



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA - EFAR
TCC007- TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II



Taciane Cristina Fernandes Pedrosa

**FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL DE ACICLOVIR NO
TRATAMENTO DA MENINGOENCEFALITE HERPÉTICA**

OURO PRETO
2021

Taciane Cristina Fernandes Pedrosa

**FORMULAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL DE ACICLOVIR NO
TRATAMENTO DA MENINGOENCEFALITE HERPÉTICA**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de Farmácia, da
Universidade Federal de Ouro Preto, pela
disciplina Trabalho de Conclusão de Curso
(FAR007).

Docente: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela

OURO PRETO

2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

P372f Pedrosa, Taciane Cristina Fernandes .
Formulações para administração parenteral de Aciclovir no
tratamento da meningoencefalite herpética. [manuscrito] / Taciane
Cristina Fernandes Pedrosa. - 2021.
33 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Encefalite por herpes simples. 2. Encefalite viral. 3. Aciclovir. 4.
Medicamentos - Administração. I. Ruela, André Luís Morais. II.
Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.2

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Taciane Cristina Fernandes Pedrosa

Formulações para administração parenteral de aciclovir no tratamento da meningoencefalite herpética

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia

Aprovada em 19 de abril de 2021

Membros da banca

Prof. Dr. André Luís Morais Ruela - Orientador Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Maria Alice de Oliveira - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Simone Pinto Carneiro - Universidade Federal de Ouro Preto

André Luís Morais Ruela, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 27/04/2021



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Morais Ruela, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 27/04/2021, às 15:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0160613** e o código CRC **5008A3AD**.

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que me deu saúde e forças para superar todos os momentos difíceis a qual eu me deparei ao longo da minha graduação.

À minha mãe Nilda, que é minha inspiração, guerreira e batalhadora, sem seu apoio eu não teria dado conta. À minha irmã Tâmilis, por sempre estar presente. Vocês são tudo para mim, sempre me apoiando e não medindo esforços para que eu conseguisse chegar até aqui. À Princesa, Niklaus e Gohan meus amores caninos, que fizeram meus dias mais leves e só trouxeram alegria.

À toda minha família e amigos por me incentivarem a ser uma pessoa melhor. Em especial meus amigos do grupo conexão Araxá-OP, que mesmo longe sempre fizeram presente. Eu amo vocês.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Luís Morais Ruela, por me acolher, com todo seu ensinamento, compreensão, e pela paciência durante todo o processo de elaboração desse trabalho, contribuindo não somente pela minha formação acadêmica, mas também pessoal.

À minha professora, amiga, segunda mãe, Maria Cristina Messias e todo herbário, em especial a Vivi por seus conselhos e sabedoria.

Ao Centro Acadêmico Livre de Farmácia – José Badini, por todo conhecimento adquirido, amizade e carinho. Vocês foram essenciais para minha formação.

Deixo aqui também meus agradecimentos aos amigos de jornada, Patricia Watai, Wilson, Rafaela Alves, Tereza, Thayná, Thais Teixeira, Pablo, RBD, Isabela Oliveira, Pedroca, Disnormal, Cristina, que sempre estiveram presentes nas risadas e nos choros pelos corredores da EFAR. Com vocês a caminhada foi mais leve, apenas gratidão.

À república Desapego por ser meu ponto de apoio, sempre me acolhendo em meus momentos bons e ruins, pelos rocks e bebedeiras. Vocês são lindas demais da conta, amo muito todas vocês. A todos da minha equipe do Desenvolvimento Analítico, Gabi, Ju, Karla, Dani, Darci, Natane, Rafa, Lu e Felipe, e todos do Controle, vocês foram essenciais na minha jornada.

Por fim, à Universidade Federal de Ouro Preto, à Escola de Farmácia e todos os professores que mesmo em meio a tantas dificuldades, contribuíu positivamente para minha formação, não só na formação acadêmica, mas também na formação pessoal.

A TODOS, MEU MUITO OBRIGADA!

RESUMO

As infecções virais podem acometer o sistema nervoso central (SNC), levando a um quadro de meningoencefalite herpética, que pode causar diferentes manifestações clínicas. Alguns patógenos virais estão relacionados com as manifestações neurológicas das meningoencefalites virais, porém aqueles mais comumente encontrados são herpes simples tipo 1 (HSV-1), herpes simples tipo 2 (HSV-2), enterovírus (ENV), citomegalovírus (CMV) e varicela-zoster (VZV). Este trabalho visa realizar uma revisão bibliográfica do tipo narrativa sobre as formulações do aciclovir para o tratamento da meningoencefalite herpética, dando ênfase para aos medicamentos disponíveis para este fim, e também incluindo aspectos relativos ao diagnóstico e às manifestações clínicas da infecção. Para isso, elaborou-se esta revisão, a partir de pesquisas em bancos de dados, buscando artigos nas seguintes plataformas: *Pubmed*, *Periódicos Capes*, *Science Direct*, e *Lilacs*. Os descritores de busca usados foram: meningoencefalite herpética, encefalite viral, aciclovir intravenoso. Foram utilizados sessenta artigos. A partir do levantamento realizado, constatou-se que o diagnóstico das meningoencefalites virais deve ser preciso e o mais precoce possível, sendo realizado por meio de achados clínicos, análise do líquido cefalorraquidiano, eletroencefalograma e exames de imagem. Para o tratamento, o aciclovir é o fármaco de primeira escolha e deve ser administrado em altas doses por infusão intravenosa, geralmente de 14 a 21 dias. O benefício do tratamento com esteroides adjuvantes ainda é controverso. Mais investigações ainda são necessárias para desenvolver novos tratamentos mais eficazes e por vias menos invasivas.

Palavras-chave: Meningoencefalite herpética; encefalite viral; tratamento; aciclovir; via intravenosa

ABSTRAT

Viral infections can affect the central nervous system (CNS), leading to a picture of herpetic meningoencephalitis, which can cause different clinical manifestations. Some viral pathogens are related to the neurological manifestations of viral meningoencephalitis, but those most commonly found are herpes simplex type 1 (HSV-1), herpes simplex type 2 (HSV-2), enterovirus (ENV), cytomegalovirus (CMV) and varicella-zoster (VZV). This paper aims to conduct a narrative literature review on acyclovir formulations for the treatment of herpetic meningoencephalitis, emphasizing the drugs available for this purpose, and also including aspects related to diagnosis and clinical manifestations of the infection. To this end, this review was prepared based on database research, searching for articles in the following platforms: Pubmed, Periodicals Capes, Science Direct, and Lilacs. The search descriptors used were: herpetic meningoencephalitis, viral encephalitis, intravenous acyclovir. Sixty articles were used. Based on the survey, it was found that the diagnosis of viral meningoencephalitis must be accurate and as early as possible, and is made through clinical findings, cerebrospinal fluid analysis, electroencephalogram, and imaging tests. For treatment, acyclovir is the drug of first choice and should be given in high doses by intravenous infusion, usually for 14 to 21 days. The benefit of adjunctive steroid treatment is still controversial. More research is still needed to develop new treatments that are more effective and by less invasive routes.

Keywords: Meningoencephalitis, herpetic; encephalitis, viral; treatment; acyclovir; intravenous

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	9
1 INTRODUÇÃO	8
1.1 Metas	Erro! Indicador não definido.
2 METODOLOGIA	11
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
3.1 Meningoencefalite herpética	12
3.2 Vírus	13
3.2.1 Família <i>Herpesviridae</i>	14
3.3 Diagnóstico.....	17
3.4 Tratamento.....	19
3.5 Aciclovir	20
3.5.1 Produção industrial: Esterilização e liofilização	23
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
5 REFERÊNCIAS.....	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Casos confirmados e óbitos por meningite viral no Brasil	13
Figura 2. Possíveis rotas de entrada do agente viral no SNC	14
Figura 3. Punção lombar usando agulha em paciente deitado para coleta do LCR na medula espinhal	18
Figura 4. Estrutura química do aciclovir	20
Figura 5. Mecanismo de ação do aciclovir	21

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Tratamento específico para cada tipo de meningoencefalite viral	19
Tabela 2. Medicamentos disponíveis no Brasil contendo aciclovir sódico na forma de pó liofilizado estéril para solução injetável (250 mg/10 mL)	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CD4 ⁺	Grupamento de diferenciação 4
CMV	Citomegalovírus
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EBV	Vírus Epstein–Barr
ENV	Enterovírus
HHV	Herpes vírus humano
HHV-6	Herpes vírus humano tipo 6
HHV-7	Herpes vírus humano tipo 7
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HSV-1	Infecções por vírus do herpes simples tipo 1
HSV-2	Infecções por vírus do herpes simples tipo 2
IgM	Imunoglobulina M
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação da Cadeia da Polimerase
RABV	Robdovírus
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
VZV	Varicela-zoster vírus

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as infecções virais no SNC acometem milhares de pessoas todos os anos, ultrapassando o número de infecções provocadas por bactérias, fungos e protozoários (OMS, 2014). As infecções que acometem o SNC são caracterizadas de acordo com o local em que se instalam. A encefalite é uma disfunção do SCN que acomete o parênquima cerebral, enquanto as meningites acometem as meninges, que são as membranas que envolvem a medula espinhal. O termo meningoencefalite é também utilizado para caracterizar inflamações no SNC potencialmente ocasionadas por diferentes agentes infecciosos, tais como vírus, bactérias, fungos e parasitas. Dentre os principais responsáveis pela maioria dos casos estão os vírus HVS1, HVS2, ENV, HHV-6 e VZV (MENDOZA et al., 2007).

Entre as meningoencefalites mais frequentes, estão aquelas que possuem origem viral, caracterizando um quadro clínico de modificações neurológicas, que, em geral, tem evolução de forma benigna. As principais características destas infecções são a presença de febre com início repentino, dor de cabeça, vômitos e rigidez de nuca (BRASIL, 2006). Entre os possíveis agentes causadores estão os vírus, sendo que cerca de 10 a 20% de todos os casos de meningoencefalites virais no mundo são causadas pelo HSV, sendo este tipo de inflamação também denominada como meningoencefalite herpética (TUNKEL et al., 2008).

A meningoencefalite herpética é uma doença de alta mortalidade e deve ser diagnosticada e tratada rapidamente. O diagnóstico baseia-se na avaliação inicial dos sintomas, seguida de exames neurológicos, ressonância magnética, eletroencefalograma e exames de sangue. Além disso, para o diagnóstico preciso devem ser realizados exames no líquido cefalorraquidiano (LCR), tais como a reação em cadeia da polimerase (PCR) para HSV, cultura do LCR e testes sorológicos. Assim, pode-se confirmar o diagnóstico e fazer a proposição de um tratamento adequado (DOMINGUES et al., 2000; WIĘDTOCHA et al., 2015; RASCHILAS, 2002).

Alguns estudos mostram que apesar dos avanços para um diagnóstico preciso, cerca de 30% dos pacientes com meningoencefalite causada pelo HSV têm uma análise apropriada. Por isso, seria necessário um tratamento precoce usando fármacos antivirais como aciclovir, vidarabina ou famciclovir, que beneficiam tanto pacientes infectados pelo HVS-1 quanto pelo HVS-2 (DASH et al., 2017).

O aciclovir é um medicamento antiviral utilizado como primeira escolha para o tratamento de meningoencefalite herpética. No momento em que o fármaco penetra na célula infectada pelo vírus é convertido em monofosfato de aciclovir devido à ação da timidina quinase viral. Em seguida, é convertido a difosfato pelo pela ação da guanilato-quinase. O aciclovir difosfato é novamente fosforilado, convertendo-se a trifosfato e atuando como inibidor específico da DNA-polimerase do HSV, evitando a posterior síntese de DNA viral com reduzido potencial de afetar os processos celulares normais (BICAS, 1993).

O número de fármacos aprovados para o tratamento de meningoencefalite herpética é limitado, e a disponibilidade de medicamentos no mercado é restrita (STAHL et al., 2019). O uso aciclovir por via endovenosa é o tratamento de primeira escolha, e está relacionado à maior biodisponibilidade do fármaco por esta via. Este tratamento pode reduzir significativamente a multiplicação do HSV, diminuindo a taxa de mortalidade da meningoencefalite herpética em cerca de 70% (KENNEDY, 2002). No entanto, o uso de aciclovir por via endovenosa para o tratamento de meningoencefalite herpética possui limitações em relação à eficácia. Considera-se que a mortalidade é reduzida com o uso do fármaco, porém ainda é significativa. Outro ponto é a limitação relacionada à segurança e tolerabilidade associados aos seus efeitos adversos, considerando a alta dose requerida do aciclovir no manejo da meningoencefalite herpética. A partir do exposto, torna-se interessante a compreensão dos mecanismos envolvidos nos efeitos adversos na busca por um tratamento mais eficaz aos pacientes que necessitam dessa terapia (PACHECO, 2005). De forma geral, os efeitos colaterais mais acentuados a partir da administração do aciclovir estão relacionados à insuficiência renal, considerando a eliminação predominantemente renal do fármaco, o que causa aumento na ureia nitrogenada e na creatinina do sangue. Além disso, apenas 50% dos níveis plasmáticos do fármaco após administração endovenosa são detectados no fluido cérebro espinal. Sendo assim, o estudo das formulações parenterais de aciclovir é importante, permitindo avaliar sua segurança terapêutica e subsidiar novas ideias para proposição de tratamentos alternativos ou que ofereçam mais segurança no combate de infecções virais no SNC.

1.1 Objetivo

Realização de uma revisão sistemática a fim de investigar a segurança durante o uso de aciclovir para administração parenteral através da análise em trabalhos publicados na língua inglesa e portuguesa, nos bancos de dados Pubmed, Bireme, Lilacs, Central e Science Direct.

1.2 Objetivos Específicos

- Elaborar uma revisão de literatura narrativa sobre o uso do agente antiviral aciclovir no tratamento de meningoencefalites herpéticas;
- Revisar as características físico-químicas e biofarmacêuticas do aciclovir, bem como seu mecanismo de ação e os medicamentos contendo este fármaco administrados por via parenteral registrados no Brasil;
- Discutir diferentes aspectos da administração do aciclovir por via endovenosa no tratamento de meningoencefalites herpéticas, tais como farmacocinética, farmacodinâmica, toxicidade e efeitos adversos.

2 METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido usando o método de estudo exploratório de revisão narrativa de literatura, em busca de estudos considerando a administração parenteral de aciclovir no tratamento da meningoencefalite herpética. Para isso, realizou-se pesquisas bibliográficas a partir de artigos científicos. Foram utilizados 60 artigos científicos que abordaram esta temática, nos idiomas português e inglês. Para esse levantamento de dados foram acessados os bancos de dados; *Pubmed*, *Capes*, *Science Direct*, *Lilacs*, usando as palavras-chave nos mecanismos de busca: Meningoencefalite herpética; encefalite viral; tratamento; aciclovir intravenoso. Realizou-se uma busca na página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) afim de obter informações acerca dos medicamentos disponíveis para administração parenteral do aciclovir, com registro válido no Brasil.

Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada a partir da seleção dos artigos, com uma leitura exploratória do seu conteúdo. Logo em seguida, uma leitura mais seletiva foi realizada, na qual o conteúdo foi analisado de modo crítico. Por fim, procedeu-se com a extração dos dados específicos.

Critérios de inclusão

- Artigos publicados em qualquer tempo, sem limitar ano de publicação, porém priorizando publicações mais recentes;
- Artigos contendo estudos sobre as formulações parenterais para administração do aciclovir, principalmente aqueles abordando a indicação para tratamento de meningoencefalites herpéticas. Buscou-se por informações complementares, tais como características físico-químicas e biofarmacêuticas do fármaco administrado por via parenteral, incluindo informações sobre sua farmacocinética, farmacodinâmica, toxicidade e efeitos adversos;
- Apenas artigos publicados em língua portuguesa e inglesa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão dos dados coletados para elaboração desta revisão de literatura narrativa estão descritos a seguir.

3.1 Meningoencefalite herpética

Meningoencefalite é um desenvolvimento inflamatório que acomete o SNC e atinge a medula espinhal e o parênquima cerebral, sendo produzido, muitas vezes, por organismos patogênicos. As encefalites se distinguem das meningites pela alteração funcional do SNC, como por exemplo, variações no nível de consciência, alterações cognitivas primárias como mudança de comportamento ou de personalidade, alterações na fala, movimentos e sentidos. Entretanto, apesar dessa diferenciação teórica, as manifestações clínicas podem se associar, utilizando o termo “meningoencefalite”(VANDERLINDE et al., GOUVÊA, 2012)

A meningoencefalite viral é uma patologia pouco comum, ocasionando cerca de 4 casos/ano por 100 mil habitantes no Brasil. Na Figura 1 estão apresentados os números detalhados de casos e óbitos decorrentes de meningoencefalite viral nos anos de 2010 a 2018, conforme dados do Ministério da Saúde. Acredita-se que o nível baixo de letalidade no decorrer dos anos corresponde ao agente patológico, sendo estes vírus menos agressivos que as bactérias causadoras de meningites (BRASIL, 2021).

No entanto, a meningoencefalite herpética possui um avanço rápido se obter o tratamento adequado, com um índice de morbidade e mortalidade de 50% e 70%, respectivamente (MONTANHA ETAL, 1986).

Casos confirmados, óbitos, incidência (por 100.000 habitantes) por tipo de meningite viral. Brasil, 2010 a 2018



Figura 1. Casos confirmados e óbitos por meningite viral no Brasil entre 2010 e 2018.

Fonte: Adaptado de Brasil (2018)

3.2 Vírus

Os vírus são os agentes etiológicos mais comuns nas meningoencefalites, podendo acometer o SNC por intermédio da via respiratória, via oral, sexual, picadas de insetos, entre outros. Dentre os principais agentes infecciosos estão HVS1, HVS2, enterovírus, HHV-6, CMV e VZV (PARIKH et al., 2012; MENDOZA et al., 2007). A trajetória do agente viral para infectar o SNC é importante para o prognóstico, assim como a identificação do agente etiológico e sua sensibilidade ao aciclovir. Como um exemplo, observa-se a infecção pelo HSV no SNC, mais comumente causada pelo HSV-1 do que o HSV-2 (BAMBERGER, 2010). Na Figura 2, visualiza-se primeiramente a infecção pelos vírus HSV1, VZV e PRV em neurônios sensoriais de gânglios do sistema nervoso periférico (SNP). A seguir, demonstra-se a infecção pelo rabdovírus (RABV) e poliovírus em neurônios motores da medula espinhal e junções neuromusculares. E por fim, ilustra-se vírus que podem infectar neurônios receptores a partir do epitélio nasal.

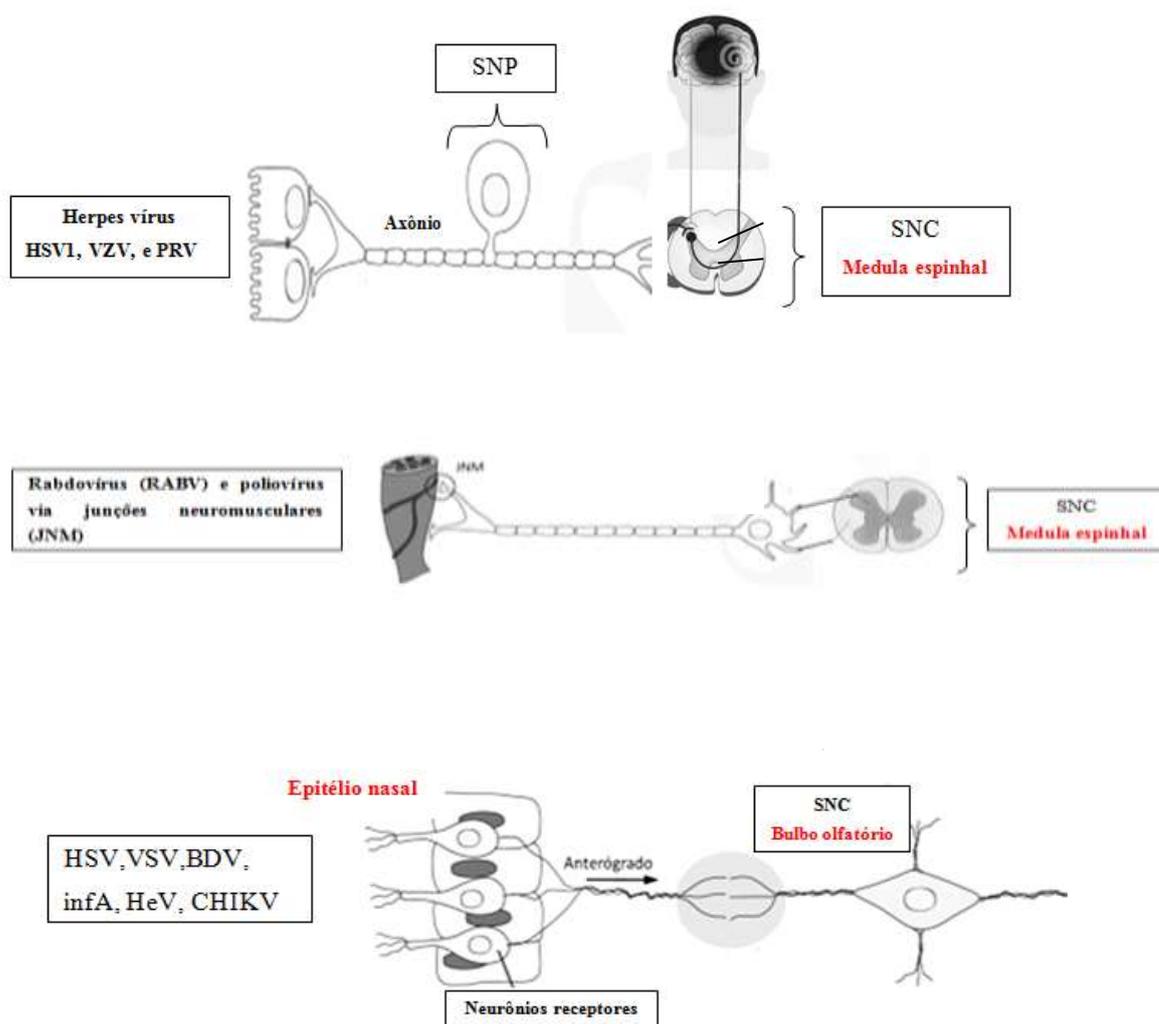


Figura 2. Possíveis rotas de entrada do agente viral no SNC.

Fonte: Adaptado de Koyuncu et al. (2013).

3.2.1 Família *Herpesviridae*

A família *Herpesviridae* compreende vírus de DNA dupla fita e envelopados, que infectam vertebrados. Ela se divide em três subfamílias: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* e *Gammaherpesvirinae*. Estas se diferem entre si pelas sequências nucleotídicas e pelo tipo de hospedeiro. A subfamília *Alphaherpesvirinae* contém os vírus HSV-1 ou HHV-1 e HSV-2 ou HHV-2 e VZV ou HHV-3. A subfamília *Betaherpesvirinae* contém CMV ou HHV-5, herpes vírus humano tipo 6 (HHV-6) e o herpes vírus humano 7 (HHV-7). A subfamília *Gammaherpesvirinae* contém o herpes

vírus humano 8 (HHV-8) e o vírus Epstein-barr (EBV ou HHV-4) (ROIZMAN et al., 1981; GILDEN et al., 2007).

Vírus do herpes simples1 e 2

Os vírus HSV-1 e HSV-2 pertencem a família *Herpesviridae*, subfamília *Alfaherpesvirinae*, gênero *Simplexvirus*, espécies 1 e 2. O HSV-1 destaca-se pela capacidade de infecção latente do SNC e seu ciclo de replicação (ROIZMAN et al., 1981; ARAÚJO, 2010). O HSV-1 é responsável por 90% dos casos de encefalite herpética em adultos e crianças com idade superior a 2 anos, enquanto o HSV-2 é o tipo que mais comumente infecta neonatos (LAMEGO et al., 1993). O HSV-2 é também caracterizado por atingir uma ampla região do SNC (ROIZMAN et al., 2007).

Segundo Silva (2013), não se sabe exatamente a patogênese da meningoencefalite viral, porém presume-se que na maioria dos casos acontece reativação da infecção latente pelo HSV-1 no gânglio trigeminal, atingindo o SNC, passando a acometer principalmente o córtex frontal e temporal. Diferentemente, o HSV-2 possui capacidade de manter latência no gânglio sensitivo sacral. Em alguns casos, a encefalite herpética não possui necessariamente manifestações clínicas (período de infecção latente), porém se não tratada pode se tornar extremamente grave (ARAÚJO, 2010).

Enterovírus

Pertencente a da família *Picornaviridae*, os enterovírus representam de 85% a 95% das meningites virais aguda no mundo, atingindo principalmente crianças (MENDOZA et al., 2007). Esses agentes patogênicos, ubiqüitários, têm como seu hospedeiro apenas o ser humano (MODLIN et al., 1991).

Na maioria dos casos, as infecções por enterovírus não evoluem para doenças neurológicas graves, progredindo para cura sem consequências significativas. Entretanto, seus sintomas não permitem a distinção clínica de outras causas de meningoencefalite aguda, sendo necessários métodos complementares de diagnóstico para determinar a sua etiologia (VIRELLA et al., 1994).

Herpesvírus humano 6

Em 1986, Salahudin, Dharam Ablashi e Robert Gallom isolaram o HHV-6 pela primeira vez em amostras de pacientes com doenças linfoproliferativas e pacientes

com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (FREITAS et al., 2003). Este vírus é pertencente à família *Herpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae* e gênero *Roseolovirus*, que por sua vez divide-se em dois subtipos bem semelhantes, HHV-6A e HHV-6B (COSTA, 2015).

Esses vírus possuem uma molécula de DNA linear e fita dupla. Seu processo se inicia no momento em que o vírus se infiltra na superfície celular através da interação com o receptor CD46, presente na membrana de células nucleadas. Em sequência, ocorre a ligação ao receptor e fusão do envelope viral, transportando o nucleocapsídeo para os poros nucleares, no qual o DNA viral é finalmente liberado (DE BOLLE et al., 2005).

Alguns estudos mostram que o HHV-6 infecta preferencialmente linfócitos T CD4⁺, sendo mais frequente na infância. Após o primeiro contato com o vírus, ele permanece latente nas glândulas salivares, células do sistema imunológico e tecido cerebral. Deste modo, quando o sistema imunológico fica comprometido, a partir da infecção concomitante ou por estado de estresse, a reativação do vírus é induzida, podendo levar à várias complicações, incluindo a meningoencefalite (TAVAKOLI et al., 2007; FOTHERINGHAM et al., 2007).

Seu tratamento foi sugerido após ensaios clínicos com administração de ganciclovir e foscarnet isolados, porém a duração e dosagem ideal dos fármacos ainda estão em estudo (AGUT et al., 2015).

Herpesvírus humano 7

O HHV-7 é um vírus linfotrópico da subfamília dos herpesvírus beta-herpesvírus foi isolado pela primeira vez de linfócitos T CD4⁺ permanecendo latente nas células do sangue (ZHANG et al., 2001).

Citomegalovírus

O CMV pertence à família do vírus herpes, gênero *Cytomegalovirus*. Na maioria das vezes os sintomas são brandos ou inexistentes. Mesmo assim, o vírus pode ser perigoso em pacientes com menos de seis meses ou quando há doenças oportunistas associadas, como, por exemplo, HIV (GUO et al., 2019).

Pouco tempo atrás, a meningoencefalite por CMV era considerada uma doença rara, porém houve um aumento significativo dos casos em paciente

imunocomprometidos. Sua forma de contágio ocorre pelo contato com saliva, secreções, sangue e leite materno. É necessário um diagnóstico sorológico IgM ou a realização de PCR de amostras do LCR para confirmação (SCHELD et al., 2004).

Os fármacos que se mostraram mais eficazes para o tratamento são ganciclovir, foscarnet, cidofovir e, mais recentemente, o valganciclovir. O tratamento farmacológico mais utilizado na encefalite por CMV é realizado usando ganciclovir no seguinte esquema posológico: 5 mg/kg 12/12 h por 14 dias (BOIVIN et al., 2005).

Varicela zoster

VZV é classificado como um DNA-vírus pertencente à família *Herpetoviridae*, do gênero *Varicellovirus* (Brasil, 2017). Quando o indivíduo se infecta a partir do contato direto com o VZV, ele fica incubado de forma latente nos gânglios sensitivos dorsais. Caso ele seja reativado, pode provocar infecções no SNC, como a encefalite (PORTELLA et al., 2013).

As encefalites causadas pelo VZV em geral acometem idosos acima de 60 anos com o quadro de vasculopatia. Seu tratamento para meningoencefalite consiste em doses elevadas de aciclovir intravenoso (500 mg/m² ou 10 mg/kg 8/8 h) por um mínimo de 14 dias, se necessário com uso complementar de corticoides (KNEEN et al., 2012).

3.3 Diagnóstico

O diagnóstico clínico inicial ou precoce da meningoencefalite herpética é difícil, pois os sintomas se assemelham aos de encefalites bacterianas. Inicialmente ele é baseado na avaliação clínica, como o estado febril associada à cefaleia, fotofobia, rigidez na nuca, alteração sensorial, náuseas e vômitos. Em seguida, são realizados exames complementares a fim de um diagnóstico mais preciso com a punção lombar e realização de hemograma (STEINER et al., 2010; RICE, 2013).

Durante muito tempo, a realização do diagnóstico de infecções do SNC foi realizada por biópsia do cérebro. Entretanto, alguns estudos mostram que essa identificação pode ser realizada por meio de técnicas de biologia molecular como o PCR, que tem como base a multiplicação da fita de DNA, sendo altamente sensível e específica (COHEN et al, 2005).

Alguns vírus como HHV-1, HHV-2, VZV e CMV podem ser identificados a partir do isolamento viral a partir do LCR, coletado pela punção lombar, como ilustrado na Figura 3. Essa análise mostra alterações como pleocitose com linfocitose (aumento de leucócitos e linfócitos), presença de eritrócitos e proteinorraquia (aumento de proteínas no LCR). Entretanto, o LCR possui anticorpos neutralizantes que podem reduzir a carga viral, fazendo com que essa técnica seja imprecisa (ROIZMAN et al., 2007). Por isso, muitos métodos ainda são estudados para facilitar a detecção destes vírus, e muitos deles vêm sendo cada vez mais utilizados, incluindo técnicas de hibridização, como PCR e qPCR (CALVARIO et al., 2002; GAETA et al., 2009).

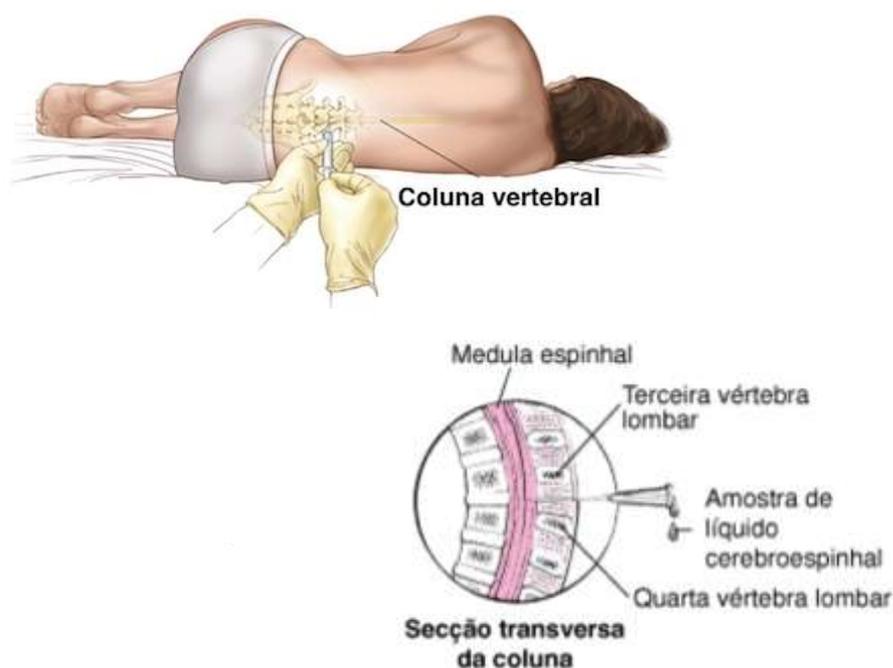


Figura 3. Punção lombar usando agulha em paciente deitado para coleta do LCR na medula espinhal.

Fonte: Manual Merck de Diagnóstico e Terapia. Modificado; Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/exames-e-procedimentos-neuro-espinhal>

3.4 Tratamento

O tratamento inicial para meningoencefalite herpética consiste no suporte clínico juntamente com a administração de fármaco antiviral, sendo o aciclovir indicado para iniciar o tratamento (SILVA, 2013). Sabe-se, porém, que os primeiros sintomas da patologia normalmente não se correlacionam com a causa exata dos casos. Por isso, é necessária a realização de exames confirmatórios que permitirão o tratamento específico, sendo voltado ao agente etiológico suspeito ou identificado, como demonstrado na Tabela 1 (BALFOUR, 1999).

Alguns estudos mostram que o aciclovir, quando administrado no início do tratamento, minimiza os riscos de mortalidade e a morbidade nos pacientes tratados. Além disso, o seu diagnóstico precoce ocasiona em um melhor prognóstico para o paciente. (WHITLEY et al., 2002)

Com isso, o tratamento deve ser iniciado com aciclovir intravenoso assim que houver suspeita clínica da doença, com doses de 10 mg/kg de 8 em 8 horas durante 14 dias para adultos e 60 mg/kg/dia em neonatos. A via endovenosa é a mais indicada para o tratamento, sendo que para pacientes imunossuprimidos a duração do tratamento pode ser 21 dias. Além disso, os ajustes da dose podem ser feitos baseados na função renal do paciente, visto que o aciclovir possui uma capacidade de nefropatia devido à cristalização nos túbulos renais, o que é relacionado a altas concentrações do fármaco no filtrado tubular, com formação de cristais de aciclovir e sua precipitação (DE MIRANDA et al., 1979; LASKIN et al., 1982; BALFOUR, 1999).

Tabela 1. Tratamento específico para cada tipo de meningoencefalite viral.

Patógeno	Tratamento	Duração (dias)
HSV-1/HSV-2	Aciclovir 10 mg/kg de 8/8h	14 – 21
VZV	Aciclovir 10-15mg/kg de 8/8h + Corticoides	10 – 14
CMV	Ganciclovir	-
HHV-6	Ganciclovir + Foscarnet	-

3.5 Aciclovir

O Aciclovir foi desenvolvido em 1974 através da fundação de pesquisa americana Burroughs Wellcome Fund como a primeira droga produzida especificamente para inibir a replicação viral (Figura 4) (ELION, 1986).

O aciclovir se apresenta na forma de um pó cristalino branco ou cristais incolores, sendo normalmente inodoro (ANVISA, 2019). Sua molécula é hidrofílica, constituída por dois grupos ionizáveis, com constante de dissociação ácida (pK_a) em torno de 2,3 e 9,3 (HUIDOBRO et al., 2005). A absorção oral do aciclovir é muito baixa por via oral (biodisponibilidade variando de 10 a 30%), o que está relacionado ao próprio fármaco e não às características de liberação das formulações. A classificação do aciclovir como fármaco da classe III (altamente solúvel e pouco permeável) foi sugerida de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Os dados de permeabilidade em linhagens celulares de adenocarcinoma de cólon humano (Caco-2) e valores de coeficiente de partição n-octanol/água ($\log K_{ow}$ a 22 °C é -1.56) evidenciam que a baixa permeabilidade do aciclovir é a etapa limitante em seu processo de absorção (ARNAL et al., 2008; ASSIS et al., 2021).

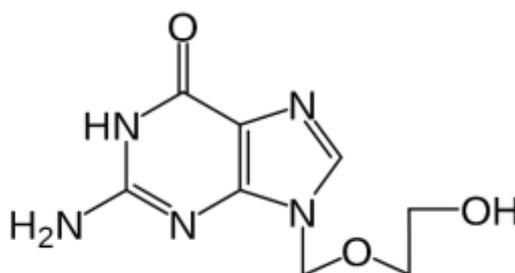


Figura 4. Estrutura química do aciclovir

O aciclovir é um análogo estrutural de um nucleosídeo, apresentando o melhor índice terapêutico de sua classe, e sendo indicado para tratar infecções ocasionadas pelo vírus do HSV e VZV (GUIMARÃES et al., 2006). Porém, para sua ativação, o fármaco deve ser ativado pela célula hospedeira a partir da sua fosforilação sequencial, transformando-se em trifosfato de aciclovir (ACV-TP). Essa ativação é realizada por duas enzimas, a timidina quinase viral, convertendo o aciclovir na sua forma monofosfato. Depois, o aciclovir é convertido pela timidina quinase celular para sua forma difosfato e posteriormente trifosfato. Esta última é a sua forma ativa, no qual

assemelha ao nucleotídeo guanósina, sendo reconhecida pela DNA-polimerase viral, o que leva à inativação da replicação do DNA viral, como mostrado na figura 5 (RANG, 2001; DECLERCK et al., 1980).

A forma ativa do aciclovir (trifosfato de aciclovir) pode atuar de duas formas, pelo bloqueio do sítio ativo da DNA polimerase e pela incorporação do trifosfato de aciclovir ao DNA viral. A forma trifosfato compete com a guanósina trifostato, interrompendo o crescimento da cadeia de DNA viral. Tal fato ocorre porque a molécula não possui o grupo 3'-OH livre para a alongação da cadeia, fazendo com que o vírus seja destruído (BICAS et al; 1993).

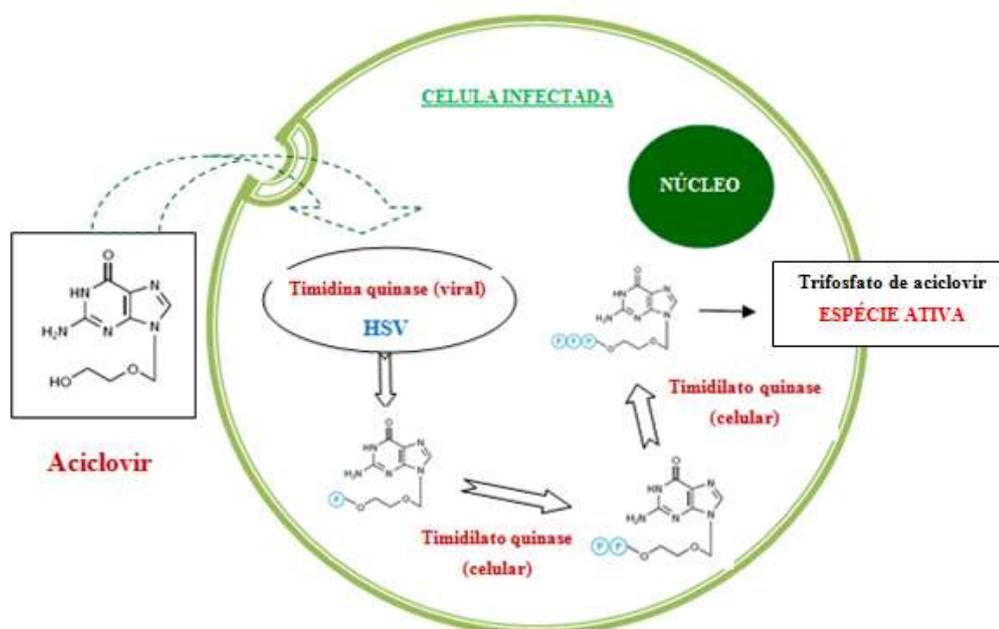


Figura 5. Mecanismo de ação do aciclovir, adaptado de Rang (2001).

Estas características relacionadas ao mecanismo de ação do aciclovir, que mimetiza o nucleotídeo guanósina, asseguram uma boa tolerância do fármaco, tendo assim, uma baixa toxicidade às células normais. Sua indicação varia para diferentes patologias, como o HSV-1 e HSV-2, e o VZV. Já para o CMV e EBV, o tratamento com aciclovir não apresentou muitos benefícios, pois não possuem um número considerável de enzimas timidina quinase para interagir com o vírus (BALFOUR et al, 2005).

O aciclovir apresenta-se em diferentes formas farmacêuticas, dentre elas estão os comprimidos de 200 mg e 400 mg, com biodisponibilidade baixa, entre 10 a 20%.

O creme de uso tópico na concentração de 50 mg/g, pó liofilizado estéril para solução injetável (250 mg/10 mL) e pomada oftalmológica 30mg/g (ZOVIRAX, 2014).

O medicamento na forma de pó liofilizado é reconstituído antes do uso, usando 10 mL de água para injeção ou infusão intravenosa de cloreto de sódio (0,9% p/v). É indicado no tratamento da meningoencefalite causada por HSV e VZV. A infusão endovenosa estéril, preparada a partir do pó liofilizado estéril do fármaco, que não contém outros excipientes. Após reconstituição, é obtida uma solução límpida de aciclovir (25 mg/mL), sem precipitados e turvações. Depois, esta preparação é diluída em volume apropriado de solução de infusão, sendo administrada com uso de uma bomba de infusão controlada. Para adultos, tipicamente usa-se 100 mL de fluido. Após o preparo, o medicamento deve ser usado em até 12 horas, mantido a temperatura ambiente (15-25 °C), não devendo ser refrigerado. Enquanto a formulação injetável é formulada com o sal sódico do aciclovir, os produtos tópicos e de uso oral utilizam o aciclovir na forma de base livre. O sal sódico do fármaco é usado devido à sua maior solubilidade em água, mas mesmo assim precauções devem ser tomadas para evitar a presença de cristais durante a administração.

Alguns efeitos adversos são relacionados ao aciclovir intravenoso incluem náuseas, cefaleia, irritabilidade, confusão mental. A nefrotoxicidade é considerada o efeito mais relevante, podendo agravar o quadro clínico do paciente (JOHNSON et al., 1994). A nefrotoxicidade é transitória e associa-se a precipitação de cristais de aciclovir nos túbulos renais, sendo sua ocorrência mais comum quando altas doses do fármaco são administradas rapidamente por via intravenosa, por exemplo, por injeções. Assim, a administração por infusão intravenosa lenta, reduz a incidência da nefrotoxicidade. Reação locais no sítio de infusão também são reportadas, e estão associadas ao pH alto da infusão (aproximadamente 11,0). A neurotoxicidade é observada em paciente com disfunções renais, sendo relacionada ao acúmulo de um metabólito do aciclovir no SNC (ASSIS et al., 2021). Os medicamentos disponíveis no Brasil, com registro ativo no Brasil, estão apresentados na Tabela 2.

Observa-se que entre os produtos disponíveis atualmente no mercado brasileiro, além do medicamento referência, há 3 registros de medicamentos genéricos e 3 registros de medicamentos similares. Tal fato evidencia considerável disponibilidade de medicamentos registrados, o que é um aspecto positivo para suprir a demanda interna do País por este medicamento.

Tabela 2 - Medicamentos disponíveis no Brasil contendo aciclovir, sal sódico, na forma de pó liofilizado estéril para solução injetável (250 mg/10 mL)

Produto	Tipo	Nome da empresa detentora do registro - CNPJ	Vencimento do registro
Aciclovir	Genérico	Laboratório Teuto Brasileiro S/A - 17.159.229/0001-76	12/2029
Aciclovir	Genérico	União Química Farmacêutica Nacional S/A - 60.665.981/0001-18	03/2028
Ezopen	Similar	Laboratório Teuto Brasileiro S/A - 17.159.229/0001-76	03/2026
Uni-Vir	Similar	União Química Farmacêutica Nacional S/A - 60.665.981/0001-18	01/2026
Zynvir	Similar	Novafarma Indústria Farmacêutica Ltda - 06.629.745/0001-09	10/2028
Aciclovir	Genérico	Eurofarma Laboratórios S.A. - 61.190.096/0001-92	08/2027
Zovirax	Referência	Glaxosmithkline - 33.247.743/0001-10	02/2028

Farmacocinética

A farmacocinética descreve a disposição do fármaco no organismo, compreendendo as etapas de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. Os dados farmacocinéticos aqui apresentados foram reportados da revisão publicada por Assis e colaboradores (2021). As concentrações médias plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) em adultos saudáveis após infusão por uma hora, recebendo 2,5 e 15 mg/kg por dose, variaram de 4.5 ± 0.3 a 22.7 ± 10.4 $\mu\text{g/mL}$.

O fármaco apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas, variando de 9 a 33%. Em crianças com mais de 1 ano de idade, os níveis plasmáticos não se distinguem significativamente em comparação a adultos. Em recém-nascidos (0-3 meses de vida), tratados com doses de 10 mg/kg, a infusão administrada por um período de uma hora, em intervalos de oito horas, determinou $C_{m\acute{a}x}$ de 13,8 $\mu\text{g/mL}$ e a $C_{m\acute{i}n}$ de 2,3 $\mu\text{g/mL}$.

A distribuição ocorre posteriormente a absorção, com distribuição do aciclovir para os líquidos intersticial e celular. Os dados farmacocinéticos após administração intravenosa se ajustem a um modelo bicompartimental. No fluido cerebrospinal, os

níveis de aciclovir são aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. Os níveis do fármaco no fluido cerebrospinal são de aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes.

A eliminação do aciclovir ocorre predominantemente pelos rins, na forma inalterada, uma vez que se trata de uma molécula hidrofílica, sendo a depuração renal mais elevado que a da creatinina. É eliminado principalmente por filtração glomerular com uma pequena adição de secreção tubular. A 9-carboximetoximetilguanina é o único metabólito significativo do aciclovir, responsável por 10-15% da dose excretada na urina. O tempo de meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3 h.

Produção industrial: Esterilização e liofilização

Considerando a apresentação do medicamento como uma preparação estéril, que contém somente o pó liofilizado sem outros excipientes, pode-se inferir que este processo produtivo se dá a partir de uma suspensão de aciclovir (base), que é por sua vez acrescida de hidróxido de sódio (alcalinizante). O agente alcalinizante em contato com a suspensão do aciclovir irá promover sua dissolução completa, após agitação em tanques fechados, resultando em solução altamente alcalina (pH em torno de 11,0). A solução límpida e transparente é filtrada sob vácuo, usando filtros esterilizantes (aproximadamente 0,2 μm), para a embalagem primária (frasco de vidro transparente, com tampa de borracha, do tipo *stopper*). O frasco não será totalmente vedado com a tampa (*half-seal*), pois será submetido a um processo de liofilização, para secagem, com formação do aciclovir na forma de sal sódico. Após a secagem completa, a embalagem primária será totalmente fechada, assegurando uma vedação completa para proteção do produto (BAISHYA; MARIHAL; ZIBIN, 2015).

A liofilização é uma técnica de secagem, baseada inicialmente no congelamento do produto a ser seco muito utilizada em produtos farmacêuticos estéreis, tal como o aciclovir para uso parenteral (HUA et al., 2010). Essa técnica consiste no fenômeno de sublimação, na qual o material é resfriado e solidificado (congelamento), sendo submetido a baixa pressão, onde a passagem da água do estado sólido passa diretamente para o estado gasoso, sem passar pelo estado líquido. Assim, realiza-se após o congelamento, uma etapa de secagem primária, na qual as moléculas com grupos polares podem conter água adsorvida, e esta água permanece no material mesmo após a secagem primária, na superfície da estrutura porosa existente, sendo

necessária uma segunda etapa de secagem (secagem secundária). Quando ocorre a sublimação, após a etapa primária, há uma redução na temperatura do material congelado devido à consumação significativa do calor latente.

Devido a isso, é preciso ofertar mais calor ao material caso ocorra a secagem secundária, podendo ser por condução, convecção ou radiação. Na dessorção, segunda etapa da secagem, é requerida maior temperatura e quantidade suficiente de calor para a remoção da água adsorvida. Nessa etapa a temperatura é mais alta, de modo que a água não congelada e ligada, possa absorver o calor e se tornar água livre (dessorvida). Assim será mais facilmente seja sublimada, havendo nesta etapa uma eliminação praticamente completa da água do material, tornando-se praticamente anidro (ORDÓÑEZ, 2005; HUA, LIU & ZHANG, 2010).

Equipamentos liofilizadores constituem-se de quatro partes: uma câmara de secagem, um condensador, uma bomba de vácuo e um compressor. A câmara de secagem é a parte do equipamento destinada a receber o material a ser seco, ela é construída para suportar as pressões e temperaturas do processo. Esta câmara de secagem está ligada diretamente ao condensador e à bomba de vácuo, possibilitando a redução da pressão e coleta da água sublimada durante o processo (SADIKOGLU, OZDEMIR&SEKER, 2006).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As estratégias terapêuticas para o tratamento de meningoencefalite herpética são limitadas, sendo que o tratamento de escolha é o aciclovir por infusão endovenosa. Esta preparação deve ser administrada o quanto antes para não haver agravamento do caso. Sua administração é feita em uma dosagem alta, de 10mg/kg, de 8 em 8 horas, pelo período de 14 a 21 dias. Apesar de ser o medicamento de primeira escolha, o aciclovir para administração parenteral apresenta efeitos adversos. Dentre eles, há risco de nefrotoxicidade, ocorrendo um aumento significativo dos níveis séricos de creatinina. Esta condição ocorre devido a administração de altas doses do aciclovir, que precipita no filtrado glomerular, com precipitação do fármaco e conseqüentemente formação de cristais. Isto pode levar à alterações renais transitórias, mas significativas, reduzindo a função renal.

A utilização do fármaco por via oral para tratar encefalites virais não é recomendável, devido a absorção muito baixa do aciclovir (biodisponibilidade variando de 10 a 30%), por ser uma molécula de caráter hidrofílico. Dessa forma, esta revisão fez uma abordagem sobre as limitações das opções terapêuticas para tratamento de meningoencefalite herpética. Além disso, o aciclovir endovenoso possui o potencial de redução da mortalidade da doença em torno de 70%, sendo necessário uma avaliação de novas formulações com maior eficácia e maior segurança no tratamento de encefalites virais.

Por isso, é importante o desenvolvimento de novas formulações por vias menos invasivas, tal como as vias oral e nasal, que promovam maior absorção do aciclovir ou fármacos análogos (por exemplo, o valaciclovir), ou vetorização do fármaco para o sistema nervoso central. Deste modo, novas estratégias terapêuticas para tratamento das meningoencefalites herpéticas poderão ser desenvolvidas.

REFERÊNCIAS

- AGUT, H.; BONNAFOUS, P.; GAUTHERET-DEJEAN, A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 2, p. 313-335, 2015.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, v. 1. 6ª ed. Brasília, 2019.
- ARAÚJO, A. Q. C. **Aspectos clínicos das encefalites e meningites virais**. São Paulo: EdUSP, 1996.
- ARNAL, J. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Aciclovir. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 12, p. 5061-5073, 2008.
- ASSIS, M. S. G. et al. Novel insights to enhance therapeutics with acyclovir in the management of herpes simplex encephalitis. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, n. 4, p. 1557-1571, 2021.
- BALFOUR J. R., HENRY, H. Antiviral drugs. **New England Journal of Medicine**, v. 340, n. 16, p. 1255-1268, 1999.
- BALFOUR J. R. et al. A prospective clinical study of Epstein- Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. **Journal of Infectious Diseases**, v. 192, n. 9, p. 1505-1512, 2005.
- BAMBERGER, D. M. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. **American Family Physician**, v. 82, n. 12, p. 1491-1498, 2010.
- BAISHYA, H.; MARIHAI, S.; ZIBIN, Z. Prevention of crystal formation during formulation of acyclovir powder for solution for infusion. **Journal of Pharmaceutics & Pharmacology**, v. 3, n. 2, p. 1-4, 2015.
- BICAS, H. E. A.; BRIK, D. Antivirais. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 56, n. 6, p. 302-307, 1993.
- BOIVIN, G. et al. Clinical impact of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections in solid organ transplant patients. **Transplant Infectious Disease**, v. 7, n. 3-4, p. 166-170, 2005.
- BRASIL. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória, do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Meningites virais. **Revista Saúde Pública**, v. 40, n. 1, p. 65-70, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde, Volume Único. Coordenação geral de desenvolvimento da epidemiologia em serviços. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2017. p153

BRASIL. Ministério da Saúde. Casos confirmados, óbitos, incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%) por tipo de meningite. Brasil, 2010 a 2018. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/25/tabela-dados-2010-2018-site.pdf>. Acesso em 25 de março de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. MENINGITES VIRAIS. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/meningites>. Acesso em: 13 nov. 2020.

CALVARIO, A. et al. Herpes Consensus PCR test: a useful diagnostic approach to the screening of viral diseases of the central nervous system. **Journal of Clinical Virology**, v. 25, p. 71-78, 2002.

COHEN, A. et al. KAPOSI'S Sarcoma-associated Herpesvirus: Clinical, diagnostic, and epidemiological aspects. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 42, n. 2, p. 101-153, 2005.

COSTA L. J. Viroses multissistêmicas – Herpesvirus humano 6 e 7. In: SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Virologia Humana**, 3 ed., p. 385- 395, 2015.

DASH, S. K. Herpes meningoencephalitis: Causes, diagnosis, and treatment. **Meningoencephalitis: Disease which requires optimal approach in emergency manner**. London, UK: IntechOpen, p. 49-60, 2017.

DE BOLLE, L.; NAESENS, L.; DE CLERCQ, E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. **Clinical microbiology reviews**, v. 18, n. 1, p. 217-245, 2005.

DE CLERCQ, E. et al. Comparative efficacy of antiherpes drugs against different strains of herpes simplex virus. **Journal of Infectious Diseases**, v. 141, n. 5, p. 563-574, 1980.

DE MIRANDA, P. et al. Acyclovir kinetics after intravenous infusion. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 6, 718-728, 1979.

DOMINGUES, R. B. et al. Diagnósticos alternativos em pacientes com suspeita de encefalite por Herpes simplex e negativos à reação de cadeia polimerase (PCR). **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 58, n. 4, p. 1073-80, 2000.

ELION, G. B. History, mechanism of action, spectrum and selectivity of nucleoside analogues. In: MILLS J., COREY L. **Antiviral Chemotherapy**. Elsevier; New York: 1986. p. 118–137.

FOTHERINGHAM, J. et al. Detection of active human herpesvirus-6 infection in the brain: correlation with polymerase chain reaction detection in cerebrospinal fluid. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 195, n. 3, p. 450-453, 2007.

FREITAS, R. B. et al. Evidence of active herpesvirus 6 (variant-A) infection in patients with lymphadenopathy in Belém, Pará, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 45, n. 5, p. 283-288, 2003.

- GAETA, A. et al. Diagnosis of neurological herpesvirus infections: Real time PCR in cerebral spinal fluid analysis. **The New Microbiologica**, v. 32, n. 4, p. 333, 2009.
- GILDEN, D. H. et al. Herpesvirus infections of the nervous system. **Nature Clinical Practice Neurology**, London, v. 3, n. 2, p. 82-93, 2007.
- GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, P. S. **Manual de Farmacologia e Farmacoterapia: Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas**. 5ª ed. Porto Editora, 2006.
- GUO, Y.; JIANG, L. Cytomegalovirus encephalitis in immunocompetent infants: A 15-year retrospective study at a single center. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 82, p. 106-110, 2019.
- HUIDOBRO, A. L.; RUPEREZ, F. J.; BARBAS, C. LC methods for acyclovir and related impurities determination. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 37, n. 4, p. 687-694, 2005.
- JOHNSON, G. L. et al. Acute renal failure and neurotoxicity following oral acyclovir. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 28, n. 4, p. 460-463, 1994.
- KING, D. H. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 18, n. 1, p. 176-179, 1988.
- KENNEDY, P. G. E.; CHAUDHURI, A. Herpes simplex encephalitis. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 73, n. 3, p. 237-238, 2002.
- KNEEN, R. et al. Management of suspected viral encephalitis in children - Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. **Journal of Infection**, v. 64, n. 5, p. 449-477, 2012.
- KOYUNCU, O. O., I. B. HOGUE, L. W. ENQUIST. Virus infections in the nervous system. **Cell Host Microbe**, v.13, n.4, p.379-93, 2013.
- LAMEGO, I. et al. Encefalite neo-natal pelo vírus do Herpes simplex: diagnóstico imuno-histoquímico de um caso. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 51, n. 3, p. 377-381, 1993.
- LASKIN, O. L. et al. Pharmacokinetics and tolerance of acyclovir, a new anti-herpesvirus agent, in humans. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 21, n. 3, p. 393-8, 1982.
- MENDOZA, L. P. et al. Viral infections of the central nervous system in Brazil. **Journal of Infection**, v. 54, n. 6, p. 589-596, 2007.
- MODLIN, J. F. et al. Focal encephalitis with enterovirus infections. **Pediatrics**, v. 88, n. 4, p. 841-845, 1991.

MONTANHA, E. V.; CORAL, L. C. Meningoencefalite a vírus e síndrome de Klüver-Bucy: relato de dois casos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 44, n. 4, p. 373-382, 1986.

PACHECO, L. R. et al. Insuficiência renal aguda associada ao uso de aciclovir endovenoso. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 5, p. 275-278, 2005.

PARIKH, V.; TUCCI, V.; GALWANKAR, S. Infections of the nervous system. **International Journal of Critical Illness and Injury Science**, v. 2, n. 2, p. 82, 2012.

PORTELLA, A. V. T.; SOUZA, L. C. B.; GOMES, J. M. A. Herpes-zóster e neuralgia pós-herpética. **Revista Dor**, v. 14, n. 3, p. 210-215, 2013.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4ª ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2001.

RASCHILAS, Franck et al. Outcome of and prognostic factors for herpes simplex encephalitis in adult patients: results of a multicenter study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 3, p. 254-260, 2002.

RICE, P. Viral meningitis and encephalitis. **Medicine**, n. 41, n. 12, p. 678-682, 2013.

ROIZMAN, B. et al. Herpesviridae. Definition, provisional nomenclature, and taxonomy. The Herpesvirus Study Group, the International Committee on Taxonomy of Viruses. **Intervirology**, v. 16, n. 4, p. 201-217, 1981.

ROIZMAN B., KNIPE D. M.; WHITLEY R. J. 2007. Herpes simplex viruses, p.2501-2601. In: KNIPE D.M.; HOWLEY P. M., **Fields virology**. 5ª ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.

SCHELD, M. I. W.; WHITLEY, R. J.; MARRA, C. M. (Ed.). **Infections of the central nervous system**. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2014. 907 p.

SILVA, M. T. T. Viral encephalitis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v.71, n. 9-B, p. 703-709, 2013.

STAHL, J. P.; MAILLES, A. Herpes simplex virus encephalitis update. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 32, n. 3, p. 239-243, 2019.

STEINER, I. et al. Viral meningoencephalitis: A review of diagnostic methods and guidelines for management. **European Journal of Neurology**, v. 17, n. 8, p. 999-e57, 2010.

TAVAKOLI, N. P. et al. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 12, p. 3972-3978, 2007.

TUNKEL, A. R. et al. The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, p. 303-327, 2008.

VIRELLA, D.; FERREIRA, J. P.; SIMÕES, F. M. Acute meningoencephalitis caused by non-poliomyelitic enterovirus. **Acta Medica Portuguesa**, v. 7, n. 1, p. 43-5, 1994.

WHITLEY, R. J.; GNANN, J. W. Viral encephalitis: Familiar infections and emerging pathogens. **The Lancet**, v. 359, n. 9305, p. 507-513, 2002.

WIĘDŁOCHA, M.; MARCINOWICZ, P.; STAŃCZYKIEWICZ, B. Psychiatric aspects of herpes simplex encephalitis, tick-borne encephalitis and herpes zoster encephalitis among immunocompetent patients. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 24, n. 2, p. 361-371, 2015.

ZHANG, Y. et al. Productive infection of primary macrophages with human herpesvirus 7. **Journal of Virology**, v. 75, n. 21, p. 10511-10514, 2001.

ZOVIRAX: aciclovir intravenoso. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. [2014]. Bula de remédio.