalite-herptica>. [Consultado em 2013.07.29].

Howley, P. e Knipe, D. (2007). *Fields Virology*, Vol I. 5 th Edition. Lippincott William &Wilkins, Philadelphia.

Hoz, R. ,Stephens, G., Sherlock, C. (2002). Diagnosis and Treatment Approaches to CMV Infections in Adult Patients. *Journal of Clinical Virology*, 25, pp. S1-S12.

Hull, C. *et al.*, (2011). Early treatment of cold sores with topical ME-609 decreases the frequency of ulcerative lesions: A randomized, double-blind, placebo-controlled, patient-initiated clinical trial. *Journal of American Academy of Dermatology*, 64 (4), pp 696e1-696e11.

Jerome, K. e Morrow, R. (2010). *Lenette's Laboratory Diagnosis of Viral Infections*. New York, Informa Healthcare USA, Inc. 4ª edição.

Johnson, J., Anderson, B. e Pass, R. (2012). Prevention of Maternal and Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clinical Obstetric and Gynecology*, 55(2), pp 521-530.

Kimberlin, D. (2004). Neonatal Herpes Simplex Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(1), pp 1-13.

Kimberlin, D.; Baley, J. (2013). Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women with Active Genital Herpes Lesions. *American Academy of Pediatrics*, 131 (2), pp 634-646.

Klose, T. et al. (2010). The Three-Dimensional Structure of Mimivirus. *Intervirology*, 53, pp. 268-276.

Kudesia, G. e Wreighitt, T. (2009). *Clinical and Diagnostic Virology*. Cambridge University Press, Cambridge.

Li, H. et al. (2007). Virotherapy with a Type 2 Herpes Simplex Virus- Derived Oncolytic Virus Inuces Potent Antitumor Immunity Against Neuroblastoma. *Clinical Cancer Research*, 13, pp.316-322.

Levine, A. (1992). *Viruses*. Scientific American Library, New York.

Looker, Garnett e Schmid. (2008). An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(10), pp 737-816.

Loon, J.V. (2002). A contagious living fluid: Objectification and Assemblage in the History of Virology. *Theory Culture Society*, 19, pp. 107-124.

Lusso, P., Crowley, R., Malnati, M., Di Serio, C., Ponzoni, M., Biancotto, A., Markham, P. e Gallo, R. (2007). Human herpesvirus 6A accelerates AIDS progression in macaques. *Proceedings of the National Academy of Sciences of U S A*, 104(12), pp 5067–5072.

Madigan, M. *et al.*, (2012). *Brock Biology of Microorganisms*. San Francisco, EUA, Pearson, 13ª edição.

Magalhães, I., Martins, R., Cossatis, J., Cavaliere, R., Moysés, N., Afonso, L., Oliveira, S. e Cavalcanti, S. (2010). Detection of human herpesvirus 6 and DNA in saliva from health adults from Rio de Janeiro, Brazil- *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 105(7), pp 925-927.

Magalhães, I., Martins, R., Vianna, R., Moysés, N., Afonso, L., Oliveira, S. e Cavalcanti, S. (2011). Detection of human herpesvirus 7 infection in young children presenting with exanthema subitum. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(3), pp 371-373.

Mahy, B. W. J. (2009). *Dictionary of Virology*. 4th Edition. Academic Press, San Diego.

Mandal, A. (2013). Causes of Pityriasis Rosea. *News Medical*. [Em linha]. Disponível em <http://www.news-medical.net/health/Causes-of-pityriasis-rosea.aspx> [Consultado em 2013.08.20].

Mandal, A. (2013). Cytomegalovirus. *News Medical*. [Em linha]. Disponível em <http://www.news-medical.net/health/What-is-Cytomegalovirus.aspx>. [Consultado em 2013.08.20].

Marques, N. *et al.*, (2011). Seroepidemiological survey of transmissible infectious diseases in a portuguese prison establishment. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 15(3), pp 272-275.

Mateu, M. (2013). Assembly, stability and dynamics of virus capsids. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 531, pp 65-79.

Mausner, J. e Kramer, S. (2004). *Introdução à Epidemiologia*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian. 3ª edição.

McGeoch, D.J. et al. (1995). Molecular Phylogeny and Evolutionary Timescale for the Family of Mamalian Herpesviruses. *Journal Molecular Biology*, 247, pp. 443-458.

McPhee, S., Papadakis, M. e Tiernay, L. (2008). *Current Medical Diagnosis & Treatment*. New-York, EUA, Mc Graw-Hill, 47ª edição.

McSharry, B.; Avdic, S. e Slobedman, B. (2012). Human Cytomegalovirus Encoded Homologs of Cytokines, Chemokines and their Receptors: Roles in Immunomodulation. *Viruses* 2012, 4, pp. 2448-2470.

Medeiros, R. et al. (2008). Epstein - Barr Virus Associated with Gastric Carcinoma: The Question is What is the Significance? *World Journal of Gastroenterology*, 14, pp.4347-4351.

Medeiros, R. et al. (2011). Epstein - Barr Virus in Healthy Individual from Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, 24, pp. 707-712.

Mesquita-Guimarães, J. (1983). *Dermatologia parasitária e infecciosa. Venereologia – Porto*, Porto Editora Lda.

Morissette, G. e Flamand, L. (2010). Herpesviruses and Chromosomal Integration. *Journal of Virology*, 84(23), pp. 12100–12109.

Murray, P.R. Rosenthal, K.S., Pfaller, M. A., (2009). *Medical Microbiology*. 6<sup>th</sup> Editon, Elsevier Mosby, Philadelphia.

National Laboratory Bioscience Division. Herpes Virus Properties. [Em linha]. Disponível em <http://stdgen.northwestern.edu/stdgen/bacteria/hhv1/herpes.html>. [Consultado em 2013.05.02].

Neves, C., Mouzinho, A. e Marques, J. (2009). Recomendações para a vacinação contra a varicela. *Sociedade de Infeciologia Pediátrica/ Sociedade Portuguesa de Pediatria*.

[Em linha]. Disponível em [http://www.spp.pt/UserFiles/File/Seccao\\_Infecciologia/VARICELA\\_SIP-04%20AGO-09\[1\].pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/File/Seccao_Infecciologia/VARICELA_SIP-04%20AGO-09[1].pdf). [Consultado em 2013.08.02].

Neves, R. *et al.*, (2007). Infecção neonatal por vírus Herpes simplex. *Acta Pediátrica Portuguesa*, 38(5), pp 194-196.

Norberg, P. (2009). Divergence and Genotyping of Human  $\alpha$ -herpesviruses: An overview. *Infections Genetics and Evolution*, 10, pp.64-69.

Nogueira, P. *et al.*, (2013). *Estudo comparativo do número de óbitos e causas de morte da mortalidade infantil e suas componentes (2009-2011)*. Direção Geral da Saúde, 2013. [Em linha]. Disponível em <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/6FF7F506-3CBF-4E01-BFA0-934078197723/0/EstudoComparativoObitos.pdf> [Consultado em 2013.07.26].

Navaratnarajah, C.K., Mieste, T.S., Carfi, A., Cattaneo, R. (2012). Targeted Entry of Enveloped Viruses Measles and Herpes Simplex Virus I. *Current Opinion in Virology*, 2, pp. 43-49.

Odumade, O.A., Hogquist, K.A., Balfour, H. (2011). Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 24, pp.193-209.

Okano, M. *et al.*, (2005). Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *American Journal Hematology*, 80, pp. 64-69.

Oliveira, R. (2010). Herpes Ocular. *Médico de Olhos*. [Em linha]. Disponível em <http://www.medicodeolhos.com.br/2010/06/herpes-no-olho-herpes-ocular.html>. [Consultado em 2013.07.18].

Orem, J. ET AL., (2007). Burkitt's Lymphoma in Africa, a Review of Epidemiology and Etiology. *African Health Sciences*, 7, pp.166-175.

O’Riordan, D., Golden, W. e Aucott, S. (2006). Herpes Simplex Virus Infections in Preterm Infants. *Pediatrics*, 118 (6), pp 1612-1620.

Panno, J. (2011). *Viruses: The Origin and Evolution of Deadly Pathogens*. Facts on File Inc, New York.

Paoli, P. (2004). Human Herpesviruses 8: An update. *Microbes and Infection*, 6, pp. 328-335.

Parham, P. (2009). *The Immune System*. Londres, Garland Science, 3ª edição.

Patel, R. *et al.*, (2010). *2010 European guideline for the management of genital herpes*. Editor: Harold Moi. [Em linha]. Disponível em [http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro\\_Guideline\\_2010\\_herpes.pdf](http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_2010_herpes.pdf). [Consultado em 2013.05.28].

Pellet, P. *et al.*, (2004). Comparision of Human Herpesvirus 8 and Epstein- Barr Virus Seropositivity Among Children in Areas Endemic and Non- Endemic for Kaposi ‘s Sarcoma. *Journal of Medical Virology*, 72, pp. 126- 131.

Pellett *et al.* (2012). Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Revue of Medical Virology*, 22(3), pp. 144–155.

Penello, A. M. *et al.*, (2010). Herpes Genital. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 22, pp. 64-72.

Philippe, N. *et al.*, (2013). Pandoraviruses : Amoeba Viruses with Genomes up to 2.5 mb Reaching that of Parasitic Eukaryotes. *Science*, 19, pp 281-286.

Ponce, P. (2010). *Manual de Terapêutica Médica*. Lisboa, Lidel, 2ª ed.

Ponticelli, C. (2011). Herpes viruses and tumours in kidney transplant recipients. The role of immunosuppression. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 26, pp 1769-1775.

Pretzel, E. (2007). *Herpes gladiatorum Infection*. Minnesota Department of Health. [Em linha]. Disponível em <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/herpesglad/>. [Consultado em 2013.07.26].

Rahimi, H., Mara, T., Costella, J., Speechley, M. e Bohay, R. (2012). Effectiveness of antiviral agents for the prevention of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(5), pp 618-27.

Rang H.P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. (2007). *Farmacologia*, tradução 6º Edição, Elsevier, Rio de Janeiro.

Raoult, D. *et al.* (2004). The 1.2- Megalase Genome Sequence of Mimivirus. *Science Magazine*, 306, pp. 1344-1350.

Renna, R. *et al.*, (2012). Ultrasound study shows nerve atrophy in post herpetic neuralgia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114(10), pp 1343-1344.

Reynaud, J. e Horvat, B. (2013). Animal models for human herpesvirus 6 infections. *Frontiers in Microbiology*, 4(174), pp 1-7.

Rezaei-Chaparporidi, S. *et al.*,(2012). Seroepidemiology of Herpes Simplex Virus Type 1 and 2 in Northern Iran. *Iranian Journal of Public Health*, 41(8), pp 75-79.

Rice, S. (2010). *Alphaherpesvirus: molecular virology*. [Em linha]. Disponível em <http://www.medworm.com/rss/index.php/microbiology/77/=1&page=26>. [Consultado em 2013.05.04].

Rodrigo, F. *et al.*, (2010). *Dermatologia — Ficheiro Clínico e Terapêutico*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Roizman, B., Whitley, R. J., Kimberlin, D. W. (1998). Herpes Simplex Viruses. *Clinical Infections Disease*, 26, pp. 541-555.

Roizman, B. et al. (2009). The Order Herpesvirales. *Archives Virology*, 154, pp.171-177.

Rompalo, A. (2011). Preventing sexually transmitted infections: back to basics. *Journal of Clinical Investigation*, 121(12), pp 4580-4583.

Schlippe, G., Voss, W. e Brenn, L. (2013). Application and tolerability of Herpotherm® in the treatment of genital herpes. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2013:6, pp 163-166.

Schöfer, H. e Sachs, D. (2006). Sarcome de Kaposi. *HIV-Medicine*. [Em linha]. Disponível em [http://hivmedicine.aidsportugal.com/html/13\\_kaposi.html](http://hivmedicine.aidsportugal.com/html/13_kaposi.html). [Consultado em 2013.08.29].

Shah, S. *et al.*, (2011). Delayed Acyclovir Therapy and Death Among Neonates With Herpes Simplex Virus Infection. *Pediatrics*, 128 (6), pp 1153-1155.

Sharma, S.N. e Adlankha, S.C. (2009). Text Book of Veterinary Virology. International Book Distributing CO, New Delhi.

Simón, A. (2012). Herpes Labial. *Ficha técnica, Centro de Informação do Medicamento, Ordem dos Farmacêuticos*, rof 117-118. Disponível em [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc7006.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc7006.pdf) [Consultado em 2013.08.02].

Spear, P. e Longnecker, R. (2003). Herpes Virus Entry: Un Update. *Journal of Virology*, 77(19), pp 10179-10185.

Stöppler, M. (2008). Genital Herpes in Women. *Medicine Net*. [Em linha]. Disponível em [http://www.onhealth.com/genital\\_herpes\\_in\\_women/article.htm](http://www.onhealth.com/genital_herpes_in_women/article.htm). [Consultado em 2013.07.15].

Strauss, E. e Strauss, J.(2002). Viruses and Human Disease. Academic Press, California.

Talaro, K. (2008). *Foundations in Microbiology*, 6ª edição. New York, McGraw-Hill.

Tavares, M. *et al.*, (2011). Citomegalovírus: Existe lugar para o Rastreamento durante a Gravidez? *Acta Médica Portuguesa*, 24(S4), pp 1003-1008.

Theodore, W., Shinnar, S., Gaillard, W. e Wainright, M. (2008). Human Herpes Virus 6B: A possible Role in Epilepsy? *Epilepsia*, 49(11).

Vianna, R. *et al.*,(2002). Manifestações Clínicas Associada ao Herpesvírus Humano Tipo 6, Incluindo Aspectos da Infecção na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. *DST- J. Bras Doenças Sex Transm*, 14, pp. 49-53.

Villarreal L. P. (2011). Viral Ancestors of Antiviral Systems. *Viruses*, 3, pp. 1933-1958.

Ward, N., Leong, N., Nacheva, E., Howard, J., Atkinson, E. e Davies, W. (2006). Human herpes virus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera and hair follicles. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, 44, pp. 1571-1574.

White, D. O. e Fenner, F.J. (1994). *Medical Virology*. 3th Edition. Academic Press, California.

WHO. (1998). Varicella vaccines. *World Health Organization — Weekly Epidemiological Record*, 32, pp 241-248. [Em linha]. Disponível em [http://www.who.int/immunization/wer7332varicella\\_Aug98\\_position\\_paper.pdf](http://www.who.int/immunization/wer7332varicella_Aug98_position_paper.pdf). [Consultado em 2013.08.02].

Williams, H. e Crawford, H. (2006). Epstein- Barr Virus: The Impact of Scientific Advances on Clinical Practice. *Blood*, 107, pp. 862-886.

Willey, J., Sherwood, L. e Woolverton, C. (2008). *Prescott, Harley and Klein's Microbiology*. New York, McGraw-Hill, 7<sup>th</sup> edition.

Wolf, D. *et alii.* (2003). Pharmacokinetics and Renal Effects of Cidofovir with a Reduced Dose of Probenecid in HIV-Infected Patients with Cytomegalovirus Retinitis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 43(1), pp 43-51.

Woo, S. e Challacombe, S. (2007). Management of recurrent oral herpes simplex infections - *Fourth World Workshop on Oral Medicine*- Elsevier, London. [Em linha]. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210406008638> [Consultado em 2013.07.16].

Xu, D. *et al.*, (2005). Characterization of heparan sulphate 3-O-sulphotransferase isoform 6 and its role in assisting the entry of herpes simplex virus type 1. [Em linha]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1134716/> [Consultado em 2013.06.20].

Yamamoto, A. Y., Mussi- Pinhata, M. (1999). Infecções Congénitas e Perinatais. *Jornal de Pediatria*, 75, pp. S15- S30.

Zuckerman, A. J. *et al.*, (2004). *Principles and Practice of Clinical Virology*. Chichester, John Wiley & Sons. 5<sup>th</sup> Edition.

Zucoloto, S e Ribeiro-Silva, A. (2003). O Papel do Epstein-Barr na Tumorigénese Humana. *Medicina*, 36, pp.16-23.

Zuo, J. e Rowe, M. (2012). Herpesvirus Placating the Unwilling Host: Manipulation of MHC Class II Antigen Presentation Pathway. *Viruses*,4, pp.1335-1353.

## ANEXOS

**Anexo 1-** Herpes genital, primoinfeção sintomática: Fármacos e posologias alternativos; comparação entre os vários autores.

	Fármacos e posologia alternativos				Condições de aplicação do tratamento	Observações
<b>Herpes genital</b>  <b>Primoinfeção sintomática</b>	Fármaco	Dose (mg)	Tomas /dia (1)	Duração (2)	O início deve ser feito o mais cedo possível e dentro de 5 d, após começarem os sintomas. Pode ainda ser iniciado mais tarde se: a) persistirem sintomas sistémicos; b) aparecerem novas lesões; c) houver complicações posteriores	(1) <i>per os</i> ou <i>iv</i> se o paciente tiver dificuldade em engolir ou vómitos. (2) 5 d (Azwa e Barton, 2009; Patel <i>et al.</i> , 2010); 7-10 d (Costa <i>et al.</i> , 2006; CDCP, 2010; Penello <i>et al.</i> , 2010; Fatahzadeh e Schwarz, 2007); 10 d (Rodrigo <i>et al.</i> , 2010). (3) 500 mg (Patel <i>et al.</i> , 2010); 1000 mg (Costa <i>et al.</i> , 2006; Fatahzadeh e Schwarz, 2007; CDCP, 2010; Rodrigo <i>et al.</i> , 2010).
	ACV	200	5	5 a 10 d		
	ACV	400	3	5 a 10 d		
	FCV	250	3	5 a 10 d		
	VCV	500 ou 1000 (3)	2	5 a 10 d		

**Anexo 2-** Herpes genital, reativação: Fármacos e posologias alternativos (Adaptado de Rodrigo *et al.*, 2010).

Patologia	Reativação com recrudescência: terapia episódica				Reativação: terapia supressiva				Observações
	Fármacos e posologia alternativos				Fármacos e posologia alternativos				
Herpes genital - Reativação	Fármaco	Dose (mg)	Tomas /dia	Duração	Fármaco	Dose (mg)	Tomas /dia	Duração	(*) Se, anteriormente, a frequência anual de episódios for inferior a 9.
	ACV	200	5	5 d	ACV	400	2	1 ano ou mais	
	ACV	400	3	5 d					
	FCV	250	2	5 d	FCV	250	1	1 ano	
	VCV	500	2	3 a 5 d	VCV	500 (*) ou 1000	1	1 ano ou mais	

