

Varicela e herpes-zóster

Varicella and herpes zóster

Omar Lupi

Professor Associado de Dermatologia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Docente permanente - Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Médico do Serviço de Imunologia - HUCFF/UFRJ

Professor Titular e Chefe do Serviço de Dermatologia- Curso de pós-graduação em Medicina do Instituto Médico Carlos Chagas/ Policlínica Geral do Rio de Janeiro (PGRJ)

Membro titular da Academia Nacional de Medicina (ANM) desde 2011

Vice-presidente do Colégio Ibero Latino Americano de Dermatologia (CILAD) - 2012/2022

Board da International League of Dermatological Societies (ILDS) - 2015/2023

Correspondência

Dr. Omar Lupi

Rua J. Carlos, 155 - Jardim Botânico

CEP: 22461-130 Rio de Janeiro-RJ

Tel: (021) 98820-2381

e-mail: omarlupi1@gmail.com

RESUMO

A infecção pelo vírus varicela-zóster é a doença mais prevalente no mundo, afetando 95% da população adulta. Sua manifestação mais agressiva é o herpes-zóster, que afeta primariamente adultos e imunossuprimidos. O tratamento é efetivo com o aciclovir e fármacos derivados como o valaciclovir e famciclovir. Novas vacinas como a Zostavax e a Shingrix, recém-aprovadas em nosso país, são armas importantes na prevenção do zóster e da sua principal complicação, a nevralgia pós-herpética.

Palavras-chave: zóster; varicela; nevralgia pós-herpética

ABSTRACT

Varicella zoster virus infection is the most prevalent disease in the world, affecting 95% of the adult population. Its most aggressive manifestation is herpes zoster, which primarily affects adults and immunosuppressed patients. Treatment is effective with acyclovir and drug derivatives such as valaciclovir and famciclovir. New vaccines such as Zostavax and Shingrix, recently approved in Brazil, are important tools in preventing zoster and its main complication, post-herpetic neuralgia.

Keywords: zoster; varicella; post-herpetic neuralgia

ETIOLOGIA

O herpesvírus varicela ou varicela-zóster vírus (HVV/VZV) é um DNA-vírus, pertencente à família *Herpesviridae*.

INTRODUÇÃO

O VZV causa duas doenças clínicas distintas: a varicela e o herpes-zóster (HZ).

A varicela, que geralmente ocorre na infância, é a primeira manifestação da infecção pelo HVV/VZV e persiste de forma latente no sistema nervoso por toda a vida do indivíduo após a infecção primária. O HZ é a reativação do HVV/VZV.

O quadro clínico inicia-se com queimação leve a moderada na pele de um determinado dermatomo, frequentemente acompanhada de febre, calafrios, cefaleia e mal-estar. Posteriormente, evolui para eritema cutâneo com formação de vesículas até um estágio final de crostas.

Classicamente descrito como acometimento sensorial neural, pode disseminar-se e afetar qualquer segmento do sistema nervoso (SN). Quando acomete também a porção motora, o que é menos comum, pode produzir fraqueza muscular, paralisia de nervos cranianos, paralisia do músculo diafragma, bexiga neurogênica e pseudo-obstrução intestinal.

O acometimento amplo da medula pode levar à síndrome de Guillain-Barré; mielite transversa e miosite. Em pacientes com imunossupressão importante, podem ocorrer encefalite e meningoencefalite. O HZ é responsável por mais de 50% das neuropatias cefálicas motoras, difíceis de perceber e diagnosticar nos idosos.

A persistência da dor causa um importante comprometimento na qualidade de vida dos indivíduos, caracterizando o quadro de neuralgia pós-herpética (NPH), cujo tratamento se dá a partir do uso de anticonvulsivantes, antidepressivos e alguns medicamentos tópicos.

O diagnóstico é realizado através do exame clínico, porém podem ser utilizados exames laboratoriais para casos atípicos. O tratamento proposto nos quadros de HZ é a utilização de fármacos antivirais que aceleram a cura das erupções cutâneas, reduzem a intensidade e a duração da dor aguda e previnem provavelmente a ocorrência da NPH. No entanto, alguns pacientes desenvolverão NPH, mesmo após ter recebido adequadamente os antivirais.

A vacina não previne totalmente o aparecimento do HZ e NPH na faixa etária mais suscetível, porém diminui em muito a incidência e atenua os sintomas.

Por ser uma doença autolimitada, a maioria dos casos evolui para a cura, porém em alguns casos pode haver progressão para complicações. A NPH é a complicação mais comum do HZ.

SINAIS E SINTOMAS

Geralmente limitados a um segmento cutâneo. O quadro clínico típico é composto por lesões vesiculosas e microvesiculosas, agrupadas em forma de *bouquet* sobre área avermelhada, que acometem um metâmero neural e usualmente não ultrapassam a linha mediana (Figura 1); excepcionalmente, observam-se lesões vesiculosas esparsas



Figura 1

Vesículas e erosões em região de mama

que são denominadas de aberrantes. São comuns queixas como dor profunda em pontada ou queimação. Pode haver sensibilidade aumentada ao tato, à movimentação do ar e à mudança de temperatura. Sensações parestésicas de prurido e dormência.

Em alguns casos, observa-se fraqueza e paralisia muscular. Quando o acometimento compromete o ramo oftálmico do V par craniano (nervo trigêmeo), ocorrem lesões vesiculosas na ponta nasal (sinal de Hutchinson), que indica agressão ao ramo nasociliar, podendo levar a complicações oculares sérias, como denervação da córnea e consequente cegueira.

Geralmente, os sintomas precedem em alguns dias (7 a 14 dias) a erupção cutânea, porém existem casos em que não ocorrem essas lesões (*zoster sine herpes*), o que dificulta o diagnóstico.

A NPH é a mais indesejada e a principal complicação do HZ: ocorre em 10% a 20% dos casos, com maior risco a partir da quinta década de vida.

REGIÕES ACOMETIDAS

O padrão anatômico segue uma distribuição periférica nos trajetos dos nervos envolvidos, normalmente é unilateral, circunscrito a um dermatomo. No entanto, pode envolver dois ou mais. Ocorre predominância no tórax em 55% dos casos, 20% em região craniocervical, sendo que o acometimento do V par craniano representa 15%, região lombar em 20% e sacral, 5%.

INCIDÊNCIA

De 0,5% a 1% na população geral, sendo 75% dos casos em pessoas com mais de 50 anos. Raro acontecer na faixa inferior a 15 anos e 2% podem apresentar um segundo episódio.

Os portadores de AIDS possuem um risco 15 vezes maior de desenvolver o HZ.

Transplantados de medula óssea podem apresentar incidência de 30% dos casos de HZ no primeiro ano e 45% dos acometidos podem sofrer disseminação cutânea ou visceral, com uma taxa de mortalidade em torno de 10%.

Deve-se estar sempre atento, pois acima das quinta e sexta décadas de vida pode tratar-se de uma manifestação paraneoplásica; e não é raro o acometimento de pacientes em tratamento quimioterápico, sendo que, neste caso, a manifestação pode ser do tipo *zoster sine herpes*, na qual o paciente queixa-se somente de uma neuralgia segmentar, e o diagnóstico difícil e protelado pode levar à instalação de uma desagradável NPH.

DIAGNÓSTICO

É essencialmente clínico, porém podemos utilizar o laboratório para casos atípicos.

1. Citodiagnóstico de Tzanck: presença de células gigantes multinucleadas com núcleos com aspecto de vidro despolido.
2. Biópsia cutânea.

3. Sorologia: PCR; ELISA; Imunofluorescência indireta.

TRATAMENTO

Os objetivos principais são: tratar a infecção aguda viral, tratar a dor aguda associada e prevenir a NPH.

Para tal, o tratamento específico deve iniciar-se nas primeiras 72 horas. O uso de antivirais, além de eliminar as lesões cutâneas, pode prevenir complicações. O valaciclovir e o famciclovir possuem maior comodidade terapêutica que o aciclovir. A maioria dos consensos não recomenda início dos antivirais após 72 horas do início do quadro, porém esse período pode ser estendido em caso de doença grave ou evidência de replicação viral.

Em pacientes imunodeprimidos recomenda-se utilizar sempre os antivirais, independente do tempo de evolução. Além disso, é recomendado teste para infecção pelo HIV em todos os pacientes que apresentam quadro clínico compatível com HZ. Tanto o aciclovir, valaciclovir e famciclovir são eficazes no manejo do paciente HIV positivo, nas seguintes doses:

▪ Antivirais

1. Aciclovir adulto: 800mg 5x/dia por 7 dias ou
10 a 15mg/kg – IV – 8/8 h (por gotejamento) – 7 a 14 dias.
Aciclovir crianças: 500mg/m² – IV – 8/8 h (por gotejamento) – 7 a 14 dias.

2. Valaciclovir 1000mg 3x/dia por 7 dias
3. Famciclovir 750mg 1x/dia (ou 500mg 2x/d ou 250mg 3x/d) por 7 dias

Pacientes com insuficiência renal devem ter a dose ajustada.

O perfil de segurança dos três medicamentos é semelhante. Os efeitos adversos mais comuns consistem em náusea, vômitos e dores de cabeça. Apesar de oferecer pior comodidade posológica, o aciclovir é o fármaco de menor custo. O valaciclovir tem ganhado papel de destaque nas prescrições para HZ.

O uso de corticoides é frequente no HZ, porém não demonstrou benefício na prevenção da NPH, apesar de reduzir a dor em comparação com o uso de antivirais isolado.

Analgésicos como anti-inflamatórios não esteroidais (AINH) e opioides também podem ser considerados no tratamento.

▪ Analgésicos

1. Acetaminofen + codeína: 500mg + 7,5mg/30mg.
2. Tramadol (opiáceo): 50mg. Analgésico de ação central.
3. Trometamina (AINH): 10mg – SL.

Outros AINH: diclofenaco, nimesulida, cetoprofeno, oxicans, Inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2).

Se a dor for muito intensa e/ou houver risco de NPH, pode-se associar o tratamento específico: prednisona: 0,5 a 1mg/kg/dia e/ou medicações usadas para a NPH.

▪ **Antibióticos**

Se houver sinais de infecção, pode-se utilizar antibioticoterapia sistêmica, principalmente para bactérias Gram-positivas, associada a antibioticoterapia tópica.

NEURALGIA PÓS-HERPÉTICA (NPH)

Caracteriza-se por dor que persiste por mais de 30 dias, após resolução total do quadro cutâneo do HZ. É a complicação mais comum do herpes-zóster. Fatores associados: dor intensa aguda no início do quadro, lesão cutânea grave, imunossupressão, atividades diárias restritas, dor prodrômica, sexo feminino, *diabetes mellitus*.

O nervo lesado perde a capacidade de enviar mensagens ao sistema nervoso central (SNC), tornando-as confusas e exageradas, originando dor crônica e duradoura (meses/anos).

A incidência de NPH na população geral é em torno de 10% dos acometidos por HZ, acima da quinta década de vida chega a 50%, observando-se dessa maneira que o principal fator de risco é a idade, sendo que esta incidência também é alta nos imunocomprometidos.

O tratamento da NPH, ao contrário do caso de HZ, não possui um medicamento nem um esquema específico, sendo que os recursos utilizados apresentam resultados díspares, em que se observam excelentes resultados em alguns casos e resposta

nenhuma em outros, apesar de se utilizar o que há de melhor na literatura.

Outras complicações: podem ocorrer no dermatomo afetado inicialmente ou em outros locais. Infecções bacterianas secundárias, paresias segmentares que podem afetar a musculatura extraocular, parede abdominal, diafragma e outros músculos. O acometimento do primeiro ramo do nervo trigêmeo (oftálmico) leva ao herpes-zóster oftálmico (HZO), responsável por 10%-20% dos casos de herpes-zóster (Figura 2). O risco de desenvolver HZO é de aproximadamente 1% ao longo da vida.



Figura 2
Herpes-zóster oftálmico

Investigações por PCR demonstraram a presença do vírus na córnea e em lágrimas, mesmo na ausência de sintomas oculares ou lesões cutâneas. Entre 20%-70% dos pacientes com HZO desenvolvem blefarite, ceratoconjuntivite, necrose retiniana aguda, entre outros. Complicações neurológicas são menos comuns e incluem oftalmoplegia, neurite óptica e ptose. Deve ser sempre realizado o tratamento nesses casos.

HZ disseminado ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos, e em caso de disseminação visceral pode ocorrer pneumonia, encefalite (com déficit motor, sensitivo ou cognitivo associado).

Medicamentos utilizados para NPH

Anticonvulsivantes

1. Carbamazepina: 600-1.600mg/dia. Medicação clássica na NPH.
2. Oxcarbazepina: 300-1.200mg/dia. Derivado da carbamazepina. Induz a hiponatremia, sendo contraindicado em bloqueios A-V.
3. Gabapentina: 1.200-1.800mg/dia. Causa sonolência.
4. Pregabalina: 150-600mg/dia. Ação mais rápida (1 semana) e efeitos adversos menos intensos.
5. Difenil-hidantoína: 300mg/dia. Segunda linha em NPH, pelos seus efeitos colaterais. Age bem na neuralgia do trigêmeo, podendo ser associada à carbamazepina.

Efeitos colaterais: cefaleia; sonolência; tontura; diplopia; fadiga; edema periférico.

Antidepressivos

1. Amitriptilina (tricíclico): 75-100mg/dia. Idosos: metade da dose.
2. Nortriptilina (tricíclico): 50-100mg/dia. Não ultrapassar 150mg/dia. Idosos/Adolescentes: 25-50mg/dia
3. Imipramina (tricíclico): 50-100mg/dia.
4. Duloxetina (inibidor da recaptação: serotonina-norepinefrina): 60-120mg/dia.

Efeitos colaterais: boca seca; visão turva; obstipação; ganho de peso; tremores; convulsão e hipo ou hipertensão.

Tópicos

Capsaicina, *Patches* de lidocaína 5%, Óleo de menta

Outros recursos

Infiltração intralesional com corticoide; Estimulação elétrica neural transcutânea (TENS); Bloqueio anestésico.

PREVENÇÃO DO HZ E CONSEQUENTEMENTE DA NPH

Vacina anti-herpes-zóster: Zostavax®

A vacina de vírus vivo atenuado (Zostavax® – Merck) está disponível em vários países para adultos acima de 50 anos. Estudos demonstram que houve redução da

incidência de HZ, neuralgia pós-herpética e outras complicações.

As recomendações da vacina incluem grupos de risco, como idosos. Em caso de doença mesmo após a vacinação, a gravidade e duração do quadro são reduzidas, além do risco de neuralgia pós-herpética. O índice de oftalmopatia também é diminuído. A proteção pode permanecer por até 10 anos após a vacinação, sendo a eficácia reduzida conforme idade crescente. A idade ideal para vacinação seria entre os 65-70 anos. É liberado o uso para pacientes com doses baixas de imunossupressores. Outra vacina ainda não comercializada é a vacina contendo partículas virais (glicoproteína E - HS/Zu). Estudos demonstram eficácia de até 97% na prevenção da doença com a vacina de partículas virais, enquanto com a vacina de vírus vivo atenuado essa eficácia cai para aproximadamente 50%. A redução no risco de NPH chega a 66% com a Zostavax®. A nova vacina de glicoproteínas utilizada na prevenção do VZV (Shingrix - GSK) recebeu aprovação recente em território nacional e encontra-se em período

de precificação para comercialização em início de 2022. Em países onde já foi lançada comercialmente nos últimos anos a Shingrix já responde por mais de 90% das indicações de vacina para prevenção do herpes-zóster.

Portanto, a conclusão é que, embora a vacina não previna totalmente o aparecimento do HZ-NPH na faixa etária mais suscetível, diminui em muito a incidência, bem como atenua sobremaneira a sintomatologia.

Contraindicações da vacina anti-HZ

- Reações à gelatina e à neomicina.
- Imunossupressão: HIV/AIDS; células T abaixo de 200.
- Corticoterapia (acima de 2mg/kg); quimioterapia; radioterapia.
- Câncer do sistema hematopoiético: leucemias; linfoma.
- Tuberculose ativa e não tratada.
- Estados gripais mais acentuados.
- Grávidas e nutrizes.
- Crianças abaixo de 2 anos de idade.

BIBLIOGRAFIA

1. Alper BS, Lewis, PR. Treatment of posherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J. Fam. Pract.* 2002; 51- 121-8.
2. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neurophatic pain. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* May/2001; 12(2)-447-59.
3. Cunningham AL et al. 2016. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 375:1019-32.
4. Davies SJ. A novel treatment of postherpetic neuralgia using peppermint oil. *The Clin. J. Pain.* May/June/2002; 18(3)-200-02.

5. Friesen KJ, Alessi-Severini S, Chateau D, Falk J, Bugden S 2016. The changing landscape of antiviral treatment of herpes zoster: a 17-year population-based cohort study. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*. 8:207-214.
6. Guidelines on the Treatment of Skin and Oral HIV–Associated Conditions in Children and Adults 2014. Geneva: World Health Organization.
7. Jeon YH 2015. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Practical Consideration for Prevention and Treatment. *Korean J Pain*. 28(3):177-84.
8. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Gaillat J, Clara JG et al. 2015. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 3(4), 109–120.
9. Marin M, Yawn BP, Hales CM, Wollan PC, Bialek SR, Zhang J, Kurland MJ, Harpaz R 2015. Herpes zoster vaccine effectiveness and manifestations of herpes zoster and associated pain by vaccination status. *Hum Vaccin Immunother.*;11(5):1157-64.
10. “Matrix é Aqui”. *Ser Médico (Cremesp)* Jul/Ago/Set/2009; n. 48. p. 14-15.
11. McCrary ML et al. Varicella Zoster Virus (CME). *J. Am. Acad. Dermatology*. July/1999; 41(1)-1-16.
12. Nagasako EM et al. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *June/2002*; 46 (6)-834-9.
13. Oxman MN et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N. Eng. J. Med.* Jun/2005; 352, 2271-84.
14. Préaud E, Uhart M, Böhm K, Aidelsburger P, Anger D, Bianic F, Largeron N 2015 Cost-effectiveness analysis of a vaccination program for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in adults aged 50 and over in Germany. *Hum Vaccin Immunother.*;11(4):884-96.
15. Rice G et al. Gabapentine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain*. 2001; 94-215-24.
16. Rook A et al. Herpes-zoster. *Textbook of dermatology*. 4th edition. Blackwell Editions.1986; Vol.1. p. 680-85.
17. Sampaio S, Rivitti EA. Herpes-zoster. 3. ed. *Dermatologia*. Artes Médicas. 2007; 560-1.
18. Shuanglin H et al. Gene transfer of glutamic acid decarboxylase reduces neurophatic pain. *Annals of Neurology*. June/2005; 57(6) 914-18.
19. Teixeira MJ et al. Iontoforese de vincristina para o tratamento de neuralgia pós-herpética. *Arq. Brasil. de Neuroc.* 1993; (12)223-34.
20. Tseng HF, Liu A, Sy L, Marcy SM, Fireman B, Weintraub E et al. 2012 Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med*. 271(5):510-20.