

HERPES SIMPLES CORNEANO

Rubens Belfort Jr. *
Hamleto Molinari *

INTRODUÇÃO

O vírus do herpes simples constitui ao lado do tracoma, a oncocercose e os traumas acidentais uma das causas mais importantes da cegueira corneana em todo o mundo. No Brasil, a infecção ocular pelo herpes simples apresenta incidência crescente, apesar de serem ainda muito numerosos os casos de cegueira corneana secundários às bactérias. O número crescente de casos de herpes simples ocular anotados entre nós seria devido, entre outros, aos seguintes fatores: 1) maior controle das infecções bacterianas, 2) assistência oftalmológica mais eficiente da população com exames adequados (o herpes simples corneano é benigno, curando-se sem tratamento em um grande número de casos) e 3) iatrogenia relacionada a esteróides.

O vírus do herpes simples é do tipo DNA, pertencendo ao grupo do Vírus Herpético, ao lado do herpes zóster-varicela, citomegalovírus e mononucleose-Epstein-Bar. ⁽¹⁾ ⁽²⁾. Trata-se de infecção de alta prevalência mundial. Nos Estados Unidos 60% da população está infectada aos 5 anos de idade e 90% ao redor dos 15 anos ⁽³⁾. Trabalho realizado na cidade de São Paulo mostra 70% da população com anticorpos específicos, e já aos 2 anos de idade uma alta positividade. ⁽⁴⁾

Há dois tipos de vírus de herpes simples: 1 e 2 ^(5,6). O tipo 1, mais relacionado à cavidade oral e lesões de pele, é o mais freqüente. O tipo 2 é o genital; é causador de doença venérea, e só recentemente foi identificado no olho ⁽⁷⁾. Os antígenos dos dois tipos se cruzam em parte, mas um não confere imunidade contra o outro. É possível diferenciá-los por anticorpos específicos e por condições diferentes de crescimento em cultura e citopatogenicidade ⁽⁸⁾. As evidências iniciais experimentais parecem mostrar que o tipo 2 causa processos mais profundos, graves e persistentes oculares ⁽⁹⁾ mas somente agora é que está se começando a tentar diferenciar clinicamente os dois tipos. Ao lado das alterações corneanas o herpes simples tipo 2 podem também dar as formas congênitas ou neonatais de necrose retiniana e catarata ^(10,11,12).

A Epidemiologia da infecção herpética é cada vez mais conhecida.

* Laboratório de Doenças Oculares — Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina. Trabalho realizado com auxílio da Fundação de Amparo à Pesquisa Oftalmológica do Centro de Estudos de Oftalmologia Prof. Moacyr E. Alvaro.

Apesar de muito freqüente, a infecção primária pelo herpes simples só raramente é diagnosticada, cerca de 90% dos casos apresentam infecções sub-clínicas ou quadros gerais febris leves e inespecíficos⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾ e 1% apresenta formas graves⁽¹⁵⁾, com eventual manifestação de sistema nervoso central e óbito. As crianças com eczema crônico correm o risco de desenvolverem eczema herpético (doença de Kaposi)⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾.

Outras formas não oculares de herpes simples primário incluem gengivostomatites agudas (estomatite de Vincent), meningoencefalites e herpes labial⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾.

Raramente o herpes simples primário pode acometer a região ocular. Aí o quadro costuma ser de conjuntivite folicular aguda, ou pseudo membranosa, acompanhada de ganglio pré-auricular palpável emplastrado^(14,17,19,20). Podem haver blefarite unilateral ulcerativa^(17,21) e lesões cutâneas vesiculares, papulosas e crostosas nas pálpebras^(14,17,19,20). O período de incubação é de 3 a 12 dias. A conjuntivite que costuma preceder a ceratite pode durar algumas semanas e também apresentar dendrititos, visíveis com rosa bengala⁽²⁰⁾. A ceratite é dendrítica ou com ulcerações arredondadas grosseiras de 1 a 2 mm, benigna e auto limitada^(14,17). Podem ser tratadas somente com observação clínica ou com o IDU várias vezes ao dia. O uso de esteróide erroneamente prescrito agrava em muito o prognóstico, razão pela qual esta medicação nunca deve ser receitada sem que anteriormente se exclua causa viral, e se proceda a exame biomicroscópico adequado.

Após a primo infecção (clínica ou sub-clínica) o vírus herpético persiste sempre no organismo, provavelmente dentro das células do sistema nervoso, e em determinados indivíduos, por mecanismos ainda desconhecidos, vai reaparecer tempos após nas superfícies, causando então os quadros secundários recorrentes: cutâneos, labiais, genitais ou oculares⁽²⁴⁾. Sabe-se ainda que há fatores desencadeantes destas crises^(19,22), sendo os mais comuns a febre, a exposição à luz ultra-violeta (neve, praia), os traumas⁽²³⁾, as tensões psíquicas, as alterações hormonais (ex.: menstruação e terapia com esteróide) e o alcoolismo⁽²⁴⁾. Anticorpos são inúteis na prevenção destas recidivas e o melhor a fazer é tentar evitá-las. No caso de febre e alterações periódicas menstruais parece que a administração de aspirina em dose de 2g/dia teria resultado, pela interferência com mecanismos prostaglandina-dependentes²⁴.

DIAGNÓSTICO

O herpes simples é o grande agente mimificador da oftalmologia contemporânea, assemelhando-se à sífilis nas gerações passadas. Pelo seu pleomorfismo clínico deve ser sempre suspetado. No diagnóstico do herpes simples corneano a anamnese costuma ajudar muito. (Quadro 1) São importantes os antecedentes de úlceras de córnea (muitas vezes referidos como ciscos), herpes recidivantes em outros locais do organismo,⁽²¹⁾ fatores desencadeantes, evidências de imunodeficiências e tratamento com esteróides^(14,19,24).

QUADRO 1 — DIAGNÓSTICO DO HERPES SIMPLES OCULAR

ANAMNESE: Úlceras prévias corneanas
herpes extra-ocular
imunodeficiências
tratamento com esteróides

EXAME OCULAR: lesão dendrítica
sensibilidade corneana baixa ou ausente
biomicroscopia

EXAME LABORATORIAL: cultura de vírus
citológico (Giemsa ou Papanicolau)

Além da lesão dendrítica (que hoje sabemos não ser patognomônica de herpes simples, pois o herpes zóster também pode apresentá-la ⁽²⁵⁾, a baixa ou ausência de sensibilidade corneana é de muita ajuda para o diagnóstico. Em todas as fases do herpes simples ocular a diminuição ou ausência de sensibilidade corneana é típica e, de modo geral, quanto maior e mais longa a perda de sensibilidade mais a úlcera demora para cicatrizar e mais frequentes são as recidivas ⁽¹⁹⁾. A sensibilidade corneana pode ser perfeitamente avaliada com chumaço de algodão, roçando-se a córnea afetada e comparando-se o resultado com a córnea do olho normal sempre testado antes. Deve-se lembrar que diabete ⁽²⁶⁾, herpes zóster ⁽²⁵⁾, ceratoplastia, distrofias granular, macular e reticular, edemas crônicos de córnea, uso prolongado de lente de contato e operações de catarata são também causas de diminuição da sensibilidade corneana ⁽²⁷⁾.

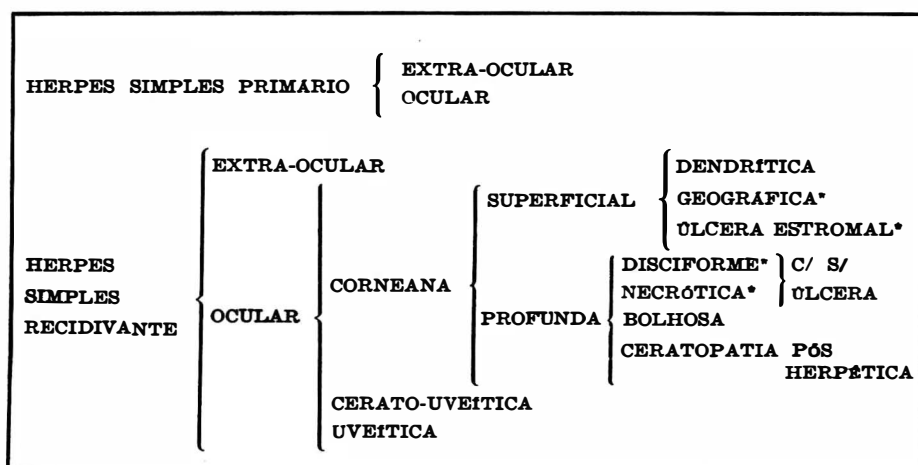
Ao lado da anamnese, da sensibilidade corneana a que já nos referimos, e a biomicroscopia que abordaremos adiante, os seguintes exames laboratoriais podem ser empregados no diagnóstico de herpes simples: cultura de vírus, anticorpos fluorescentes em material corneano, anticorpos séricos e citologia corneana. As culturas de vírus (ainda não são rotineiramente realizadas no Brasil), apresentam positividade maior nos casos de úlceras dendríticas, e menor nas úlceras geográficas ^(17,22,28). Os processos estromais, irianos e de câmara anterior só raramente é que dão culturas positivas ^(14,19,29). A pesquisa dos anticorpos fluorescentes em material corneano tem a desvantagem de inespecificidade e resultados falso positivos ^(30,31). Os anticorpos séricos não tem significado clínico pois 70 a 90% da população normal tem positividade e os níveis absolutamente não se alteram nas doenças oculares ⁽¹⁶⁾. O exame citológico é o mais exequível e prático. Consiste de esfregaço de raspado epitelial corneano corado em lâmina de microscópio por Giemsa ou Papanicolau. Os achados mais importantes incluem: células epiteliais multinucleares gigantes e

presença de inclusões intra nucleares eosinofílicas (21). São, entretanto, inespecíficas para todos os vírus do grupo herpético (7,32,33) e nem sempre encontradas (21,34).

FORMAS CLÍNICAS:

Para fins didáticos em oftalmologia o herpes simples ocular pode ser dividido em formas clínicas enumeradas no quadro 2.

QUADRO 2 — FORMAS CLÍNICAS DE HERPES SIMPLES



* geralmente acompanhados de irido-ciclíte.

ULCERAS DENDRÍTICAS:

O desconforto visual causado pelo herpes simples ocular superficial é pequeno, provavelmente pela alteração da sensibilidade corneana que causa. É a irido-ciclíte que vai desencadear os grandes fenômenos dolorosos. As lesões epiteliais dendríticas são auto-limitadas, e se curam geralmente em 2 ou 3 semanas, passando muitas vezes desapercibidas ao pacientes (17). As lesões dendríticas de periferia corneana tem geralmente prognóstico pior, são mais resistentes a tratamento, e podem demorar alguns dias até diminuírem a sensibilidade corneana (16). Estima-se que de maneira geral 20% dos pacientes que apresentam herpes dendrítico têm recidiva (35,36,37) e que após a 2ª crise, a chance de se ter outra em dois anos é de 50% (38), podendo as úlceras recidivantes ocorrer em qualquer local da córnea (39). O herpes simples corneano começa com elevações focais do epitélio, que ulcera pela destruição direta da célula causada pela reprodução do vírus (19,28,40). As úlceras se dispõem em lesões dendríticas, que podem apa-

recer tanto na córnea (visíveis com fluoresceína), quanto na conjuntiva (visíveis com rosa-bengala).

O herpes simples dendrítico pode ser tratado com igual resultado usando agentes anti-virais ou a desepitelização ^(41,42). A desepitelização das áreas em forma de dendrito e circunjacentes pode ser conseguida com meios mecânicos (ex: espátula e cotonete) ⁽¹³⁾, químicos ^(17,22,43) (ex: álcool, éter, iodo) ou térmicos (ex: cauterização e crioterapia) ⁽²⁴⁾. Acredita-se hoje, passada a euforia da crioterapia, que os diferentes meios de desepitelização produzem igual resultado e vão simplesmente retirar as células infectadas pelo vírus. Quando se desepiteliza a córnea, o olho deve ser ciclopegiado, ocluído, observado a cada 24 horas e a oclusão mantida até a completa epitelização. A outra maneira de tratamento é com drogas anti-herpéticas. Há atualmente três tipos: o IDU, o ARA-A e o F3T. No Brasil só temos o IDU, o qual tem ação só nos casos superficiais de herpes simples, pois penetra pouco ⁽⁴³⁾ e é tão instável que mesmo nos frascos de colírio perde 1 a 2% de potência por mês ⁽⁴⁴⁾. O IDU em colírios ou pomada é tóxico ^(35,44,45) em número grande de pacientes, podendo causar conjuntivites foliculares ⁽²⁰⁾, opacidades e microerosões corneanas ^(41,46), prurido periorcular, alergia medicamentosa ^(20,37), hiperemia e pele seca. Com a continuação do uso da droga pode haver cicatrização de conjuntiva, perda de fundo de saco inferior e oclusão de ponto lacrimal ⁽⁴⁷⁾.

A outra droga é o ARA-A (adenina-arabina) com nome comercial nos EUA de Vidarabine (Parke-Davis). Liberada recentemente pelo FDA, parece ser tão eficiente quanto o IDU ^(9,48,49,50,51) apresentando as seguintes vantagens: ausência de resistência e toxicidade cruzadas, maior penetração estromal ^(9,49,50,51) e possibilidade de administração sub-conjuntival ^(52,53) ou sistêmica ⁽²⁴⁾ para os casos de cerato-uveíte. O F3T (trifluorotimidina) tem comercialização ainda precária, mas é provavelmente o melhor anti-herpético ocular conhecido ^(54,45,55,56,57,58,59,60,61). Parece ser muito pouco tóxico e ter penetração tão boa que, instilado, alcança nível terapêutico até na câmara anterior. Apresenta a grande desvantagem de ter alto custo industrial. Seguimos a corrente de literatura que advoga o emprego de IDU em altas doses (hora em hora durante o dia todo) por duas semanas, antes de se avaliar a eficácia terapêutica. Mesmo depois de desaparecida a úlcera é importante continuar a terapia por mais uma semana, para evitar recidivas. Deve-se sempre diferenciar os aspectos biomicroscópicos das úlceras herpéticas (dendríticas, ponteadas grandes ou geográficas) das micro-ulcerações corneanas puntiformes que se seguem ao herpes por instabilidade secundária do filme lacrimal ou ação citotóxica iatrogênica do IDU. Sempre, depois de cicatrizada a úlcera, persiste o "fantasma" da lesão, representado por opacidade superficial com forma semelhante à das úlceras ^(34,62).

ÚLCERAS GEOGRÁFICAS

As úlceras maiores, amebóides, de margem mal definida que podem ou não se seguir à lesão dendrítica são chamadas de **geográficas**. O tratamento da úlcera geográfica herpética compreende inicialmente oclusão fir-

me com IDU, pomada ou colírio várias vezes ao dia por longo intervalo de tempo (semanas a meses). Nos casos refratários, usamos lente de contato terapêutica, fina e apertada, usando continuamente, juntamente com o IDU quatro vezes ao dia, antibióticos e midríaticos duas vezes ao dia. São mais difíceis de curar, e, por provável alteração na membrana basal do epitélio, costumam reulcerar mesmo sem novas infecções herpéticas detetáveis, constituindo as **ceratopatias pós-herpéticas** (ou **úlceras meta herpética**).

CERATOPATIA PÓS-HERPÉTICA:

Na ceratopatia pós-herpética a úlcera inicia-se pelo desprendimento do epitélio devido a sua menor aderência à membrana basal. Perturbação bioquímica, material acumulado no fundo da úlcera e liberação de enzimas colagenolíticas evitam que o defeito seja logo coberto pelas células epiteliais vizinhas íntegras. Normalmente, a sequência básica de eventos na reparação epitelial corneana é: paralisia mitótica inicial, deslizamento das células para preencher o defeito e reinício da mitose com que a espessura do epitélio se refaz. Usualmente este processo é rápido e com oclusão simples em horas ou dias o defeito desaparece. Nos casos de herpes, porém, isto não acontece podendo o defeito persistir por meses^(63,64). Caracteristicamente estes casos também tem sensibilidade corneana ausente ou diminuída. Na biomicroscopia verifica-se que a úlcera tem bordos altos formados por células epiteliais fracamente aderidas e enroladas, com aspecto de vidro fosco. Com cotonete pode-se observar que parte da região epitelial se move.

A ruptura precoce ou instantânea do filme lacimal também contribui para a piora do quadro. Nestes olhos que sempre se apresentam inflamados. O tratamento da ceratopatia pós-herpética inclui a retirada de colírios, (presentemente inúteis) o uso contínuo de lentes de contato "terapêuticas" finas e apertadas, aplicação constante de soro fisiológico várias vezes ao dia (cuidado com o alto risco de contaminação) e, colírio antibiótico profilático, 3 vezes ao dia cloranfenicol ou garamicina). Esteróide tópico não deve ser mantido, sendo retirados progressivamente, e a via sistêmica útil em casos específicos (uveíte, por ex.).

Os casos de úlceras geográficas e ceratopatia pós-herpética podem sempre desenvolver sinais de afinamento corneano perigoso justificando-se condutas cirúrgicas preventivas da perfuração ocular. O recobrimento conjuntival pode ser então realizado. Mas o procedimento deve ser o de Gunderson⁽⁶⁵⁾ e não o infelizmente observado em nosso meio, com simples peritomia e sutura da conjuntiva em bolsa de tabaco ou jaquetão.

Após curada a ceratopatia pós-herpética, devem ser prescritas pomadas lubrificantes com a finalidade de proteger o epitélio da aderência matinal com a pálpebra e possível recidiva da úlcera.

CERATITE DISFORME HERPÉTICA

Caracteriza-se por apresentar lesão central arredondada, edema de epitélio e estroma, dobras de Descemet e precipitados ceráticos. O epitélio

pode estar íntegro ou ulcerado. As formas leves evoluem para cura em semanas deixando poucas seqüelas e não necessitando outra conduta que não a observação clínica ao lado de ciclopégicos para diminuir a fotofobia. Pode aparecer desde o 5.º dia da lesão epitelial, desaparecer em semanas ou persistir por meses e ou evoluir para ceratite intersticial, necrose e grandes leucomas (16,19,39,66).

O diagnóstico diferencial da ceratite disciforme por herpes simples inclui herpes zóster, varicela, vaccinia, caxumba e trauma corneano (22,67). Principalmente nos casos mais graves, há sempre uveíte associada, acreditando-se que a lesão disciforme representa reação antígeno anticorpo e ou hipersensibilidade tardia ao antígeno do herpes simples (38).

Nestas formas também evitamos o uso de esteróides. Quando forçados a empregá-lo, usamos a dexametasona colírio 1 a 2 vezes ao dia, associado ao IDU de 3/3 horas. O esteróide, logo que possível é progressivamente diminuído.

CERATITES NECROTIZANTES HERPÉTICAS

São semelhantes a abscessos corneanos por bactérias e fungos. Tem aspecto característico de "queijo", infiltração branca, densa, neovascularização, fibrose importante, muitas vezes associação com processos disciformes e sempre com precipitados ceráticos e uveíte presente (68). Um anel, esbranquiçado tipo Vessely que pode aparecer circundado a lesão é formado por células inflamatórias atraídas pela reação antígeno anticorpo com fixação de complemento. As ceratites necrotizantes são contraindicação absoluta de esteróides tópicos. Inútil tratar com IDU. Esses pacientes requerem observação diária na fase aguda na tentativa do diagnóstico precoce e tratamento das possíveis complicações (úlceras, melting, descemetocèle, perfurações etc).

A CERATOPATIA BOLHOSA HERPÉTICA DIFUSA (68) costuma aparecer em casos de herpes crônicos ou recidivado, acreditando-se decorrer de ação direta ou imunoalérgica do vírus sobre o endotélio, ou de crises anteriores de ceratite, uveíte ou glaucoma. Importante frisar uma complicação não muito lembrada entre nós, que é o glaucoma secundário como causa de cegueira, no uveítico.

CERATO-UEÍTE HERPÉTICA:

O paciente com cerato-uveíte por herpes simples tem grande predisposição a desenvolver crises hipertensivas oculares com pressões altas, muitas vezes por longos períodos. A pressão deve ser sempre avaliada e os surtos tratados com atropina, epinefrina, acetazolamida e eventualmente osmóticos. Quando necessário o paciente é submetido à cirurgia, sendo nossa rotina sempre que possível nos casos de uveíte ativa e glaucoma a cicloterapia. É um processo inócuo, que com técnica adequada costuma levar à diminuição da pressão intra ocular pelo menos durante as semanas ou meses usualmente suficientes para controlar a inflamação hiper-

tensiva. Os glaucomas secundários são submetidos à iridênclise ou trabeculectomia, dependendo basicamente do nível tensorial.

A uveíte pelo herpes simples, caracteristicamente apresenta-se com o seguinte quadro: muitos sintomas dolorosos, fotofobia, lacrimejamento, sensibilidade corneana diminuída ou abolida, congestão ciliar média, 1 a 2 + de células e flare na câmara anterior, precipitados ceráticos médios e pequenos tendendo a se formarem atrás da lesão corneana, pupila miótica muito difícil de dilatar, e surtos hipertensivos. Hipóplo e hifema podem também aparecer. A presença de hipóplo costuma levar o médico despreparado a falso diagnóstico de endoftalmite bacteriana, principalmente nos processos estromais necróticos.

TERAPÊUTICA DAS FORMAS HERPÉTICAS OCULARES PROFUNDAS:

Chega-se agora ao ponto crucial da terapêutica anti-herpética: o uso de esteróides. Há quem negue totalmente seu uso em qualquer forma de herpes simples ocular pois os esteróides aumentam a área da doença e podem reativar infecções ⁽⁶⁹⁾. **Proíbe-se seu uso sempre que haja infecção herpética ativa, lesão epitelial ou necrose corneana.**

A terapia cuidadosa com corticóide seria empregada nos casos de disciforme grave ou cerato-uveítes herpéticas, e sempre, acompanhada de IDU colírio várias vezes ao dia. O IDU apesar de não proteger totalmente o epitélio, quando usado em grande frequência, diminui de 50% para 15% a chance dos esteróides recidivarem a infecção ⁽⁴²⁾.

Se a resposta inflamatória durante a infecção herpética ameaçar destruir o olho e tivermos de usar esteróides pode-se tentar só a via sistêmica que dá alto nível uveal e pequena concentração corneana.

O esteróide deve ser também sempre retirado lentamente pois a súbita diminuição, costuma levar a exacerbações do processo. Sem dúvida é verdadeira a afirmação que "olho com infecção herpética simples tratado com esteróide é uma das piores situações da oftalmologia contemporânea". Tem-se de lembrar também que o paciente já recebeu esteróide ocular, ainda que muito tempo antes, é muito difícil de ser tratado com sucesso sem que se empreguem novamente os corticóides. O esteróide aprofunda e aumenta as ulcerações herpéticas de córnea e por provável mecanismo imuno-enzimático pode levar ao "melting" corneano, favorecendo a necrose e perfurações.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Muitas vezes mesmo com tratamento clínico correto há piora progressiva. Principalmente em casos mal tratados (por ex. com esteróides) as úlceras se aprofundam e apesar de antivirais, anticolagenolíticos, lentes de contatos e oclusão apresenta-se perigo de perfuração. As condutas cirúrgicas são então empregadas, ressaltando-se: 1) tarsorrafia ^(41,70,71), 2) adesivo corneano ^(70,71), 3) recobrimento conjuntival ^(41,65,70) e 4) ceratoplastias ⁽⁷²⁾.

As **ceratoplastias** com finalidades ópticas, devem ser realizadas após passada a fase inflamatória ativa recomendando-se esperar pelo menos 6 meses sem recaída e após a suspensão de medicação. A técnica, muito delicada, bem como necessidades pré e pós-operatórias foram recentemente bem discutidas (72). Quando realizadas na fase ativa inflamatória tem prognóstico ruim sendo então mais tectônicas.

A **tarsorrafia** é muitas vezes de ajuda na cicatrização de úlceras tórpidas e em afinamentos progressivos. Sempre fazê-la de forma incompleta para se poder examinar a córnea e avaliar a pressão intra-ocular através do orifício inter-palpebral.

O **recobrimento conjuntival** é importantíssimo e costuma dar ótimos resultados. Deve porém ser usado com técnica adequada; a de Gunder son⁽⁶⁵⁾. Melhora a nutrição da córnea, altera a bioquímica, favorece a cicatrização e interrompe afinamentos progressivos. O olho deve continuar a ser observado com frequência e sua pressão periodicamente avaliada para se controlar a perfuração sob o retalho. Infelizmente no Brasil costuma-se fazer somente a peritomia com sutura em jaquetão ou em bolsa de tabaco da conjuntiva sobre a córnea. Tal processo apresenta resultado pouco satisfatório.

O uso de **adesivo corneano**: — cianoacrilato — Em casos de perfurações de córneas de até 2mm ou em casos de perfuração iminente pode ser muito útil. Após o emprego da cola adapta-se lente de contato gelatinosa terapêutica para diminuir os sintomas e evitar que a pálpebra atritando a cola acabe por retirá-la precocemente.

NOVOS RECURSOS TERAPÊUTICOS

O herpes simples ocular, por se tratar de infecção crônica, recidivante e relativamente benigna se constitui em enfermidade de difícil avaliação de determinado recurso terapêutico; daí a grande variedade sempre de novos meios supostamente “miraculosos” em sua terapêutica. Poucos resistem ao teste do tempo e recentemente assim aconteceu com a crioterapia. As vacinas anti-variólicas e “anti-herpéticas” já não merecem crédito (17,19), e doses de imunoglobulina também são comprovadamente inúteis (24).

Parece já certo que o ARA-A e o F3T são drogas eficazes contra o herpes simples mas seus efeitos de certo modo vem apenas se superpor aos bons resultados do IDU. O capítulo mais emocionante da terapêutica do HS ocular crônico ou recidivante é o da imunoterapia.

Sem dúvida a resposta imune em herpes simples ocular é importante mecanismo de defesa (68). Esta resposta se dá tanto no aspecto humoral quanto celular (73,74,75), tendo aspectos altamente protetores e aspectos destrutivos e mesmo patogênicos. Os anticorpos tem pequena ação protetora no herpes simples ocular o que se explica, pelo menos em parte, pelo fato da infecção viral ser intra-celular e o vírus do herpes simples ser capaz por processos de “bridging”, de atacar novas células contíguas sem sair ao espaço extra celular. Por outro lado os anticorpos específicos en-

contrando antígeno de herpes (ou mesmo antígenos corneanos modificados pela infecção) em concentrações adequadas poderiam fixar complemento e a acionar numerosos fatores necrotizantes tais como polimorfonucleares e últimos fatores do complemento.

A resposta celular se faz às custas de macrófagos e linfócitos sensibilizados agindo diretamente contra a célula infectada pelo vírus. Infelizmente, apesar de indicações teóricas e mesmo experimentais em animais, a literatura continua ainda sem trabalhos comprovando ação terapêutica de compostos imunoestimuladores (tais como o fator de transferência e o levamisole) no herpes simples ocular humano. Uma vez iniciado o processo agudo ou sub-agudo provavelmente estas drogas são inúteis e talvez da mesma maneira que o interferon venham a ter ação apenas na prevenção das recidivas. De qualquer maneira, o melhor entendimento dos aspectos diferentes da inflamação, suas relações com imunidade e infecção bem como desenvolvimento de anti-inflamatórios não imune depressivos ou mesmo imunoestimulantes, melhorarão brevemente os resultados no controle da infecção herpética ocular, a inflamação secundária e seus efeitos destruidores na visão.

RESUMO

Uma revisão atualizada de aspectos virais, epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos da infecção ocular humana pelo herpes simples é apresentada, juntamente com condutas pessoais no diagnóstico e tratamento.

Ressaltam-se os seguintes aspectos: prevalência no país, iatrogenia pelo uso abusivo de esteróides colírios, vírus tipo 1 e 2, infecção herpética primária e secundária, fatores desencadeantes, liberação de vírus a partir de gânglios nervosos pelos nervos, no herpes recidivante, diagnóstico clínico e laboratorial, importância da alteração de sensibilidade corneana, formas clínicas, (dendrítica, geográfica, disciforme, necrótica, bolhosa, ceratopatia pós herpética, uveítes), terapêutica clínica (IDU, ARA-A, F3T, lentes de contato «terapêuticas», anticolagenolíticos, esteróides diluídos etc.), terapêutica cirúrgica (cauterizações, ceratoplastias, tarsorrafias, recobrimento conjuntival, e cola corneana) e imunoestimulantes (fator de transferência, levamisole e interferon) com possível ação futura na terapêutica do herpes simples corneano secundário recidivante.

SUMMARY

The author presents an up to date review of viral, epidemiologic, clinical, laboratory and therapeutic aspects of human ocular infection by simple herpes, together with his personal conduct in diagnosis and treatment.

The following aspects are given special attention: prevalence in the country, iatrogeny due to abusive use of esterooids, types 1 and 2 virus, primary and secondary herpes infection, trigger factors, liberation of virus from nerve ganglions through the nerves in relapsing herpes, clinical and laboratory diagnosis, importance of the alteration of corneal sensibility, clinical forms (dendritic, geographic, disciform, necrotic, bullous, post-herpetic keratopathy, uveitis), clinical therapy (IDU, ARA-A, F3T, therapeutic contact lenses, anti-collagenase, diluted esterooids etc.) surgical therapy (cauterization, keratoplasty, tarsorrhaphy, conjunctival flap, and corneal glue) and immunostimulants (transfer factor, levamisole and interferon), with possible future application in therapy of secondary simple relapsing herpes of the cornea.

BIBLIOGRAFIA

1. MELNICK, J. L. — Classification and nomenclature of viruses, 1974. Progr. Med. Virol., vol. 17, pp. 230-294 (Karger, Basel 1974).

2. JACK, I. — Persistent infections with herpesviruses: Progr. Med. Virol., 18:160-177 (Karger, Basel 1974).
3. BURNS, R. P. — A double-blind study of IDU in human herpes simplex keratitis. Arch. Ophthalmol. 70:381-384, 1963.
4. RODRIGUES, M. C.; CARVALHO, R. P. S. — Estudo da distribuição etária de anticorpos neutralizantes contra o vírus do herpes simples em São Paulo. Rev. Inst. Med. trop. 7:323-326, 1965.
5. HANSHAW, J. B. — *Herpesvirus hominis* Infections in the fetus and the newborn. Am. J. Dis. Child 126:546-555, 1973.
6. OH, J. O.; STEVENS, T. R. — Comparison of types I and II herpes virus hominis infection of rabbit eyes. Arch. Ophthalmol. 90:473-476, 1973.
7. OH, J. O.; KIMURA, S. J.; OSTLER, H. B. — Acute ocular infection by type 2 herpes simplex virus in adults. Arch. Ophthalmol. 93:1127-1129, 1975.
8. LOWRY, S. P.; MELNICK, J. L.; RAWES, W. E. — Investigation of plaque formation in chick embryo cells as a biological marker for distinguishing herpes virus type 2 from type 1. J. Gen. Virol. 10:1-9, 1971.
9. PAVAN-LANGSTON, D.; BUCHANAN, R. — Vidarabine therapy of simple and IDU complicated herpetic keratitis. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 80, 1976.
10. HUTCHINSON, D. S.; SMITH, R. E.; HAUGHTON, P. B. — Congenital herpetic keratitis. Arch. Ophthalmol. 93:70-73, 1975.
11. HAGLER, W. S.; WALTERS, P. V.; NAHMIAS, A. J. — Ocular involvement in neonatal herpes simplex virus infection. Arch. Ophthalmol. 82:169-176, 1968.
12. CIBIS, A.; BURDE, R. M. — Herpes simplex virus induced congenital cataracts. Arch. Ophthalmol. 85:220-223, 1971.
13. LEOPOLD, I. H.; SERY, T. W. — Epidemiology of herpes simplex keratitis. Invest. Ophthalmol. 2:498-503, 1963.
14. LOCATCHER-KHOROZ, D.; SEEGAL, B. C. — Microbiology of the Eye. St. Louis C. V. Mosby, 1972, pp. 302-307.
15. BROWN, D. C. — Ocular Herpes Simplex. Invest. Ophthalmol. 10:210-213, 1971.
16. PAVAN-LANGSTON, D. — Diagnosis and management of herpes simplex ocular infection. Int. Ophthalmol. Clin., 15:19-35, 1975.
17. JUEL-JENSEN, B. E.; MACCALLUM, F. O. — Herpes Simplex, Varicella and Zoster. J. B. Lippincott, Philadelphia, EUA, 1972, pp. 32-76.
18. HOWARD, G. M.; KAUFMAN, H. E. — Herpes Simplex Keratitis. Arch. Ophthalmol. 67:127-141, 1962.
19. DUKE-ELDER, S. (Ed) — System of Ophthalmol. vol. 8, Part 1, London, Henry Kimpton, 1965, pp. 307-334.
20. LAIBSON, P. R. — Current therapy of herpes simplex virus infection of the cornea. Int. Ophthalmol. Clin. 13:39-52, 1973.
21. FEDUKOWICZ, H. B. — External Infections of the Eye. New York, Appleton Century Crofts, 1963, pp. 122-126.
22. KIMURA, S. J. — Herpes simplex keratitis, in Infectious diseases of the conjunctiva and cornea. Symposium of the New Orleans Academy of Ophthalmology. St. Louis, C. V. Mosby, 1963, pp. 124-136.
23. THYGESON, P.; KIMURA, S. J.; HOGAN, M. J. — Observations on herpetic keratitis and keratoconjunctivitis. Arch. Ophthalmol. 56:375-388, 1958.
24. BINDER, P. S. — Herpes simplex keratitis. Surv. Ophthalmol. 21:313-331, 1977.
25. FORREST, W. M.; KAUFMAN, H. E. — Zosteriform herpes simplex. Am. J. Ophthalmol. 81:86-88, 1976.
26. SCHATZ, D. E. — Cornea sensitivity in diabetes. Arch. Ophthalmol. 91:174-177, 1974.
27. ROY, F. H. — Ocular Differential Diagnosis. Lea & Febiger, Philadelphia, 1972, pp. 182-183.
28. SPENCER, W. H.; HAYES, T. L. — Scanning and transmission electron microscopic observations of the topographic anatomy of dendritic lesions in the rabbit cornea. Invest. Ophthalmol. 9:183-195, 1970.
29. PAVAN-LANGSTON, D.; BROCKHURST, R. J. — Herpes simplex panuveitis. Arch. Ophthalmol. 81:783-787, 1969.

30. KAUFMAN, H. E. — The diagnosis of corneal herpes simplex infection by fluorescent antibody staining. *Arch. Ophthalmol.* 64:382-384, 1960.
31. PETTIT, T. H.; KIMURA, S. J.; PETERS, H. — Fluorescent antibody technique in diagnosis of herpes simplex keratitis. *Arch. Ophthalmol.* 72:86-98, 1964.
32. BLANK, H.; BURGOON, C. F.; BALDRIGE, G. D. et al — Cytologic smears in diagnosis of herpes simplex, herpes zoster and varicella. *JAMA* 146:1410-1412, 1951.
33. THYGESON, P. — Cytologic observations on herpetic keratitis. *Am. J. Ophthalmol.* 45:240-245, 1958.
34. THYGESON, P.; SEXTON, R. R.; CORWIN, M. E. — Observation on the IDU therapy of herpetic keratitis. *Trans Pacific Coast Oto-Ophthalmol Soc* 44:81-93, 1963.
35. DEVOE, A. G. — Medical treatment of acute corneal conditions, in Symposium on the Cornea. *Trans New Orleans Acad Ophthalmol.* St. Louis, C. V. Mosby, 1972, p 38.
36. HUGHES, W. F. — Treatment of herpes simplex keratitis. A review. *Am. J. Ophthalmol.* 67:313-328, 1969.
37. LAIBSON, P. R.; LEOPOLD, I. H. — An evaluation of double blind IDU therapy in 100 cases of herpetic keratitis. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol Otolaryngol* 68: 22-34, 1964.
38. CARROL, J. M.; MARTOLA, E. L.; LAIBSON, DOHLMAN, C. H. — The recurrence of herpetic keratitis following IDU therapy. *Am J Ophthalmol* 63:103-107, 1967.
39. KAUFMAN, H. E.; NESBURN, A. B.; MALONEY, E. D. — IDU therapy of herpes simplex. *Arch Ophthalmol* 67:583-591, 1962.
40. JONES, B. R. — Differential diagnosis of punctate keratitis. *Int. Ophthalmol Clin.* 2:291-311, 1962.
41. JONES, B. R. — Prospects in treating viral disease of the eye. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* 87:537-579, 1967.
42. JONES, B. R.; PATTERSON, A. — The management of ocular herpes. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* 87:59-83, 1967.
43. HAVENER, W. H. — *Ocular Pharmacology.* St. Louis, C. V. Mosby, 1970, ed. 2, pp. 153-165.
44. MALONEY, E. D.; KAUFMAN, H. E. — Antagonism and toxicity of IDU by its degradation products. *Invest. Ophthalmol.* 2:55-57, 1963.
45. JONES, B. R. — Rational regimen of administration of antivirals. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 79:104-108, 1975.
46. HAVENER, W. H.; WACHTEL, J. — IDU therapy of herpetic keratitis. *Am. J. Ophthalmol.* 55:234-237, 1963.
47. PATTERSON, A.; FOX, A. D.; DAVIES, G., et al. — Controlled studies of IDU in the treatment of herpetic keratitis. *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* 83:583-591, 1963.
48. LAIBSON, P. R.; HYNDIUK, R., et al. — ARA-A and IDU therapy of human superficial herpetic keratitis. *Invest. Ophthalmol.* 14:762-763, 1975.
49. PAVAN-LANGSTON, D. — New developments of in the therapy of ocular herpes simplex. *Int. Ophthalmol. Clin.* 13:53-63, 1973.
50. PAVAN-LANGSTON, D. — Clinical evaluation of ARA-A and IDU in the treatment of ocular herpes simplex. *Am. J. Ophthalmol.* 80:495-502, 1975.
51. PAVAN-LANGSTON, D.; LANGSTON, R. H. S.; GEARY, P. A. — Prophylaxis and therapy of experimental ocular herpes simplex. Comparison of IDU, ARA-A and hypoxanthine arabinoside. *Arch. Ophthalmol.* 92:417-421, 1974.
52. BRIGHTBILL, F. S.; KAUFMAN, H. E. — Adenine arabinoside therapy in corneal stromal disease and iritis due to herpes simplex virus. *Ann. Ophthalmol.* 6:25-32, 1974.
53. KAUFMAN, H. E.; ELLISON, E. D.; TOWNSEND, W. M. — Chemotherapy of herpes iritis with adenine arabinoside and cytarabine. *Arch. Ophthalmol.* 84:783-787, 1970.
54. KAUFMAN, H. E.; HEIDELBERGER, C. — Therapeutic antiviral action of 5-trifluoromethyl-2-deoxyuridine. *Science* 145:585-586, 1962.
55. SUGAR, J.; VARNELL et al. — F3T treatment of herpetic iritis in rabbits and ocular penetration. *Invest. Ophthalmol.* 12:378-379, 1973.
56. HYNDIUK, R. A.; KAUFMAN, H. E. — Newer compounds in the therapy of herpes simplex keratitis. *Arch. Ophthalmol.* 78:600-605, 1967.

57. HYNDIUK, R. A.; KAUFMAN et al. — Newer antiviral agents. Comparative assays in vitro and in vivo. *Chemotherapy* 13:139-145, 1968.
58. WELLINGS, P. C.; AWDRY, P. N., et als. — Clinical evaluation of F3T in the treatment of herpes simplex corneal ulcers. *Am. J. Ophthalmol.* 73:932-942, 1972.
59. PAVAN-LANGSTON, D.; LANGSTON, R. H. S. — Recent advances in antiviral therapy. *Int. Ophthalmol. Clin.* 15:89-100, 1975.
60. MCGILL, J.; HOLT-WILSON, A. D., et al. — Some aspects of the clinical use of F3T in the treatment of herpetic ulcerations of the cornea. *Trans. Ophthalmol. Soc UK* 94:342-352, 1974.
61. MCGILL, J.; FRAUNFELDER, F. T.; JONES, B. R. — Current and proposed management of ocular herpes simplex. *Surv. Ophthalmol.* 20:358-365, 1976.
62. HANNA, C. — Effect of IDU on DNA synthesis during corneal wound healing. *Am. J. Ophthalmol.* 61:279-282, 1966.
63. CAVANAGH, H. D. — Herpetic ocular disease: Therapy of persistent epithelial defects. *Int. Ophthalmol. Clin.* 15:67-88, 1975.
64. CAVANAGH, H. D.; PIHLAJA, D. et al. — The pathogenesis and treatment of persistent epithelial defects. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. and Otolaryngol.* 81:754-769, 1976.
65. GUNDERSON, T. — Conjunctival flaps in the treatment of corneal disease with reference to a new technique of application. *Arch. Ophthalmol.* 60:880-888, 1958.
66. HOGAN, M. J.; KIMURA, S. J.; THYGESON, P. — Pathology of herpes simplex keratoiritis. *Am. J. Ophthalmol.* 57:551-564, 1964.
67. KHODADOUST, A. A. — Discussion in Ciba Foundation Symposium 15: Corneal Graft Failure. Amsterdam, Associated Scientific Publishers, 1973.
68. SUGAR, A.; KAUFMAN, H. E. — Herpetic Keratitis in *Current Concepts in Ophthalmology*, C. V. Mosby, St. Louis, 1976, pp. 1-16.
69. KIMURA, S. J.; DIAZ-BONNET, V.; OKUMOTO, M. A. — Herpes simplex keratitis. An experimental study. *Invest. Ophthalmol* 1:273-278, 1962.
70. BORUCHOFF, S. A.; DONSHICK, P. C. — Medical and surgical thinnings and perforations *Int. Ophthalmol. Clin.* 15:111-123, 1975.
71. REESE, A. B. — Metaherpetic keratitis: Notes on treatment. *Am. J. Ophthalmol.* 42:489, 1956.
72. LANGSTON, R. H. S.; PAVAN-LANGSTON, D. — Penetrating keratoplasty for herpetic keratitis: Decision making and management. *Int. Ophthalmol. Clin.* 15: 125-140, 1975.
73. MEYERS, R. L. — Immunology of herpes simplex virus infection. *Int. Ophthalmol. Clin.* 15:37-47, 1975.
74. SMOLIN, G; TABBARA, K.; OKUMOTO, M. — Guinea pig herpes simplex keratitis treated with a lymphocyte extract. *Am. J. Ophthalmol.* 178:921-925, 1974.
75. KAUFMAN, H. E. — Herpetic Stromal Disease (editorial) *Am. J. Ophthalmol.* 80: 1092-1094, 1975.