

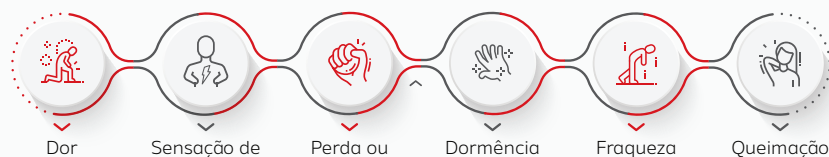
ETNA[®]
INJETÁVEL

5 mg fosfato dissódico de citidina
3 mg trifosfato trissódico de uridina
2 mg acetato de hidroxocobalamina
20 mg cloridrato de lidocaína

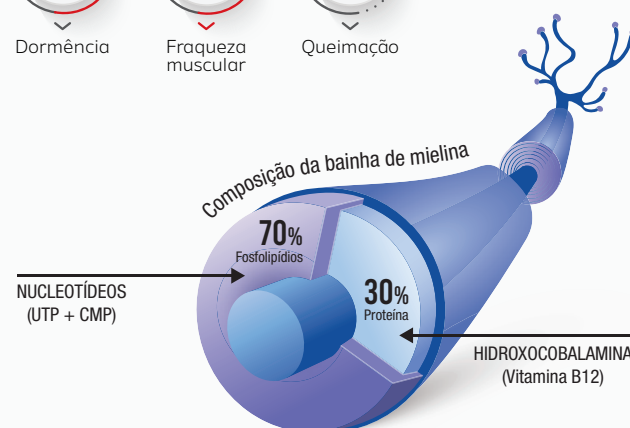
ETNA[®]
CÁPSULAS

2,5mg fosfato dissódico de citidina
1,5mg trifosfato trissódico de uridina
1,0mg acetato de hidroxocobal

Trata a causa e alivia os sintomas da neuropatia periférica¹⁻⁶



A dupla ação de Nucleotídeos (UTP + CMP) e Hidroxocobalamina no neurônio lesionado é essencial para o restabelecimento da condução nervosa.



Eficácia superior no alívio da dor comprovada em estudos clínicos com mais de 1300 pacientes¹⁻⁶



#ETNACONNECTA

Melhora a dor e conecta os pacientes as suas atividades de rotina

GROSS

ETNA[®] Cápsulas - ETNA[®] Injetável - Apresentação: Cápsulas: 2,5mg de fosfato dissódico de citidina, 1,5 mg trifosfato trissódico de uridina e 1,0mg de acetato de hidroxocobalamina. Caixa contendo 20, 50 e 180 cápsulas. Injetável: pó liofilizado para solução injetável: cada frasco-ampola de liofilizado contém: 5,0 mg fosfato dissódico de citidina, 3,0mg de trifosfato trissódico de uridina, 2,0mg de acetato de hidroxocobalamina. Cada ampola do diluente contém: 20mg de cloridrato de lidocaína. Caixa com 3 frascos-ampola + 3 ampolas de diluente. Indicação: ambas as apresentações são destinadas ao tratamento de distúrbios neurais periféricos: fraturas ósseas, síndromes vertebrais (problemas de coluna), entorses (lesão traumática de uma articulação), seccionamento por fragmento ósseo (nervo periférico cortado pelo osso), lesão por objeto perfurante (objeto que perfura e corta ao mesmo tempo), lesões por vibração (uso de máquinas - LER/DORT, doença relacionada ao trabalho) e procedimentos cirúrgicos neurais (isto é, no nervo periférico) ou em estruturas contíguas (que está muito próxima, adjacente). Contraindicações: cápsulas: fase aguda de AVE isquêmica; distúrbios proliferativos; diagnóstico de doenças genéticas específicas do metabolismo dos nucleotídeos pirimidínicos (deficiência de diidropirimidina desidrogenase, deficiência de oitina carbamoyltransferase e deficiência de diidropirimidina); história de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. Além das contraindicações descritas anteriormente, outras contraindicações do uso do Etna[®] Injetável são: doença cardíaca e doença convulsiva (tipo epilepsia). Interações medicamentosas: cápsulas: antivirais análogos dos nucleosídeos pirimidínicos, citocolina, alopurinol, pentobarbital, álcool. Além das interações medicamentosas descritas anteriormente, os seguintes medicamentos podem interagir com a lidocaína presente na formulação de Etna[®] Injetável: Diidroergotamina, Saquinavir, Dronedrona, Propranolol, Metoprolol, Nadolol, Delavirdina, Cimetidina, Eritromicina, Arbutamina, Cobistate, Darunavir, Indinavir, Hialuronidase, Etravirina, Telaprevir, Nevirapina, Penbutolol, Tocainida, Amprenavir, Lopinavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Ritonavir, Cisatracurio, Succinilcolina, Fenitoína, Óxido Nitroso, Agentes antiarrítmicos classe I (por ex., Propafenona) e agentes antiarrítmicos classe III (por ex., amiodarona). Propofol, Erva-de-São-João. Etna[®] pode interferir nas dosagens sanguínea e urinária de alguns exames laboratoriais. Posologia: Cápsulas: uso adulto, 2 cápsulas três vezes ao dia, via oral. A duração do tratamento é de 30 a 60 dias. O limite máximo diário de administração de Etna[®] é de seis cápsulas. Injetável: uso adulto, 1 ampola de Etna[®] Injetável, por via intramuscular, uma vez ao dia, por 3 dias. O limite máximo diário de administração de Etna[®] é de uma ampola. Caso Etna[®] Injetável seja administrado inadvertidamente por via endovenosa, esperam-se efeitos medicamentosos e reações adversas da lidocaína (depressão da função do músculo do coração e alterações neurológicas), próprias desta via de administração e da quantidade injetada. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. MS - 1.0444.0050. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) - 0800 709 7770. TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Referências: [1] Mibielli MA et al. Nucleotides Cytidine and Uridine Associated with Vitamin B12 vs B-Complex Vitamins in the Treatment of Low Back Pain: The NUBES Study. Journal of Pain Research 2020;13:2531-2541 [2] GOLDBERG, Henrique et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate disodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. Journal of pain research, v. 10, p. 397, 2017. [3] MIBIELLI, Marco Antonio et al. Symptomatic improvement in an acute, non-traumatic spine pain model with a combination of uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. Pain Studies and Treatment, v. 2, n. 01, p. 6, 2014. [4] GOLDBERG, Henrique et al. Neural compression-induced neuralgias: clinical evaluation of the effect of nucleotides associated with vitamin B12. Rev Bras Med, v. 66, n. 11, p. 380-5, 2009. [5] NUNES, Carlos Pereira et al. Alcoholic polyneuropathy: clinical assessment of treatment outcomes following therapy with nucleotides and vitamin B12. Res Neurol Inter J, v. 2013, 2013. [6] MIBIELLI, Marco Antonio, et al. Treatment of acute, non-traumatic pain using a combination of diclofenac-cholestyramine, uridine triphosphate, cytidine monophosphate, and hydroxocobalamin. In: Proceedings of the Western Pharmacology Society. 2010. p. 5-12. [7] INTE. Acesso em: dez/2019.

Janeiro/2023

**NUCLEOTIDES
IN NEUROLOGY**

Informações atuais e relevantes sobre as neuropatias periféricas e situações clínicas relacionadas

Fascículo 01

HERPES ZOSTER E
NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

GROSS

HERPES ZOSTER E NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA

O projeto NN (Nucleotides in Neurology) visa trazer a classe médica, informações atuais e relevantes sobre as neuropatias periféricas e situações clínicas que estejam relacionadas a elas. O projeto será na forma de uma educação continuada. Nesta primeira edição, trazemos os aspectos atuais que envolvem a infecção pelo Herpes Zoster e a Neuralgia Pós-Herpética. Desejamos a todos uma boa leitura.

- 1- Introdução
- 2- Epidemiologia
- 3- Imunopatogenia
- 4- Manifestações Clínicas
- 5- Diagnóstico
- 6- Neuralgia Pós-Herpética
- 7- Vacinação
- 8- Tratamento e Profilaxia
- 9- Conclusão
- 10- Referência bibliográfica

1. Introdução

O vírus VZV pode produzir dois tipos de infecções; A varicela ou catapora, mais frequente em crianças e o herpes-zoster, em pessoas com mais de 50 anos. Existe entre as duas uma marcada diferenciação epidemiológica, podendo e sendo até frequentes, adultos com herpes-zoster transmitirem a varicela em contato com crianças. Estas infecções são produzidas por um DNA-vírus denominado vírus varicela-zoster (VZV) e até bem pouco tempo era de difícil tratamento. A varicela apresentava complicações quando ocorria em adultos e o herpes -zoster, com frequência, deixava sequelas dolorosas, em especial nos pacientes idosos.

O herpes-zoster confere, normalmente, imunidade duradoura e só se manifesta uma vez. No entanto, pacientes oncológicos, HIV, abuso de álcool, drogas e medicamentos citotóxicos, podem apresentar quadros de recorrência e o acometimento pode ter maior gravidade, com manifestações clínicas mais agressivas, exigindo cuidados especiais.

2. Epidemiologia

O herpes-zoster ocorre somente em indivíduos que já tiveram a infecção primária pelo VZV. O herpes-zoster não exibe padrão sazonal, ou seja, não são observados picos de infecção em determinadas épocas do ano, indicando que a doença resulta de reativação do vírus latente e não de reexposição ao VZV. Alguns estudos mostraram ser a incidência do herpes -zoster na Grã-Bretanha igual a 3,4 casos em cada 1.000 pessoas/ano. A epidemiologia da doença é afetada por fatores do hospedeiro que levam à reativação do vírus latente. A maioria dos casos ocorre com indivíduos de mais de 45 anos e a incidência aumenta com a idade, para mais 10 casos por 1.000 pessoas por ano aos 75 anos de idade, sendo este o aspecto mais marcante na epidemiologia do herpes zoster.

O herpes-zoster é muito pouco comum em crianças com menos de 10 anos de idade, apresentando uma incidência de cerca de 0,74 por 1000 por ano. Os dados epidemiológicos nesta faixa etária são muito limitados devido à raridade dos casos, mas estudos já comprovaram a importância da administração precoce de antivirais no intuito de diminuir de forma significativa a morbidade e a

a transferência de radicais bioquímicos do metabolismo intermediário (CMP, UTP). Em neuropatias periféricas, os nucleotídeos têm a capacidade de aumentar a síntese protéica neuronal, aumento da síntese da bainha de mielina e o aumento da síntese de membrana celular neuronal. A hidroxocobalamina é uma forma de vitamina B12 cujo átomo central de cobalto é ligado a um radical hidroxila. A vitamina B12 é uma vitamina pertencente às vitaminas do complexo B, uma família de vitaminas hidrossolúveis essenciais ao funcionamento coenzimático de células de tecidos tais como o trato gastrointestinal, medula óssea e sistema nervoso. Nas neuropatias periféricas a hidroxocobalamina proporciona um suporte importante à regeneração glial e neuronal, influenciando positivamente a qualidade da regeneração neuronal. A associação dos nucleotídeos (UTP-CMP) mais a hidroxocobalamina apresentou eficácia superior na redução da dor neuropática em relação ao grupo tratado com vitaminas B1, B6 e B12. Apresentando alta tolerabilidade dos pacientes sem nenhum efeito adverso grave relatado e conclusão do tratamento por 100% dos pacientes em um estudo comparativo, randomizado, controlado, duplo cego, double-dummy.

9. Conclusão

O Herpes zoster e a neuralgia pós-herpética são condições complexas e que podem acarretar diretamente o comprometimento da qualidade de vida do indivíduo. Sua incidência aumenta com a idade e o seu diagnóstico é embasado principalmente em achados clínicos. A vacinação profilática parece ser uma boa opção para prevenilo. Antivirais na fase aguda da infecção não previnem totalmente a neuralgia pós-herpética, mas podem reduzir a sua gravidade e duração. O tratamento da neuralgia pós-herpética deve ser iniciado o quanto antes. Este tratamento envolve principalmente a utilização de fármacos para a dor neuropática, entretanto, deve-se levar em consideração os efeitos adversos dos medicamentos, já que na grande maioria das vezes, a condição afeta pacientes idosos e imunossuprimidos, que podem apresentar comorbidades associadas e ainda fazerem usos de outros medicamentos de forma crônica.

10. Referência bibliográfica

1-Garcia JB, Ferro LS, Carvalho AB. Severe carbamazepine-induced cutaneous reaction in the treatment of post-herpetic neuralgia. Case report. Rev Bras Anesthesiol. 2010; 60(4):429-37. 2-Portella AVT. Herpes-zoster and post-herpetic neuralgia. Rev Dor. São Paulo, 2013;14(3):210-5. 3- Arruda JAA. Zóster com Comprometimento do Nervo Trigêmeo: Relato de Caso. Rev. Cir. Traumatol. BucoMaxilo-Fac., Camaragibe. 2016; 16(4):45-48. 4- Rimland D, Moanna A. Increasing incidence of herpes zoster among veterans. Clin Infect Dis. 2010; 50(7):1000-1005. 5- Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic review. BMC Infect Dis. 2013; 13(170). 6- Coelho PAB, Coelho PB, Carvalho NC, Duncan MS. Diagnóstico e manejo do herpeszoster pelo médico de família e comunidade. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2014; 9(32):279-285. 7- Granato C.

Herpes Zóster: Sintomas, Tratamentos e Causas. Minha Vida. 2019. 8- Marco CA. Dermatologic Presentations. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice, ed 8. St. Louis, Mosby, Inc., 2014; (Ch) 110:1430-1454. 9- Brasil. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 4. ed. ampl.– Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 10- Azevedo E. Herpes-zóster: doença causada pelo vírus da catapora afeta pessoas com mais de 50 anos. Revista Extra. 2019; 8(1). 11- Reis M, Contágio do herpes zoster: Como se pega e quem tem mais Risco. Tua Saúde. 4(1), 2019. 12- BRASIL, Ministério da Saúde. Herpes (Cobreiro): causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. 2019. Disponível em: Acesso em: 22 Set. 2019. 13- Toledo K. Estudo explica por que pacientes com herpeszoster sentem dor. Revista Exame. 2017; 7(1). 14- Drauzio V. Herpes zoster. 2015. Disponível em: 15- Abbas AK., Lichtman AH., Pillai S. Imunologia celular e molecular. 2008; 6(1). 16- Fleury MS. PCR em tempo real é o método mais acurado para detectar o vírus varicela-zóster em imunossuprimidos. Educação Médica. 2015; 4(1). 17- Pena GO. Doenças infecciosas e parasitárias: aspectos clínicos, de vigilância epidemiológica e de controle. Fundação Nacional de Saúde. 1998; 2(1). 18- Ferreira DC, Martins FO, Romanos MTV. Impacto do laser de baixa intensidade na supressão de infecções pelos vírus Herpes simplex 1 e 2: estudo in vitro. Rev Soc Bras Med Trop. 2009; 42(1):82-85. 19- Portella AVT. Herpes-zóster e neuralgia pós-herpética. Revista Dor. 2013; 14(3). 20- Bader MS, McKinsey DS. Viral infections in the elderly. The challenges of managing herpes zoster, influenza, and RSV. Postgrad Med. 2005; 118(5):45-48, 51-54. 19- Mibielli, Marco Antonio Naslauský ; Nunes, Carlos Pereira; Goldberg, Henrique; Buchman, Luiz; Oliveira, Lisa ; Mezitis, Spyros Ge ; Wajnzstajn, Fernanda; Kaufman, Renato; Nigri, Rafael; Cytrynbaum, Natasha ; Cunha, Karin Soares; Santos, Alessandra; Goldberg, Stephanie Wrobel; Platenik, Natália Carvalho; Rzetelna, Helio; Futuro, Daniel Bertoluci da Fonseca, Adenilson de Souza; Geller, Mauro. Nucleotides Cytidine and Uridine Associated with Vitamin B12 vs B-Complex Vitamins in the Treatment of Low Back Pain: The NUBES Study. Journal of Pain Research, V. Volume 13, p. 2531-2541, 2020.

Assim sendo, o fármaco se concentra nas células infectadas, reduzindo os efeitos colaterais observados em antivirais mais antigos. O aciclovir trifosforilado inibe, especificamente, a replicação do DNA polimerase viral e ao atuar como substrato para esta enzima. A molécula de aciclovir é ligada ao genoma do vírus, através da DNA polimerase, durante o processo de alongamento da estrutura helicoidal do DNA do vírus. A ausência do grupo 3'-hidroxila impede a incorporação do outro nucleotídeo, inibindo a sua síntese de forma irreversível, efetuando a terminação obrigatória da cadeia de DNA à qual se incorpora. O DNA humano tem afinidade dez vezes menor pelo aciclovir, fato que também contribui para a redução dos efeitos colaterais da droga, transformando-a em uma medicação segura na terapêutica antiviral prolongada. O aciclovir tem boa penetração nos tecidos, inclusive no sistema nervoso central. Apresenta mínimas interações medicamentosas com outras drogas, facilitando a administração em pacientes idosos, hipertensos, diabéticos ou hospitalizados e em uso de prescrição múltipla. É minimamente metabolizado (< 15%), sendo excretado na urina. A biodisponibilidade é de aproximadamente 30%, com uma meia vida plasmática de três horas, em pacientes com função renal preservada. Portadores de insuficiência renal devem ter sua dose corrigida pelo clearance da creatinina.

Para o tratamento do herpes-zoster utiliza-se uma dose diária de 2g (400mg, cinco vezes ao dia), por 10 a 15 dias. Wood e cols. Observaram que o aciclovir reduz , estatisticamente, a duração das lesões, o tempo de dor e a chance de desenvolver a neuralgia pós-herpética em pacientes com zoster. É capaz de reduzir significativamente a dor, a infectividade das lesões clínicas, a formação de novas vesículas e o tempo de cura. No caso específico do zoster, o aciclovir também reduz a chance de desenvolvimento de neuralgia pós-herpética. A introdução dessa terapêutica apresenta vantagens clínicas quando efetuada nas primeiras 48 a 72 horas do início do quadro. O uso endovenoso do aciclovir, na dose de 10mg/kg/dose administrada a cada oito horas, está indicado nos casos mais graves, no tratamento do paciente com algum tipo de imunossupressão e o herpes-zoster disseminado ou com acometimento grave do globo ocular seriam as indicações específicas. Outros antivirais que podem ser usados no tratamento do herpes zoster são o famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, penciclovir e cidofovir.

A neuropatia periférica é um tipo de dor neuropática crônica. Trata-se de uma condição complexa, que envolve múltiplos fenômenos fisiológicos e que, como tal, necessita ser abordada de forma multimodal. Estudos demonstram que nenhuma abordagem terapêutica isolada é efetiva no controle dos sintomas na neuralgia pós-herpética. Em geral, a combinação de fármacos com diferentes mecanismos de ação estão associados aos melhores resultados. O alívio da dor na neuralgia -pós herpética é um grande desafio e deve incluir o uso de fármacos, procedimentos intervencionistas e terapias adjuvantes não farmacológicas. Dentro deste grupo além da terapia farmacológica clássica com o uso de antidepressivos e anticonvulsivantes, podem ser

citados o uso da lidocaína, capsaicina, opioides, bloqueios anestésicos, toxina botulínica, fotobiomodulação, radiofrequência, estimulação de cordão espinhal, bomba implantável, estimulação espinhal profunda e acupuntura.

Diferentes fármacos podem ser utilizados no tratamento da neuralgia pós-herpética, entretanto, os critérios para a escolha do melhor esquema posológico não estão bem estabelecidos. Uma estratégia é considerar o perfil do paciente e as propriedades farmacológicas de cada grupo de fármaco e seus efeitos adversos. É importante enfatizar que a eficácia de diferentes opções terapêuticas podem ser demonstrada por meio da análise do número necessário para tratar (NNT – number needed to treat) e do número necessário para o desenvolvimento de efeitos adversos importantes (NNH – number needed do harm). O ideal é obter-se um pequeno NNT e um elevado NNH. Os antidepressivos tricíclicos e aqueles de ação dual têm por mecanismo de ação principal a inibição da recaptção da noradrenalina e da serotonina no SNC, desta forma fortalecendo a ação das vias inibitórias descendentes da dor. Diferentes consensos internacionais recomendam a utilização destes fármacos no tratamento da neuropatia pós-herpética. Estudos indicam que os antidepressivos tricíclicos são efetivos na neuralgia-pós- herpética, sendo superiores aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Uma revisão sistemática publicada em 2005 avaliou o NNT da amitriptilina, nortriptilina ou desipramina para o tratamento da neuralgia pós herpética e demonstrou que para a redução de 50% o NNT variou entre 2,5 e 2,7. Entretanto os efeitos adversos a eles associados podem inviabilizar o seu uso. Em função disso os ADT devem ser iniciados em baixa dose e os pacientes monitorados quanto à presença de efeitos adversos.

Estudos envolvendo anticonvulsivantes demonstraram que os gabapentinóides reduzem a dor da neuralgia-pós -herpética, classificando como fármacos de primeira linha, no tratamento desta condição. Em uma revisão Cochrane, o NNT para a gabapentina foi 7,5 e para a pregabalina 3,9. Este estudo demonstra uma vantagem para a pregabalina em comparação com a gabapentina, vantagem esta que tem sido atribuída ao comportamento farmacológico mais linear desta substância. Em relação aos efeitos adversos da gabapentina podemos citar: sonolência, tonturas, diplopia, ataxia, xerostomia, leucopenia e o aumento do apetite. Daniel Serrano et al. publicaram dois casos, com sucesso clínico, que devido a intolerância inicial a amitriptilina, optou-se pela gabapentina 300mg em dose crescente (começando com 1 comprimido ao dia nos três primeiros dias e aumentando até chegar a 1 comprimido a cada 8 horas) mais uso de nucleotídeos e vitamina B12. Foi observado uma importante diminuição da dor, tendo os pacientes recebido alta completa em nove meses. Os nucleotídeos são uma classe ubíqua de moléculas no metabolismo celular, que desempenham as seguintes funções; Transferência de energia de ligação química (ATP); composição do DNA, transcrição e tradução genômica (mRNA), sinalização intracelular (cAMP), sinalização extracelular, neurotransmissão (adenosina) e

mortalidade em crianças imunossuprimidas. Os fatores de risco para o zoster na infância incluem a varicela adquirida no primeiro ano de vida e a infecção primária intra-útero como resultado da varicela materna durante a gestação. A doença é comum em pacientes tratados com drogas imunossupressoras, oncológicos e em pacientes portadores do HIV. A reativação do VZV é particularmente frequente em pacientes com leucemia, doença de Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin. A terapia sistêmica com corticóides para doenças crônicas, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, também predispõe ao aparecimento desta infecção viral. O herpes-zoster sugere infecção pelo HIV em indivíduos com comportamento de risco para o contágio desse vírus.

O risco aumentado de herpes-zoster em pessoas com malignidades e infecção pelo HIV é considerado resultado da redução da imunidade mediada por células. O efeito cronológico sobre esta mesma imunidade é, provavelmente, o responsável pela alta incidência do herpes-zoster nos idosos. O envelhecimento relativo da população aumentará o risco do aparecimento do zoster. A varicela primária adquirida no útero ou antes do primeiro ano de vida é um fator de risco para o herpes-zoster na infância, presumivelmente devido a imaturidade imunológica.

3. Imunopatogenia

A varicela está entre as doenças infecto contagiosas de transmissão mais fácil, pela grande quantidade de lesões presentes na pele e nas mucosas. A transmissão já se inicia na fase prodrômica e se estende até a fase em que as lesões evoluem para crostas. É provavelmente, a infecção por herpesvírus humano mais disseminada, atingindo até 95% da população adulta, 80% dos indivíduos têm varicela antes dos 20 anos. O predomínio dos anticorpos fixadores de complemento ocorre aos 60 anos de idade. Os mecanismos envolvidos na latência do VZV são semelhantes aos do HSV (Vírus do herpes simples), estes vírus alcançam os gânglios sensoriais durante o curso da primo-infecção, no caso do VZV é a própria varicela e lá permanecem em estado de latência. Não existe ainda estudos comprovando a existência dos LATs virais que permitem a reativação espontânea do vírus, como ocorre com o HSV, que pode ocorrer até quinquenalmente. Quando os mecanismos imunológicos encontram-se reduzidos, o VZV ativado iniciará a sua replicação dentro do gânglio. O VZV, ou a resposta imune induzida, pode levar a necrose neuronal, com inflamação, dano mielínico e neuralgia importante. Esta observação explica a posterior evolução para a neuralgia pós-herpética. Partindo do gânglio, retoma a pele e causa a erupção vesicobolhosa conhecida como herpes-zoster. Se a disseminação se der ao longo da raiz posterior, pode causar meningite e mielite, se ocorrer ao longo da raiz motora anterior, causa paralisia. Os eventos imunológicos da infecção pelo herpes-zoster ainda não estão totalmente conhecidos. Sabe-se que os mecanismos celulares e humoral estão presentes à época da reativação. Há um rápido aumento dos níveis específicos de IgG, IgM e IgA, além de imunocomplexos circulantes.

Ainda não existem evidências de que os anticorpos

anti-VZV se correlacionem com uma menor chance de se desenvolver o herpes-zoster, ainda que protejam contra a exposição exógena do vírus. Portanto, o anticorpo isolado não é fator crítico no controle da infecção pelo zoster. A função dos linfócitos e monócitos está diminuída, enquanto a relação entre as células CD4/CD8 está invertida. A reativação do VZV guarda parâmetros que muito a aproxima de infecções oportunistas, como prova seu surgimento logo no início da infecção pelo HIV, com contagem de CD4 aproximadamente de 500 células/mm³. A ansiedade e a exposição a radiação ultravioleta, tão importantes na eclosão da recorrência do HSV, parecem não ter muita influência no caso do VZV.

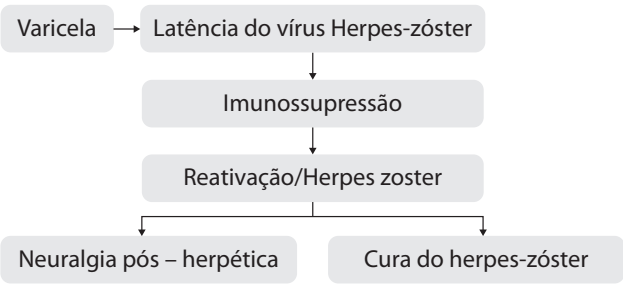


Gráfico 1- História natural da infecção pelo herpes zoster

4. Manifestações Clínicas

O herpes-zoster é a reativação tardia do VZV. Na maioria das vezes, muito depois de o paciente ter apresentado a varicela, o vírus que permanece latente nos gânglios paravertebrais da medula, provoca, mediante mecanismos ainda não totalmente explicados, a recorrência do VZV. Acredita-se que a baixa da imunidade, traumatismos, temperaturas extremas e o aumento da idade, entre outras causas, permitam o surgimento do zoster. Esta alteração, por respeitar o trajeto anatômico de um nervo, restringe-se apenas uma metade e acomete a área inervada por este mesmo nervo. Os nervos mais acometidos são os intercostais, com até 50% dos acometimentos, o nervo facial, com 15% e os 35% restantes de casos do herpes-zoster podem acometer qualquer outro tronco nervoso, com preferência para o trigêmeo, lombar, lombossacro e cervical. Esta distribuição peculiar do herpes-zoster deve-se a distribuição preferencial da própria varicela, que começa pela extremidade cefálica e acomete de forma muito intensa o tronco, sendo mais escassa e tardia nas regiões acrais. As lesões cutâneas surgem após um pródromo curto de dois a três dias, caracterizado por dor parestésica ou prurido no local acometido, podendo ser acompanhado de febre, mal estar e cefaléia. Surgem, então vesículas e bolhas agrupadas sobre uma base eritematosa. A dor torna-se mais intensa conforme as lesões vão se sucedendo e a distribuição vai adquirindo o clássico aspecto zosteriforme, isto é, restrito à área de inervação e ao lado do nervo afetado.



Imagem 1- Grupo de vesículas com eritema circunjacente

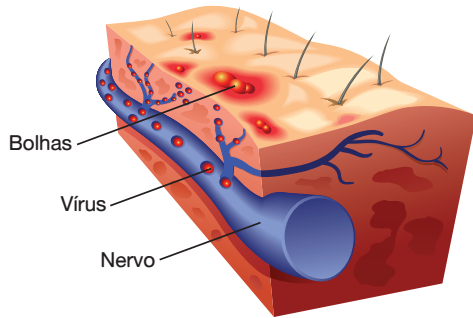


Imagem 2 – O comprometimento neuropático se faz presente na infecção pelo VZV

O período prodômico pode ser mais longo ou a manifestação dermatológica pode não ocorrer, no chamado zoster sine herpete (zoster sem erupção cutânea). A dor crônica passa a ser o único achado e o diagnóstico diferencial torna-se extremamente difícil. O acometimento do ramo oftálmico e do nervo facial podem levar o diagnóstico errôneo de alterações oftalmológicas como o glaucoma, da mesma forma que o acometimento do flanco pode simular apendicite e lesões paravertebrais podem ser diagnosticadas como hérnia de disco com componente neural.

Mesmo quando o quadro dermatológico surge precocemente, ele pode ser confundido com outras doenças, como impetigo ou a arterite temporal ou mesmo o herpes simples que apresenta uma distribuição zosteriforme. A involução das lesões pode deixar cicatrizes ou quelóides extensos. A existência de até 10 lesões fora da área acometida não caracteriza a disseminação do zoster mas, em geral vesículas de tamanho ou localização aberrante podem sinalizar um quadro de imunossupressão de base. A dor é muito intensa no zoster, perdendo somente em grau de intensidade para a dor neurogênica central, podendo ter uma intensidade maior do que a neuralgia do trigêmeo e as osteocondrite.

Quando o nervo facial é afetado, pode haver o comprometimento das suas fibras motoras, produzindo um quadro de paralisia facial ipsilateral, com dificuldade da deglutição e fonação (Paralisia de Bell). Este quadro também é acompanhado pelo fenômeno de Bell, no qual o paciente é incapaz de ocluir as pálpebras. O comprometimento do gânglio geniculado pelo acometimento do facial e auricular (síndrome de Ramsay-Hunt) promove a paralisia facial, dor auricular, surdez e vertigem, felizmente reversíveis. A imunossupressão é o

grande evento capaz de alterar o quadro clínico do herpes-zoster. Pacientes com câncer disseminado, transplantados em uso de citostáticos e pacientes HIV-positivos são vítimas de quadros disseminados ou atípicos do zoster. Os quadros disseminados são raros, mas podem provocar consequências muito graves, como meningites ou encefalites pelo VZV. São mais comuns quadros de zoster muito extensos e agressivos que, ao regredirem, deixam cicatrizes inestéticas ou mutiladoras. O herpes-zoster multidermatomal, verrucoso, recidivante ou que não respeite a linha média, é mais comum no curso da infecção pelo HIV. Quadros neurológicos graves como paralisia motora ou destruição do globo ocular também são mais frequentes nesse grupo.

Principais síndromes clínicas associadas ao vírus varicela-zoster	
- Lesões genitais	- Trombocitopenia
- Lesões cutâneas	- Leucopenia
- Ceratoconjuntivite	- Anemia hemolítica
- Neuropatia	- Artrite
- Pneumonite	- Eritema multiforme
- Hepatite	- Mielite
- Miopericardite	- Meningite
- Encefalite	- Esofagite

5. Diagnóstico

O diagnóstico da infecção pelo VZV é fundamentalmente clínico. O polimorfismo regional associado às alterações gerais no exame físico e a história epidemiológica de contato com a varicela é suficiente para fechar este diagnóstico. O herpes-zoster apresenta o clássico padrão zosteriforme de distribuição das lesões dimidal e respeitando a área de inervação, acompanhado dos sintomas algícos e neuropáticos. Logicamente, existem casos atípicos ou de manifestações incompletas, como o zoster sine herpete, em que os exames complementares serão importantes na elucidação diagnóstica.

A análise histopatológica da lesão vesicobolhosa detectará a existência da bolha viral intraepidérmica, mas é incapaz de diferenciar lesões de varicela, zoster ou herpes simples. Alguns autores acreditam que, no herpes-zoster, a quantidade de necrose epidérmica seria maior e a agressão vascular suprajacente seria preponderante. A bolha viral apresentará o aspecto clássico de degeneração balonizante e reticulada, além da presença dos corpúsculos de inclusão eosinofílicos. O exame citológico de Tzanck também é útil e, de forma semelhante ao herpes simples, detectará as células gigantes multinucleadas que são comuns na base da bolha. A cultura viral ainda é o padrão-ouro no diagnóstico pela velocidade (24-48 horas) com que se observam alterações celulares típicas, como a balonização celular. A acurácia deste método pode ser aumentada se forem utilizados anticorpos monoclonais na sua avaliação. O exame de PCR será uma técnica extremamente útil na prática clínica, mas devemos lembrar sempre a distribuição

generalizada do VZV. Sua identificação no local da lesão não necessariamente faz dele o agente etiológico envolvido no caso. Os exames sorológicos usando a técnica ELISA são muito sensíveis e específicos e podem detectar a existência de IgM ou IgG anti-VZV com precocidade e permitem a perfeita diferenciação com o HSV.

6. Neuralgia Pós-Herpética

A neuralgia pós-herpética é conceituada como uma dor persistente por mais de três meses após a resolução das lesões de pele observadas no herpes-zoster e pode se manifestar de diferentes formas, embora nenhuma seja patognomônica, a dor pode ser constante ou intermitente e ter como relato dor do tipo queimação, dor latejante, dor cortante, dor penetrante ou dor em choque. Ela pode ser evocada por estímulos táteis, o que caracteriza o fenômeno de alodínea. Este muitas vezes debilitante, comprometendo diretamente a qualidade de vida do paciente. Baron et al. realizaram um estudo de coorte com 2100 pacientes portadores de neuropatia diabética dolorosa. Eles observaram que a alodínea estava presente em 50% dos pacientes com neuropatias pós-herpética e 18% nos pacientes com neuralgia diabética. É importante registrar que a frequência de alodínea encontrada nesta revisão, foi inferior à mencionada em ensaios clínicos já publicados, nos quais 90% dos pacientes com neuropatia pós-herpética apresentam alodínea. Alterações na sensibilidade, tais como parestesia, digestesia, hiperalgesia térmica ou mecânica têm sido descritas. Em revisão, 31% dos pacientes com neuralgias pós-herpéticas apresentaram hiperalgesia térmica. Dor musculoesquelética pode ocorrer em pacientes com neuropatias pós-herpéticas, como resultado de proteção excessiva da área afetada. Pontos-gatilhos miofasciais, atrofia e redução da amplitude de movimento articular têm sido observados. Alguns pacientes apresentam prurido crônico, o qual persiste ou aparece após o herpes zoster, comprometendo a qualidade de vida do indivíduo. Ao exame físico evidenciam-se áreas de hiperpigmentação, hipopigmentação ou cicatrizes nos dermatômos afetados previamente pelo herpes zoster. Vermelhidão e tonalidade acastanhada também têm sido descritas. Embora menos estudada a alteração da função motora pode ocorrer nos indivíduos portadores de neuralgia pós-herpética, podendo persistir após a resolução do eritema cutâneo. Um exemplo é a paralisia facial evidenciada por meio da ptose e do apagamento do sulco nasolabial nos casos de envolvimento do nervo facial. É importante enfatizar que o diagnóstico da neuropatia pós-herpética envolve a observação do seu impacto na qualidade de vida do indivíduo. Sabe-se que a dor neuropática na neuralgia pós-herpética tem o potencial de comprometer o desempenho físico, emocional e social do paciente, levando inclusive a comorbidades psiquiátricas.

7. Vacinação

• Vacinação infantil:

A vacinação infantil deve ser feita em duas doses, sendo a primeira com um ano e a segunda entre quatro e seis anos de idade. A vacina contra o vírus, advém de vírus atenuados, sendo desenvolvida em células diploides humanas, derivada da cepa do vírus OKA (vOKA), que

permanece latente nos gânglios sensoriais. A vacinação está indicada principalmente em herpes zoster disseminados, que sejam portadores de algum tipo de imunossupressão, gestantes suscetíveis, recém-nascidos de mães que apresentam varicela nos últimos cinco dias antes e até 48h após o parto após o parto; Recém nascidos prematuros com 28 semanas de gestação, independente de história materna de varicela. A vacinação provê benefício máximo quando administrada precocemente após exposição presumida. A proteção esperada após a administração da vacina têm duração aproximada de três semanas. Em algumas situações, deve-se considerar a necessidade de vacinação adicional.

• Vacinação em adultos:

A vacina contra o VZV contém altas doses do vírus vivo da varicela atenuada, é bem tolerada e apresenta poucos efeitos adversos, sendo o mais comum a dor no local da aplicação. Ainda é limitado o entendimento atual de quais fatores de risco podem maximizar o surgimento da neuropatia pós-herpética. Alguns estudos indicam que imunossupressão, lúpus eritematoso, diabetes e trauma local recente podem estar associados com maior risco de neuralgia pós-herpética. O aumento da idade é considerado hoje, um dos principais fatores de risco para a neuralgia pós-herpética e que tem sido quantificado com suficiente rigor para justificar a política de vacinação. Em 2005, um estudo randomizado placebo controlado com 38546 indivíduos adultos, a vacinação reduziu a incidência do herpes zoster e da neuralgia pós-herpética em 51,3 e 66,5% respectivamente. Portanto, a vacina pode prevenir uma doença de baixa mortalidade, mas de elevada morbidade.

Atualmente o Food and Drug Administration (FDA) aprova a vacinação para adultos acima de 50 anos. Estão em testes vacinas que utilizam glicoproteínas recombinantes. A vacina HZ/su que combina glicoproteína E, encontrada no vírus que causa o episódio de herpes zoster, com um sistema adjuvante, o AS01B1, pretende aumentar a resposta imunológica. Recentemente um estudo mostrou que a vacina HZ/su reduziu significativamente o risco do herpes zoster em adultos com 50 anos de idade ou mais, apresentando também uma boa eficácia na população acima de 70 anos, o que não ocorre com a vacina produzida com o vOKA. A vacinação está contraindicada em mulheres grávidas, pacientes com grave imunossupressão e nos pacientes com tumores de medula óssea ou linfático que estivessem recebendo mais de 20mg de prednisona/.

8. Tratamento e Profilaxia

O aciclovir é a droga de escolha no tratamento do herpes zoster, sendo um análogo acíclico do 2'deoxiguanosina. Age como um inibidor seletivo da replicação viral. É administrado sob a forma de aciclovir, uma pró-droga inativa com boa afinidade pelas células humanas. Sua posterior conversão a um derivado fosfolirado (monofosfato de aciclovir) é efetuada por uma enzima codificada pelo próprio vírus, conhecida como timidina cinase viral. Este composto sofre a fosforilação pelas enzimas celulares, transformando-se, finalmente, na forma trifosfato ativada (trifosfato de aciclovir).