

215  
11.12.81  
11.20.81

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Centro de Ciências da Saúde

Departamento Materno Infantil

Curso de Medicina

cento 9.9 (over)  
[Signature]

HERPES GENITAL

Florianópolis, novembro de 1981.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Centro de Ciências da Saúde

Curso de Medicina

HERPES GENITAL

Cristina Maria N. C. Kessler

Gilberto Minaki

Alunos da XI fase do Curso de Medicina da U.F.S.C.

Nossos Agradecimentos ao coordenador e orientador do trabalho Dr. Prof. Jorge Abi Saab Neto - Médico, 1974, U.F.Pr. Resid. Tocoginecologia, 1976, U.F.Pr.; Professor Assist. Tocoginecologia Medicina - U:F.SC.

À colaboração da Dra. Prof. Sandra Mara W. Rinaldi Médica, 1976, U.F.SC. Resid. Tocoginecologia, 1978, U.F.RJ.; Professora assist. Tocoginecologia, Medicina, U.F.SC.

À participação do Doutorando Vilmar Setter, aluno da XI fase, Curso de Medicina da U.F.SC.

## INDICE

I.	RESUMO .....	1
II.	INTRODUÇÃO .....	2
III:	CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	3
IV.	FORMAS TERAPÊUTICAS .....	11
V.	COMENTÁRIOS .....	20
VI.	SUMMARY .....	22
VII:	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	23

## I - RESUMO

### HERPES GENITAL

Este trabalho apresenta uma revisão bibliográfica sobre o HERPES GENITAL, onde são abordadas a conceituação, incidência, a patogenia de forma sucinta e os fatores desencadeantes, os aspectos clínicos mais importantes, as complicações advindas desta enfermidade, o diagnóstico e diagnóstico diferencial, culminando com o tratamento, sendo este o enfoque principal do assunto estudado.

Diversas considerações são discutidas, seguidas das conclusões proporcionadas por esta pesquisa bibliográfica.

## II - INTRODUÇÃO

Diante da dimensão que vem ganhado o HERPES GENITAL em ambulatórios e consultórios de Ginecologia, Obstetrícia e Dermatologia, pela crescente liberalidade sexual, e conscientes das características próprias desta patologia, como sua latência, recidivância, a dificuldade com que médicos e pacientes se deparam para erradicá-la e ainda pelas sérias implicações advindas da mesma, objetivamos este trabalho.

Esta apresentação tem também como intuito, mais um alerta para a importância desta enfermidade, a fim de que estejamos atentos para diagnosticá-la e ainda, partindo de alguns critérios, ter à mão meios que amenizem os sinais e sintomas, atenuando também a recidivância.

### III - CONSIDERAÇÕES GERAIS

#### a) Definição

O HERPES VÍRUS é conhecido pelo homem desde o ano 100 a.c., quando os físicos Greek e Roman caracterizaram estas lesões e as nomearam de "Herpes" significando "to creep" ( alastrar-se ), para designar o caminho que as vesículas tomam ao longo do epitélio.( 6 ).

São vírus DNA relativamente grandes ( 180 - 200 m $\mu$  ) providos de capsídeo icosaédrico ( 162 capsômeros ) e de envoltório lipídico, capazes de formar inclusões intranucleares e de infectar o homem e algumas espécies animais, exibindo afinidade dermoneurotrópica.

O Herpes vírus Hominis possui dois sorotipos ( I e II ) que podem ser identificados através das provas de neutralização na membrana corioalantóide de animais e de fixação do complemento.

O H.V.H . tipo I é o agente causal da maioria das lesões herpéticas não genitais, por exemplo, herpes labial, a gengivo-estomatite e cerato-conjuntivite. O H.V.H tipo II acomete a região genital.

Incluem-se no gênero Herpes Vírus o agente de três viroses importantes no homem: o Herpes Simplex, o zoster e a varicela.( 18 )

Dedicamos nossa atenção ao Herpes Simplex, mais particularmente o Herpes Vírus Hominis II ( H.V:H - II ).

#### b) Incidência

O H.V.H - II constitui -se atualmente numa das maiores afecções transmitidas sexualmente. ( 2 ) Existem dados afirmando que sua incidência já passa da sífilis e chega a competir com a gonorréia ( 6 )

O contato inicial, em geral, ocorre próximo à puberdade e é nessa época que se evidenciam os anticorpos, para apresentar um aumento significativo durante o apogeu dos anos de procriação.

A maior incidência da infecção declarada do H.V.H. - II ocorre no fim da 2ª década e início da 3ª. ( 18 )

Numa investigação realizada entre prostitutas, a pesquisa de anticorpos específicos se aproximam de 100%. ( 16 )

Após a exposição a homens com lesões herpéticas ativas nos genitais, 50 a 90% das parceiras sexuais sensíveis apresentam a infecção. ( 3 ). Particularmente, nos ambulatórios obstétricos, 1% das mulheres investigadas com exame citológico tem diagnóstico confirmado e cerca de 43% são assintomáticos. Se presente o H.V.H. - II durante o parto, o recém-nascido tem 40% chance de obtê-lo. ( 3 )

#### c) Patogenia

A infecção inicial se processa na vulva, vagina e/ou colo, ou em todos os três, entre 2 a 7 dias após a exposição ao vírus infectante, veiculadas pelo sêmem, secreção vaginal e através de solução de continuidade das mucosas, e por isso mesmo, é considerada uma doença venérea pela maioria dos pesquisadores. ( 18 )

Os herpes vírus mostram tendência à citopatogenicidade focal, que se traduz pelo aparecimento de pústulas na pele e na membrana coriolantóide infectada. ( 18 ) Por outro lado, a característica mais notável da infecção herpética genital é a tendência que tem o vírus de persistir em um estado latente no ganglio sensorial pélvico do plexo de Frankenhauser e periodicamente podendo ser reativado produzindo as infecções recorrentes cervicovaginais, principalmente em locais onde já havia uma prévia lesão primária. ( 18 )

Grande parte dos pacientes que apresentam as recorrências, o fazem nas situações em que as defesas imunológicas estão transitariamente alteradas, tais como: stress emocional, febre, frio, menstruação, uso de imunossuppressores, portadores de neoplasias, situações focais como o coito, a masturbação, banhos de sauna, exposição à luz ultravioleta também favorecem as crises de recorrências: ( 6 )

#### d) Quadro Clínico

Após a exposição ao vírus, as lesões se instalam principalmente na vulva, vagina e/ou colo uterino, ou todos os três, entre 2 a 7 dias. As lesões são múltiplas em forma de vesículas, sobre região eritematosa.

Nesta ocasião as pacientes em geral, apresentam secreção vaginal, desconforto e dor. As lesões mucocutâneas estão sujeitas ao traumatismo e as vesículas podem se romper e se tornar infectadas secundariamente. Posteriormente aparecem úlceras rasas, corroídas, dolorosas, cobertas por uma branca membrana fibrinosa no local. Há presença de linfadenopatia regional, conseqüente à drenagem linfática do vírus e ao estímulo ganglionar pela infecção bacteriana secundária.

Enquanto os sintomas locais de prurido, disúria, inflamação da vulva e da vagina, dispareunia e secreção aumentada são comuns tanto na infecção primária como na recidivante, os sintomas sistêmicos a saber: indisposição, mialgia e febre, são restritas à primária. Quando a infecção se situa em colo e ou vagina tem-se ainda ardência pós-coital intensa.

Estes dados refletem a viremia da infecção primária, e a gravidade dessa resposta é influenciada pela presença de anticorpos do H.V.H - I, pois existe imunidade cruzada entre os dois tipos ( I e II ).

As lesões desaparecem depois de 7 a 10 dias, entretanto se a infecção micótica ou bacteriana secundária não é tratada, podem persistir por 2 a 6 semanas.

O título de anticorpos específico tem elevação de 4 vezes mais, observando o soro pré e pós convalescente. ( 18/ )

A forma recidivante aparece principalmente na vulva, vagina ou colo, como a primária. As úlceras se limitam em tamanho e número. Pode ser desencadeado um comprometimento cervical na forma de cervicite aguda ou uma única úlcera grande.

Os sintomas sistêmicos no Herpes Genital recidivante são mínimos e os locais acometidos focalmente pela afecção, são os mesmos da infecção primária. A adenopatia inguinal está ausente e o título de anticorpos específico não tem alteração significativa. ( 18/ )

#### e) Diagnóstico

A hipótese diagnóstica de uma afecção por H.V.H - II deve surgir principalmente durante a anamnese e o exame físico da paciente, no consultório. Na maioria das vezes, as evidências desta enfermidade se mostram claras e não há grande dificuldade para se chegar ao diagnóstico, quando virmos a lesão na sua fase inicial.

A confirmação se obtém através do Esfregaço de Papanicolau das lesões, podendo encontrar-se grandes células multinucleadas contendo corpúsculos de inclusão intranuclear eosinófilos.

R A R O



Associando-se a biópsia com a análise citológica de uma preparação celular da lesão, o diagnóstico é determinado frequentemente. O isolamento do vírus pode ser realizado na membrana corioalantóide de ovos embrionados. Multiplica-se também em culturas celulares, a saber: células primárias do rim humano ou de macaco, células amnióticas humanas, fibroblastos de embrião de galinha ou cultura de linhagem contínua. ( 18 )

A análise sorológica através da fixação do complemento na prova de anticorpo específico para o Herpes vírus, é o melhor sistema sorológico indicador.

Na infecção primária, os anticorpos aparecem no soro do 7º ao 14º dia, tendo o pico máximo dentro de várias semanas. Depois o nível se torna basal para o resto da vida da paciente. ( 18 )

Um estudo recente ( 5 ) sugere que o Herpes Genital recidivante, é uma condição (além do Lúpus eritematoso sistêmico, Artrite reumatóide e gravidez), que pode ser adicionado como causa de falso positivo no teste FTA - ABS, usado para o diagnóstico da sífilis. Reforçando esta teoria, o autor Zane A. Brown, confirma que o uso deste teste em qualquer tipo de lesão, sem história clínica significativa, realizado em laboratórios que não possuem controle rigoroso de qualidade para realizar o exame, e por certa dificuldade na correta interpretação dos dados, o diagnóstico pode se basear muitas vezes, num resultado falso positivo do FTA - ABS. ( 5 )

Durante a gestação, se há indícios de infecção genital herpética, torna-se importante a realização de uma amniocentese com posterior citologia e isolamento viral do líquido amniótico, através de cultura ou imunofluorescência. ( 1 ) Este último exame confirma ou não a citologia do líquido, que em algumas ocasiões pode oferecer resultados falso positivos. ( 3 )

Este procedimento resultará conduta que parece hoje ser consenso mundial:

- a) Se detectada o H.V:H - II ativo no termo da gravidez e os testes no líquido amniótico apresentarem resultado negativos, tendo-se ainda as membranas íntegras, indica-se cesaréana.
- b) Detectado o herpes genital ativo e os testes no líquido amniótico resultarem em positividade, a conduta é parto via vaginal, pois presumivelmente o feto já foi afetado ( por Nahmias et al )
- c) Ao diagnosticar-se o H.V.H - II ativo, os testes positivos e as membranas rotas, também a opção é parto via vaginal. ( 1 )

Entretanto, nos trabalhos de Chang e O' Keefe, preconiza-se a cesareana de rotina em gestantes com doença herpética genital ativa no último mês de gravidez.

Na prática leva-se em conta ainda, que se as membranas estiverem rotas há mais de 4 horas, procede-se ao parto via vaginal. E, se as membranas romperam-se há menos de 4 horas, faz-se cesareana.

#### f) Diagnóstico Diferencial

Várias enfermidades se apresentam com sintomatologia idêntica à afecção pelo Herpes Genital, devendo estarmos atentos para diferenciá-los.

Descrevemos e citamos aqui, as mais importantes, a saber:

##### f.1 - Ulceração Genital recidivante. ( oral )

Tem forma de apresentação em ulcerações genitais, ou orais parecidas com as herpéticas, tendo entretanto, maior ciclicidade, surgindo durante a porção média do ciclo menstrual ou durante a fase pré-menstrual, cicatrizando durante ou logo após a menstruação. Desaparecem também durante a gravidez e lactação, reaparecendo posteriormente.

Em alguns casos podem surgir sem ciclicidade. Não são transmitidas sexualmente. Quando existe ulceração recidivante oral e genital, acompanhada ou seguida de iridociclite recidivante, tem-se a síndrome de Behçet.

Leva a graves alterações do Sistema Nervoso Central e pode estar associada ao Eritema Nodoso.

A maioria destas lesões parece ter uma vasculite como base, entretanto a etiologia é desconhecida. Discute-se entre virose, alergia, fator genético, doença auto-imune, influências hormonais, estas carenciais e fatores psicológicos.

##### f. 2 - Úlceras de Lipschütz

São úlceras profundas, em pequeno número e grandes. Persistem várias semanas e se curam através de ampla cicatrização.

A provável etiologia é um substrato psicológico.

Ainda se discutem vários outros diagnósticos diferenciais como a sífilis, tuberculose genital e a variola. (13)

\* *diag. f. 1 / possívelmente por esse tipo de herpes*

g) Complicações

As complicações que podem surgir no decorrer do período agudo, ou após o período agudo, ou ainda na reinfecção, são as mais diversas e não ocorrem necessariamente em todas as pessoas acometidas por esta enfermidade.

Experiências evidenciam um maior índice de abortos após a infecção materna com H.S.V - II no início da gravidez, e um alto índice de prematuros, cujas mães tiveram infecção herpética após a 20ª semana de gestação. *1ª manifestação*

Quando o concepto é atingido durante a gravidez via placentária, não ocorrendo o aborto, poderão ocorrer alterações morfológicas de organogênese, tornando o recém-nato indiferenciável das formas congênitas de infecção por citomegalovírus, toxoplasmose e rubéola, apresentando microcefalia, microoftalmia e atraso psicomotor. (18)

Por outro lado, se a criança é atingida durante o parto por contaminação vaginal, as manifestações podem ocorrer 4 a 7 dias depois, iniciando com febre, tosse, cianose, taquicardia, icterícia, vômitos, diarreia e convulsões, sendo em 60% fulminante, resultando em um colapso vasomotor ou parada respiratória. Nos sobreviventes, em mais de 50%, sequelas neurológicas e oculares permanentes podem ocorrer. (18)

Entretanto, experiências feitas por John Grossman e colaboradores (11), mostraram que em 57 gestantes acompanhadas, nem sempre essas complicações se apresentam.

O trabalho durou 2 anos e todas as pacientes tiveram cultura positiva para o H.S.V - II. De todas as gestantes em que o parto foi normal, 2 tinham cultura positiva para o herpes vírus a menos de 7 dias antes do parto, 7 tinham cultura positiva com pouco mais de uma semana antes de início do trabalho de parto, 19 submetem-se a cesareana pois tinham infecção ativa, 6 destas 19 tiveram bolsa rota há mais de quatro horas antes do início do parto cirúrgico.

Nasceram 36 crianças do sexo masculino e 24 do sexo feminino, sendo que a média de idade gestacional foi de 39,6 semanas, o peso médio 3.447 gr.

Destas 60 crianças, 58 não apresentaram alterações neonatais e 2 gêmeos faleceram. Logo após o nascimento realizaram-se culturas, porém estas fracassaram na tentativa de evidenciar o H.S.V. - II; 35 mães amamentaram seus filhos, incluindo 13 que possuíam infecção ativa no momento do parto. Não houve mortalidade ou sequelas peri-natais. ( 11 )

Um outro caso reportado por Ioannia Zerveudakis e colaboradores ( 23 ), relata que uma gestante apresentando infecção pelo herpes no cêrvix na 36ª semana de gravidez e ainda a presença do H.S.V.- II no líquido amniótico na 39ª semana, foi submetida a cesárea e o feto nasceu em ótimas condições e até a idade de 18 meses não apresentou alterações de qualquer natureza. Foi pesquisado neste caso, o título de anticorpos específicos para o H.S.V. - II no soro materno e no sangue do cordão umbelical. O resultado foi similar, o que sugere que a mãe tenha transferido seus anticorpos IgG ao feto e estes neutralizaram o vírus, proporcionando defesas para o concepto, durante a gestação. ( 23 )

A encefalite herpética é outra complicação e pode ocorrer em qualquer grupo etário, na maioria dos casos sendo severa e resultando em óbito ou seqüela neurológica permanente.

A patogenia desta séria complicação continua ainda obscura pois os sinais clínicos do envolvimento primário do Sistema Nervoso Central são extremamente raros.

As lesões são amiúdes, destrutivas, com grande tendência a comprometer os lobos temporais, e aumentar a pressão intra-craniana, simulando um abscesso cerebral ou tumor, dificultando o diagnóstico. Este necessita de boa anamnese, exame físico e teste de imunofluorescência específico para células inflamatórias no líquido cefalorraquidiano. ( 7 )

Experiências em animais evidenciaram que o acometimento do Sistema Nervoso Central pode ocorrer principalmente através da via hematogênica no período agudo da infecção primária, na época de latência ou na reativação da infecção. Ressalta-se portanto, a importância da defesa imunológica nessa ocasião, para restringir a neuro-invasão pelo H.V.H.- II. ( 7 )

Desde o ano de 1964, vem sendo aventada uma outra complicação do H.S.V. - II através de estudos citopatológicos e por epidemiologia sorológica, que o herpes genital seria o maior precursor de displasia cervical e Carcinoma de cervix. ( 15 )

O potencial oncogênico do H.S.V. - II é estudado em culturas teciduais e em animais de laboratório. ( 20 )

Resultados de pesquisas prospectivas em mulheres que contraíram afecção genital herpética revelam que a percentagem do Carcinoma "in Situ" de cêrvix é de 8 vezes a percentagem do grupo de mulheres sem contato com o H.S.V. - II.

Também foi demonstrado que após a primeira crise aguda o H.S.V. - II migra para o ganglio sensitivo pélvico de Frankenhauser e pode permanecer até por 60 anos latente, sendo reativado a qualquer momento por determinados estímulos. A incidência contínua de reativações, desencadeando infecções repetitivas no cêrvix, pode induzir transformações no epitélio cervical, levando progressivamente da displasia para a neoplasia de cêrvix. ( 20 )

#### IV - FORMAS TERAPÊUTICAS

Nos últimos tempos, cada vez mais tem-se estudado e pesquisado sobre o Vírus Herpes, na tentativa de um tratamento adequado, que atue atenuando os sinais e sintomas, tendo ainda o efeito de exterminar com a recidiva do quadro.

Na literatura encontramos numerosas formas terapêuticas, as quais passaremos a descrever, preocupando-nos em relatar seus benefícios e prejuízos, na medida do possível.

##### 1) Iododeoxyuridina ( IDU. )

É um agente quimioterápico utilizado há muitos anos e já provado efetivamente. Seu efeito é muito bom para o H.V.H. - I, entretanto sua ação é insatisfatória quando para o tipo II. ( 2 )

Utilizado no recém-nascido na dose de 50 a 100 mg/Kg/dia 5 dias, com algum sucesso.

##### 2) Adenina arabinosídeo ( ARA A )

Derivado purínico também efetivamente provado na forma de uso tópico em casos de queratite herpética. ( 2 )

A sua administração sistêmica parece ter bons resultados, quando na encefalite herpética. É eficiente contra o H.S.V. - I por estudos do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas ( NIAID ) e outros, tem indicado que a droga não surte muito efeito para o tipo II. ( 6 )

##### 3) Levamisole

Droga que visa aumentar a imunidade do hospedeiro a nível celular, é utilizada em esquema de repetição semanal com alguma melhora dos quadros de recidiva. ( 2 comprimidos/dia, por 3 dias ).

a) - *efeito celestiais ; gas, du cas ; de molhos cas.*

##### 4) Isoprinosine

Agente imunopotenciador a nível celular e humoral, que foi estudado pelo Centro de Saúde Estudantil da Faculdade da Califórnia em Fullerton e utilizado em 53 pacientes.

A média de 7 a 13 dias foi observada para o desaparecimento das lesões herpéticas. Dados sobre a recidivância da doença e efeitos colaterais da droga, não foram relatados na literatura pesquisada. ( 22 )

#### 5) Virazole

É um derivado nucleosídeo sintético, com amplo espectro de atividade "in vitro" e "in vivo" contra vários vírus do DNA e RNA. ( 2 )

Quimicamente é o 1 - beta - D - Ribofuranosyl - 1,2,4-triazol - 3 - carboxamida, que se apresenta sob a forma de um composto cristalino, solúvel em água. A droga atua através de uma inibição seletiva de proteína viral, nos estágios iniciais de replicação, não interferindo na proteína da célula hospedeira.

Atua proporcionando alívio rápidos dos sinais e sintomas, entretanto não existem dados que assegurem a prevenção ou diminuição da frequência das recorrências.

Pode ser usado via oral, 200 mg, 4 vezes ao dia, 10 dias.

Os para-efeitos são discreto e transitório aumento da bilirrubina total e aumento da gama-glutamil transpeptidase. ( 2 )

*queda de cabelos etc... + curf A*

#### 6) Herpigon associado ao Ultrassom

É um novo tratamento, na forma de creme composto por zinco 1%, ácido tânico 0,2% e uréia como base. Tem efeito citopático viral, através de seus componentes.

Associa-se ainda o Ultrassom ( 1 Watt/cm<sup>2</sup>/60" ).

Foram realizados experimentos em 23 pacientes: 10 apenas com o creme Herpigon para controle e 13 submetidos à associação c/ ultrassom, por 3 dias. O creme foi aplicado com swab de algodão sobre as vesículas e experimentado o ultrassom em torno da vesícula durante 2".

Após o tratamento os pacientes foram submetidos a ingestão de líquido contendo 1% de sulfato de Zinco, sendo designados para fazer banho de imersão, durante 5' na genitália, uma vez por dia, 3 meses e após 1 vez por semana.

Antes e após o tratamento procedeu-se a cultura do material das vesículas para controlar a eficiência da terapêutica.

Os resultados foram que 10 pacientes usando só o creme, sofreram novas infecções em 62 a 80 dias.

12 pacientes que utilizaram a associação não obtiveram novas infecções por 2 anos. 1 paciente deste último grupo teve reativação das afecções após 5 meses. Não foram descritos os efeitos colaterais.

Esta investigação demonstra portanto, que este tratamento é benéfico para as lesões e diminuem ainda a recorrência, tendo entretanto margem de falha. ( 6 | )

#### 7) Sulfato de Zinco

Outra terapêutica utilizando o elemento Zinco foi defendida pelo Dr. Rodney Jones.

Escolheu 10 pacientes com história clínica de repetidas crises de infecções herpéticas e iniciou o tratamento com Sulfato de Zinco 220 mg, via oral, ingerindo diariamente após as grandes refeições. Estes pacientes foram controlados ao fim de cada mês de ingestão do medicamento, por 3 meses consecutivos.

O número total de dias para todos os pacientes em que as lesões herpéticas estavam presentes foi de 383, e após o tratamento com Zinco as lesões duraram 163 dias. O total de lesões herpéticas eruptivas foi de 22 no primeiro mês de tratamento, 12 no segundo mês e 9 no terceiro.

Os resultados demonstraram que a duração das lesões herpéticas diminuiu em 50%. As recorrências também decresceram. Os efeitos colaterais apareceram em 2 pessoas que dobraram a dose de Zinco sendo, parestesias e outras alterações. ( 14 | )

#### 8) Vacinação

Há muito se usam vacinas para combater o Herpes Vírus. Destacaremos algumas delas.

##### 8.1.- Vacina antivariólica

São feitas proposições de que esta terapêutica auxiliaria na cura do herpes genital através do aumento de imunidade, e de reação cruzada contra a afecção herpética.

Entretanto, as inoculações anti-variolicas repetidas para prevenir a recidiva das infecções herpéticas oferecem um risco potencial; a auto-inoculação, a vacina grangrenosa, a vacina generalizada e o eritema multiforme, são algumas das complicações deste tratamento. ( 2 | )



### 8.2.- B.C.G.

Aumenta a imunidade a nível celular, elevando o nível de anticorpos do hospedeiro. É utilizada mensalmente durante 3-6 meses.

### 8.3.- Sabin (Anti-poliomielite)

Tanger em 1974 publicou resultados excelentes com o emprego da vacina Sabin no tratamento do Herpes Genital. Testou-a em pacientes com mais de 10 crises agudas anuais e com mais de 2 anos de evolução, sendo que o emprego desta vacina mostrou grande utilidade terapêutica.

O autor não explica as bases da sua experiência, apenas sabe-se que a vacina atua restringindo a replicação do vírus, ademais em humanos, as vacinas vírais são capazes de induzir a produção de interferom.

Foram selecionadas 50 pacientes, anotaram-se as características da lesão, o contato sexual e os tempos de intercrises.

Administrava-se 10 gotas de vacina em 50 ml de água cada 30 dias com um total de 3 doses.

A intensidade das lesões se classificou como:

Grau I: vesículas sem dor, sem adenomegalia

Grau II: vesículas com dor e irritabilidade uretral

Grau III: vesículas com dor, irritabilidade uretrale adenomegalia inguinal.

Os pacientes foram acompanhados por 15 meses. Na classificação dos resultados se considerou:

a) Regular : baixou de 50% das recorrências e melhoria de 1 grau.

b) Bom : entre 50% a 75% de recorrência e melhoria de um a 2 graus.

c) Excelente : baixou de 90% de recorrência e melhoria de dois graus.

Tanger conseguiu com a vacina Sabin:

Regular : 5 pacientes ( 10% )

Bom : 20 pacientes ( 40% )

Excelente : 23 pacientes ( 46% )

Fracasso : 2 pacientes ( 4% )

Estes resultados demonstram a validade desta opção terapêutica. ( 17 | )

#### 8.4.- Vacina Específica para H.V.S. - II

Desde 1971 tem-se usado esta forma de vacina que é denominada "Lupidon G", desenvolvida na Alemanha.

É produzida pelo Herpes cultivado aerôbicamente na membrana alantóide de pintos.

O objetivo do tratamento com vacina específica é aumentar a imunidade do paciente restringindo a proliferação viral. A base para isto é a constatação de que existem alterações nas células imunomediadoras dos pacientes com recorrência do H.S.V.- II, diminuindo a resposta imune. O mecanismo é desconhecido, não se sabendo se a baixa imunidade é causa ou efeito da recorrência das afecções. Mesmo assim optou-se pela primeira hipótese principalmente depois de um estudo feito em coelhos onde a disseminação vírica depletou linfócitos T, fazendo decrescer as defesas orgânicas.

Esta vacina encerra vírus inativados pelo calor e é administrada de acordo com as necessidades de cada paciente.

O padrão é a dose de 1 ml contendo  $10^4$  EID<sub>50</sub> ( por Wasilew e Koch, 1978 ). A dosagem pode ser aumentada para 4 ml nos casos graves.

A administração se estende por 2 a 3 anos divididos em:

MÊS	DOSE	FREQUÊNCIA
1º ao 3º	1 ml	cada semana
4º ao 5º	1 ml	2 em 2 semanas
6º ao 9º	1 ml	todo mês
Depois de 1 ano	1 ml	de 2 a 3 meses

Efeitos colaterais: edema no local da vacina.

Ainda se discute a possibilidade de haver deficiência de IgG nos pacientes e porisso a eficácia aumenta quando a vacina se associa à administração de Imunoglobulina concentrada.

Para o Herpes Genital, sô a vacina não tem surtido muito efeito. Por outro lado, 62% dos pacientes melhoram com a associação de Imunoglobulina e vacina, tendo ainda importância o fato de que o intervalo entre as recorrências aumenta muitas vezes mais ( por Noremann, 1976, num estudo de 30 pacientes ).

Sobre este assunto, um dos pontos controvertidos é quanto à forma de atuação da vacina, pois com esta provavelmente o número de anticorpos aumenta e num estudo com controle de pacientes vacinados detectou-se a quase constante quantidade de anticorpos antes e depois da administração, ficando assim sem resposta a questão de como se processaria o aumento de imunidade.

Por outro lado, Jansel e S. Andon defenderam a teoria de que o efeito terapêutico se processa por meio da inibição da produção de linfócitos e principalmente, pela não migração dos linfócitos pré-existentes. ( 19 )

Existem outros tipos de vacina específica para o vírus herpes, produzidas no Brasil e França.

#### 9) Fotoinativação

É um tratamento controvertido, muito discutido e de importância para o assunto em pauta.

A inativação fotodinâmica consiste na utilização de corantes como vermelho neutro, proflavina ou azul de toluidina, usando-se também a solução de Burrow nas lesões herpéticas, expondo-as logo após a uma luz fluorescente ou incandescente. ( 6 )

Em 1965 Wall e Melnick sugeriram o uso da fotoinativação para o tratamento do H.S.V. Na seqüência Felber e colaboradores estudaram e relataram que 18 de um total de 20 pacientes com lesões herpéticas foram tratados com luz branca e vermelha, melhorando da sintomatologia, com diminuição de 80% nas recorrências. Em 1973 Frederich tratou com sucesso a vulvite herpética com o corante vermelho neutro. Kaufmann e colaboradores no mesmo ano notaram a efetividade de proflavina mais luz fluorescente no tratamento de 48 mulheres com lesões primárias e recorrentes de H.S.V. - II; procederam então, em 1978, a uma experiência em pacientes com lesões herpéticas. Utilizou-se sulfato de proflavina 0,1% em água esterilizada com pH 3 a 3,5 e para o grupo controle, placebo. Após a aplicação destas soluções nas lesões vulvares, seguiu-se exposição à luz incandescente de 100 Watts e a distância de 8 polegadas por 15 minutos. Após 8 a 12 horas repetiu-se a terapia e ainda, 18 e 24 horas depois o mesmo procedimento foi feito.

Os resultados dessas aplicações de fotoinativação mostraram que no tratamento combinado e no grupo controle, 45% das pacientes com doença primária e 50% com recidivância, desenvolveram recorrência em 6 semanas, no início do estudo. ( 16 )

*Frederich  
vulvite herpética  
1973*

Esta pesquisa deixa claro uma certa eficácia da terapêutica pela fotoinativação, entretanto é questionável se alguma terapia tópica possa influir na recidivância das infecções, pois as drogas não atuam no vírus latente presente nos gânglios sensitivos. ( 12 )

Ainda foi levantada a hipótese de que estas soluções utilizadas possam ser carcinogênicas ( experiências com Hamsters ), porém estudos feitos com biópsias vulvares após 9 a 52 meses do término da terapia por fotoinativação, num total de 3925 exames invalidaram em parte esta hipótese.

A saber: 20 pacientes foram analisadas com essas biópsias para estudar o epitélio vulvar, com o tratamento. As secções de tecido foram avaliadas por 4 pesquisadores. Em 17 casos, os 4 estudiosos concordaram que o epitélio se apresentava completamente normal, com raros focos de atipia. Em 3 casos, 1 investigador notou focos de moderada atipia que foram taxados de leve pelos outros 3. Em nenhum caso a biópsia revelou um carcinoma invasivo, carcinoma "in situ", severa atipia ou mudança pré-maligna. Em 3 casos a biópsia foi feita 33 meses após o tratamento e outra a 51 meses após. Estes apresentaram pequenas diferenças não havendo crescimento em grau de atipia durante o intervalo de observação.

Com estes estudos prova-se portanto, que pelo menos durante o tempo de pesquisa e observação os tecidos onde foi usada a fotoinativação, não foram acometidos por evidências carcinogênicas. ( 8 )

#### 10) 2 Deoxy Glicose

O 2 Deoxy glicose foi sugerido por ser um efetivo agente antiviral, que é capaz de interferir com a multiplicação do vírus inibindo a glicosilação das glicoproteínas dos glicolipídeos. ( Courtney RJ Steiner e colab.; Ray GK, Blough H M.A. )

Herbert A. Blough MD e Robert L. Guinbéli MD avaliaram 36 mulheres com infecção herpética, que foram tratadas com o 2 Deoxy Glicose e placebo por um período de 3 semanas. Dos casos estudados 10% eram tipo I e 90% tipo II, o diagnóstico foi feito pelo estudo citológico em 65% dos casos; os pacientes tratados que tinham infecção inicial, tiveram um rápido alívio da dor e da disúria, ( sintomatologias estas, que representaram 100% e 70% de sintomatologia mais comum) em 12 - 72 horas de tratamento, contra 8 a 10 dias nos pacientes recebendo outro tipo de tratamento. ( 9 )

A terapêutica também diminuiu o tempo de duração das lesões e em 4 dias as lesões desapareceram, contra 15 dias com o placebo.

Em casos mucocutâneos as lesões e os sintomas persistiram em 60% durante mais tempo do que os tratados, e nas lesões tratadas com placebo elas permaneceram ou aumentaram; em poucos casos elas progrediram e coalesceram envolvendo a região anogenital, resultando também em adenopatia. Durante um período de 2 anos houve 89% de cura e 2 recorrências em 2 pacientes; um destes estava recebendo imunossupressor por ter sido feito um transplante renal.

Dentre todos os pacientes tratados com 2 Deoxy Glicose com recorrências, a resposta foi imediata quando a terapia foi instituída, 8 não tiveram novas recorrências e 8 apresentaram febre exacerbada e em 2 falhou a terapia. Não surgiu resistência durante o tratamento, e nenhuma complicação. Estudos citológicos de cêrvix em mulheres que submeteram-se à terapêutica, não foram encontradas alterações. 4 }

#### 11) Interferon

A destruição das células infectadas pelo H.S.V. -II se dá às custas dos linfócitos T que fazem a degeneração da célula que abriga o antígeno herpético (21). Desta maneira, tanto a degeneração das células como a erradicação dos vírus nelas contidos, é tarefa que incumbem aos mecanismos imunológicos mediados por células. (21) É neste contexto que o Interferon entra, pois o mesmo é uma glicoproteína produzida por linfócitos T que consegue se ligar às células e impedir a replicação dos vírus que ali chegam.

O Interferon vem apresentado em forma de pomada contendo o interferon de origem humana (leucócitos).

Veronesi e colab. avaliaram 18 pacientes que apresentavam sinais clínicos evidentes de infecção herpética, e com isolamento positivo do vírus nas lesões.


Os pacientes tinham como queixa principal dor, prurido, queimação; em 77% havia recorrências, a dor estava presente em 50% das lesões, prurido em 72% e a queimação em 55% dos pacientes. Então, entrou-se com o Interferon a cada 6 horas durante 4 dias, em forma de pomada contendo 500.000 U.I. / 100 gr. Após 48 a 96 horas do início do tratamento, em 89% dos pacientes os sintomas dor e prurido haviam desaparecido e a queimação não estava presente em nenhum dos casos tratados. Dentre os 18 pacientes, 50% estavam totalmente curados e outros 50% em vias de cura após o 4º dia de

tratamento; a média de duração das lesões desceu de 9,3 dias para mais ou menos 4 dias de duração. Houve recidiva em 16%, porém observou-se que existiu um aumento no espaço entre as recidivas.

Na literatura não foram encontradas contra-indicações e complicações com o uso do Interferon no H.S.V. - II, pois é um tratamento recente. ( 21 )

Ex.1  
TCC  
UFSC  
TO  
0241

N. Cham. TCC UFSC TO 0241  
Autor: Kessler, Cristina  
Titulo: Herpes genital.



972810121 Ac. 254375  
Ex.1 UFSC BSCCSM

## V - COMENTÁRIOS

A princípio devemos salientar a proporção cada vez maior de incidência do Herpes Genital, sendo este propiciador de uma doença já considerada venérea, que vem competindo com a gonorréia em frequência, tendo ultrapassado a sífilis. ( 6 | )

É fundamental que estejamos atentos para diagnosticá-la durante a anamnese e exame físico na consulta, pois existem dificuldades para seu diagnóstico laboratorial. O esfregaço de Papanicolaou, já foi comprovado, só oferece 25% de positividade para o vírus herpes. Outro método utilizado em larga escala e com resultados duvidosos é a análise sorológica, pois obtêm-se muitas vezes reação cruzada com outras patologias, oferecendo portanto, respostas falso positivas para a infecção herpética genital.

Ainda, quando consideramos a natureza da infecção pelo H.V.H. - II, verificam-se aspectos bem distintos, que o posicionam em destaque numa comparação com outros vírus, pela sua afinidade neurotrófica, pelo estado latente da afecção e pela natureza recidivante do processo. ( 2 | )

O maior obstáculo para seu tratamento é a dificuldade de se destruir o vírus na sua localização intraneural. As drogas com tal efeito, normalmente necessitam de doses tóxicas para se tornarem eficazes, o que afasta a possibilidade de serem utilizadas. ( 2 | )

Hoje já se tem conhecimento também, de que as freqüentes recorrências ocorrem a despeito da presença de altos títulos de anticorpos anti - H.S.V. circulantes, pois admite-se a transmissão por contiguidade, de célula a célula, sem que o vírus entre em contato com os humores. A destruição das células infectadas se dá por mecanismo citotóxico, às custas dos linfócitos T, que fazem a degeneração das células que abrigam o antígeno herpético. ( 2 | ) Podemos concluir através desta observação, que as terapêuticas firmadas no reforço da imunidade humoral, pouco ou nenhum benefício vem proporcionar à infecção herpética.

Em nosso estudo, encontramos na literatura várias tentativas no sentido de combater o H.V.H. - II. Os mecanismos básicos dessas terapêuticas são dois: os agentes antivirais e/ou os estimuladores da imunidade humoral e celular.

Dentre os agentes antivirais encontramos o I.D.U. , , ARA - A, Virazole, Herpigon associado ao Ultrassom, Sulfato de Zinco, Fotoinativação e o 2 - Deoxy Glicose.

Como estimuladores da imunidade encontramos o Levamisole, o Isoprinoside, Vacina Anti-Variolica, Vacina B.C.G, Vacina Sabin, Vacinas específicas para o vírus herpes e o Interferon.

Todas as formas terapêuticas são eficazes em maior ou menor grau quanto à redução dos sinais e sintomas da afecção herpética, entretanto nenhum deles apresentou até o momento, controle total da recidivância. A infecção pelo Herpes Genital, apesar de todos os estudos e pesquisas, continua persistindo nos pacientes infectados na maioria dos casos, sendo esta afirmativa desalentadora e ao mesmo tempo um desafio, para que se insista cada vez mais, na busca do tratamento adequado e completamente eficaz.



VI - SUMMARY

This research presents a bibliographical review about genital herpes and also includes its definition, incidence, a brief pathogeny and its unchaining factors, the most important clinical aspects, the complications from this disease, the diagnostic and the differential diagnostic, and culminating with the treatment, this being the principal focus part of the studied subject.

Several considerations are discussed here followed by the conclusions caused from this bibliographical research.

VII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - BAKER, D.A.; Plotkin, S.A. - Genital Herpes Simplex Virus Isolation During the Pregnancy. A.M.J. Obstet Gynecol, 3(53): 9-12, 1979.
- 2 - BIERMAN, S.M. - Estudo duplo - cego sobre o Ribavirin (Virazole) no controle de pacientes com herpes proenitalis recorrente. Tradução do trabalho original realizado pelo Departamento Científico da I.C.N. - Usafarma: 1 - 8.
- 3 - BLOCK, Barry S.B., MD., Goodner, D.M., MD. - Líquido Amniótico com citologia falso positivo em uma parturiente a termo com infecção herpética ativa. Obstetrics and Gynecology 5(54): 658 - 659, 1979.
- 4 - BLOUGHT, H.A., Giuntoli, R.L. - Successful treatment of human Genital Herpes infections with 2 - Deoxy D Glucose. Jama 241 (26): 2798 - 2801, 1979.
- 5 - BROWN, Z.A., Facog, Stenchever, M.A. - Genital Herpes and FTA - ABS. Obstet. and Gynecology 51: 186 - 187, 1978.
- 6 - FAHIM, M.S., Brawner, T.A. - Treatment of genital herpes simplex virus in male patients. Arch. Andrology 4 ( 1 ): 79 - 85, 1980.
- 7 - FISH, E.N., Mphil., Tobin., et all. - Ascending Infection following cervicovaginal exposure to Herpes Virus Hominis Type II. Obstetric and Gynecology 53 (4): 429 - 435, 1979.
- 8 - FRIEDERICH, E.G., et all. - Vulvar histology after neutral red photodynamic inactivation of Herpes Simplex Virus. Year Book of obstetric and gynecol: 391, 1978.
- 9 - GLOGAN, R.G. - How I treat Herpes Simplex. Med. Times 108 (3): 66 - 68, 1980.
- 10 - GOODSMART, G.H., Guinan, M.E. - Treatment of Genital Herpes Simplex. The New England Journal of Medicine: 1138, 1979.
- 11 - GROSSMANN, J.H. et all. - Herpes Simplex II and Pregnancy. Obstet. and Gynecol. 58 (1): 1 - 3, 1981.

- 12 - HERTZ, K.C., et all. - Herpes Gestationis: A clinicopathologic study. Year Book of Obstet, and Gynecol.: 51, 1978.
- 13 - JEFFCOATE, S. - Infecções afetando os órgãos individuais. Princípios de Ginecologia. 4ª edição: 374 - 375, 1979.
- 14 - JONES, Rodney - Genital Herpes and Zinc ( Letter ). Med. J.A. 1 (7): 286, 1979.
- 15 - JOSEY, W.E. - The sexually transmitted infections. Obstetrics and Gynecology 3 (43): 468 - 469, 1979.
- 16 - KAUFMANN, H.R., et all. - Treatment of Genital Herpes Simplex Virus Infection with Photodynamic Inactivation. A.M.J. Obstetrics Gynecology. 132 (8): 861 - 869, 1978.
- 17 - MACOTELO, E., et all. - Manejo del Herpes Simplex recidivante genital con la vacuna triple de Sabin. Gac. Med. Mexico. 115 (10): 461 - 463, 1979.
- 18 - MONIF, Gilles R.G., M.D. e colab. Doenças Infecciosas em Ginecologia e Obstetrícia. :42 - 52, 1978. Editora Guanabara Koogan - Rio de Janeiro.
- 19 - NASEMANN, T.M., Wassilew, S.W. - Vaccination for Herpes Simplex Genital. J. Vener. Dis. 55 (2): 121 -122, 1979.
- 20 - TOBIN, S.M., et all. - Relation of Herpes Virus II to Carcinoma of the Cervix. Obstetrics and Gynecology. 53 (5): 553 - 558, 1979.
- 21 - VERONESI, R., et all. Traatamento do Herpes Genital e Labial com Inteferon. Revista Brasileira de Medicina. 5: 305 - 308, 1981.
- 22 - WICKETT, Jr:W.H., et all. - Eficácia Clínica do Agente Immunopotenciador, Inosiplex, nas Infecções Herpéticas. 76º Congresso anual da Sociedade Americana de Microbiologia. Atlantic City - New Jersey - USA., 1976.
- 23 - ZERVOUDAKIS, I.A., et all. - Herpes Simplex no Líquido Amniótico de um Feto não afetado. Obstetrics and Gynecology. 3(55): 165 - 175, 1980.