



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



Betânia Paula Fernandes

**REVISÃO NARRATIVA SOBRE MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS NO TRATAMENTO DE  
MENINGOENCEFALITES AGUDAS CAUSADAS PELOS HERPESVÍRUS E VÍRUS  
VARICELA-ZÓSTER**

OURO PRETO  
2024

BETÂNIA PAULA FERNANDES

**REVISÃO NARRATIVA SOBRE MEDICAMENTOS ANTIVIRAIS NO TRATAMENTO DE  
MENINGOENCEFALITES AGUDAS CAUSADAS PELOS HERPESVÍRUS E VÍRUS  
VARICELA-ZÓSTER**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal de Ouro Preto, pela disciplina Trabalho de Conclusão de Curso - (FAR007), como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela

OURO PRETO

2024



## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

F363r Fernandes, Betania Paula.

Revisão narrativa sobre medicamentos antivirais no tratamento de meningoencefalites agudas causadas pelos herpesvírus e vírus varicela-zóster. [manuscrito] / Betania Paula Fernandes. - 2024.

39 f.: il.: color., tab..

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Antivirais. 2. Vírus - Tratamento. 3. Infecções por herpesvírus. 4. Infecção pelo Vírus da Varicela-Zoster. 5. Encefalite. I. Ruela, André Luís Morais. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.014

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



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Betânia Paula Fernandes**

**Revisão narrativa sobre medicamentos antivirais no tratamento de meningoencefalites agudas causadas pelos herpesvírus e vírus varicela-zóster**

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 29 de fevereiro de 2024

### Membros da banca

Prof Dr André Luís Morais Ruela - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto  
Profa Dra Nancy Scardua Binda - Universidade Federal de Ouro Preto  
MsC Wandilécia Rodrigues Ferreira - 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 03/04/2024



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Morais Ruela, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 04/09/2024, às 10:36, 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](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0772067** e o código CRC **61A4AF7D**.

## AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho com profunda gratidão e reconhecimento primeiramente a Deus, cuja orientação e força foram fundamentais em todos os momentos desta jornada acadêmica.

À minha amada mãe, Elizabete, pelo sacrifício incansável e apoio incondicional ao longo desses anos.

Ao meu pai, Márcio, que mesmo não estando mais entre nós, seu amor e ensinamentos permanecem vivos em minha memória e coração.

Aos meus queridos irmãos, Betinho e William, pelo amor, apoio e proteção constantes.

Aos meus companheiros de turma, Gustavo e Suelen, pela amizade, apoio e companheirismo inestimáveis ao longo desta jornada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Luís Morais Ruela, pela orientação sábia, paciência e valiosos ensinamentos fornecidos durante todo o processo de elaboração deste trabalho.

À Escola de Farmácia e à Universidade Federal de Ouro Preto, pelo ensino de qualidade que recebi e pelas oportunidades de aprendizado.

À FAPEMIG pelo financiamento do projeto de pesquisa APQ-00172-21.

À equipe da Farmácia Santa Clara, pela oportunidade de crescimento profissional e pelos ensinamentos adquiridos.

À República Balaio das Gatas, por ser meu lar durante estes anos longe de casa, e por proporcionar amizades e momentos inesquecíveis.

E por fim, à cidade de Ouro Preto, por ser o cenário de experiências incríveis e anos memoráveis.

Esta dedicação é um reflexo da minha profunda gratidão a todos que contribuíram para a realização deste trabalho e para o meu crescimento pessoal e acadêmico. Muito obrigado a todos.

## SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS .....	6
ÍNDICE DE TABELAS .....	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	8
1 INTRODUÇÃO .....	11
2 OBJETIVOS .....	13
2.1 Objetivo geral .....	13
2.2 Objetivos específicos.....	14
3 METODOLOGIA.....	14
3.1 Seleção dos artigos e critérios de inclusão.....	14
3.2 Pesquisas complementares.....	15
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
4.1 Infecções virais agudas no sistema nervoso central .....	16
4.2 Encefalites virais.....	19
4.3 Aciclovir e valaciclovir.....	23
4.3.1 Considerações sobre farmacocinética, farmacodinâmica e mecanismo de ação..	27
4.3.2 Medicamentos disponíveis .....	30
4.4 Considerações sobre o uso do valaciclovir no manejo das encefalites virais.....	32
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS .....	37

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma da metodologia desta revisão narrativa .....	14
<b>Figura 2.</b> Punção lombar para coletar o líquido cefalorraquidiano .....	19
<b>Figura 3.</b> Diagnóstico de encefalites virais por exame de imagem.....	21
<b>Figura 4.</b> Estrutura química do aciclovir (A) e sua estrutura tridimensional (B) .....	23
<b>Figura 5.</b> Estrutura química do valaciclovir (A) e sua estrutura tridimensional (B) .....	25
<b>Figura 6.</b> Mecanismo de ação do aciclovir .....	29

## ÍNDICE DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Medicamentos antivirais usados no tratamento da encefalite viral .....	22
<b>Quadro 2.</b> Propriedades físico-químicas e biológicas do aciclovir e do valaciclovir ...	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADH – Enzima álcool desidrogenase

ALDH – Enzima aldeído desidrogenase

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EBV - Vírus Epstein–Barr

ENV - Enterovírus

FDA – *Food and Drug Administration*

Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz

HHV-6 - Herpes vírus humano tipo 6

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HSV - Vírus do herpes simples

HSV-1 - Vírus do herpes simples tipo 1

HSV-2 - Vírus do herpes simples tipo 2

LCR - Líquido cefalorraquidiano

PCR - Reação em cadeia da polimerase

RNA - Ácido Ribonucleico

SNC - Sistema nervoso central

VZV- Vírus varicela-zoster

## RESUMO

A utilização do valaciclovir via oral no tratamento de infecções virais agudas no sistema nervoso central causadas por vírus da família *Herpesviridae*, as meningoencefalites, foi brevemente discutida nesta revisão narrativa, analisando possíveis vantagens e limitações em relação ao tratamento padrão com aciclovir intravenoso. Para isso, foram realizadas considerações em relação ao aciclovir e valaciclovir quanto às propriedades físico-químicas e biológicas e medicamentos disponíveis. A pesquisa também abrangeu uma revisão dos sintomas, diagnóstico e tratamento das meningoencefalites virais em que a causa subjacente foram os vírus da família *Herpesviridae*. As bases de dados utilizadas foram PubMed e Science Direct. Os descritores utilizados incluíram palavras-chave em língua inglesa e portuguesa, tais como encefalite, aciclovir, farmacocinética, farmacodinâmica, valaciclovir e herpes. Informações adicionais foram coletadas de três livros de farmacologia e de consultas em páginas eletrônicas, incluindo a da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), FDA, entre outras, fornecendo imagens e dados complementares para esta revisão. Os resultados evidenciam que o valaciclovir está disponível somente em formulações orais, em menor número de apresentações farmacêuticas no país do que o aciclovir. Embora apresente maior biodisponibilidade oral que o aciclovir pela via de administração oral, o uso do valaciclovir no tratamento de meningoencefalites virais ainda necessita de maiores evidências quanto à segurança e eficácia. A substituição do aciclovir intravenosos pelo valaciclovir oral, embora tenha sido relatada na literatura, não é um consenso nos artigos analisados nesta pesquisa.

Palavras-chave: Valaciclovir, Infecções virais, Encefalites, Tratamento, Revisão narrativa.

## ABSTRACT

The use of oral valacyclovir in the treatment of acute viral infections in the central nervous system, including meningoencephalitis, was briefly discussed in this narrative review, analyzing potential advantages and limitations compared to standard treatment with intravenous acyclovir. For this, considerations were made regarding the physical-chemical and biological properties of acyclovir and valacyclovir and available medicines. The research also included a review of symptoms, diagnosis, and treatment of viral meningoencephalitis where the underlying cause was viruses from the *Herpesviridae* family. Articles were selected from databases, and additional searches were performed on electronic pages and books. The results indicated that valacyclovir is available only in oral formulations and in fewer pharmaceutical presentations in the country than acyclovir. Although it has greater oral bioavailability than acyclovir by the same route of administration, the use of valacyclovir to treat viral meningoencephalitis still requires further evidence regarding safety and efficacy. Although reported in the scientific literature, the substitution of intravenous acyclovir with oral valacyclovir is not a consensus in the papers analyzed in this research.

Keywords: Valacyclovir, Viral Infections, Encephalitis, Treatment, Narrative Review

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções virais são as principais causadoras das infecções agudas que acometem o sistema nervoso central (SNC). Os vírus podem causar danos diretos às células nervosas, desencadear respostas inflamatórias no SNC ou induzir respostas imunológicas que interferem no funcionamento neural. Estas infecções se manifestam a partir de quadros clínicos como encefalite, meningite e meningoencefalite, dentre outras síndromes neurológicas. A gravidade do quadro pode variar, desde casos mais leves até condições potencialmente fatais, principalmente na ausência de tratamento (SEJVAR *et al.*, 2014).

A encefalite é um estado de saúde que se caracteriza pela inflamação do parênquima cerebral, que pode ser causada por diversos fatores, incluindo infecções virais. Clinicamente, é caracterizada pelo início agudo de sintomas como dor de cabeça, febre, confusão, alterações no estado mental, convulsões e sinais de disfunção cerebral. A condição pode ser grave e potencialmente fatal, exigindo atenção médica imediata (MELHUIISH *et al.*, 2021).

Identificar o agente viral responsável pela encefalite pode ser difícil, já que cerca de 70% dos casos não têm um agente etiológico identificado, mesmo usando técnicas laboratoriais modernas. Por isso, um diagnóstico clínico e epidemiológico detalhado, incluindo o histórico de viagens recentes e o contato com animais, é fundamental para orientar a investigação e o tratamento da encefalite viral. O tratamento deve ser iniciado o mais rapidamente possível para melhora do prognóstico (SILVA, 2013).

A meningite viral é uma condição em que as meninges, membranas que revestem o cérebro e a medula espinhal, estão inflamadas devido à uma infecção viral. Nas meningoencefalites, a infecção acomete as meninges e o parênquima cerebral. Os vírus mais comuns que causam meningite viral são os enterovírus e os vírus da família *Herpesviridae*. Sintomas comuns, como febre, dor de cabeça, sensibilidade à luz e rigidez

de nuca, geralmente são tratados com cuidados de suporte, conforme a necessidade individual do paciente, e esses sintomas são causados, em parte, devido à pleocitose e aumento dos níveis de citocinas no líquido cefalorraquidiano (LCR). A gravidade dos sintomas é variável a depender do vírus específico envolvido e do estado imunológico do paciente (SWANSON *et al.*, 2015).

O diagnóstico da meningite e da encefalite é geralmente realizado por punção lombar para coleta de LCR, com subsequente análise do material. Os testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) são frequentemente utilizados para detectar patógenos virais no LCR, o que pode ajudar a identificar a causa subjacente da infecção viral (MELHUIISH *et al.*, 2021).

O tratamento mais eficaz das infecções virais, portanto, depende desta identificação da causa subjacente da condição. Porém, pode ser iniciado antes da identificação, para alcançar um melhor prognóstico. No caso da encefalite por vírus herpes simplex (HSV), o tratamento farmacológico de primeira escolha é o aciclovir intravenoso, pois representa uma terapia antiviral segura e eficaz. Outras abordagens terapêuticas podem incluir o uso de antibióticos, antifúngicos ou corticosteroides, dependendo da identificação da causa subjacente da infecção, bem como a administração de medicamentos para controlar os sintomas, como convulsões e dor (MELHUIISH *et al.*, 2021).

O aciclovir é um antiviral utilizado para tratar as infecções causadas pelos vírus HSV e herpes zoster, apresentando baixa biodisponibilidade oral (15-30%). Após absorvido, é amplamente distribuído no corpo, alcançando o SNC. Posteriormente, é excretado predominantemente na forma inalterada pelos rins. A atividade antiviral é decorrente da inibição seletiva da replicação do DNA viral. De modo geral, o aciclovir está disponível em medicamentos para administração pelas vias oral, tópica e intravenosa. Sua administração tópica é geralmente relacionada ao tratamento das manifestações mucocutâneas de infecções pelos vírus HSV e herpes zoster, resultando em maiores concentrações nos locais das lesões, com absorção sistêmica reduzida. A administração por infusão intravenosa do aciclovir é reservada para casos graves, como nas infecções no SNC e para

pacientes imunocomprometidos, que requerem maiores doses do fármaco (RAJALAKSHMI *et al.*, 2010).

O valaciclovir é um pró-fármaco do aciclovir, tendo uma biodisponibilidade oral em torno de 55%, o que é significativamente maior do que a do aciclovir. Após ser administrado oralmente, é rapidamente metabolizado em aciclovir pela ação das esterases, que são enzimas presente no fígado. É usado também para tratar infecções causadas pelo vírus HSV e herpes zoster. Está disponível em medicamentos orais do tipo comprimidos revestidos na dose de 500 mg. O valaciclovir é administrado em doses menores e menos frequentes que o aciclovir por via oral, assegurando maior conveniência de uso. Apesar das diferenças, sobretudo, na farmacocinética e na posologia, ambos antivirais são considerados equivalentes em termos de eficácia terapêutica (RAJALAKSHMI *et al.*, 2010).

O valaciclovir pode ser uma opção no tratamento de infecções virais agudas, visto contornar alguns dos problemas que o aciclovir possui, sobretudo, a baixa biodisponibilidade oral. Porém, a viabilidade do emprego desse pró-fármaco no manejo do tratamento das encefalites virais causadas por herpes vírus ainda precisa ser melhor estudada (MCLAUGHLIN. *et al.*, 2017).

Neste trabalho, apresenta-se uma revisão narrativa sobre o uso de medicamentos antivirais contendo valaciclovir, como uma abordagem no manejo de infecções virais, sobretudo, as encefalites.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Elaborar uma revisão narrativa sobre medicamentos antivirais contendo valaciclovir como uma opção terapêutica no manejo das infecções virais agudas que acometem o SNC.

## 2.2 Objetivos específicos

- Revisar os sintomas, manifestações clínicas e estratégias de diagnóstico e tratamento das meningoencefalites virais.
- Comparar as propriedades físico-químicas e biológicas do aciclovir e valaciclovir.
- Descrever as apresentações farmacêuticas de valaciclovir disponíveis no mercado brasileiro, considerando aspectos como dosagem, forma farmacêutica e intercambialidade.

## 3 METODOLOGIA

A elaboração do trabalho de revisão de literatura narrativa foi realizada a partir da pesquisa de artigos científicos nos mecanismos de busca das páginas eletrônicas da *PubMed* e *Science Direct*. A pesquisa foi realizada usando a combinação de palavras-chave, em língua inglesa e portuguesa, como encefalite, aciclovir, farmacocinética, farmacodinâmica, valaciclovir e herpes.

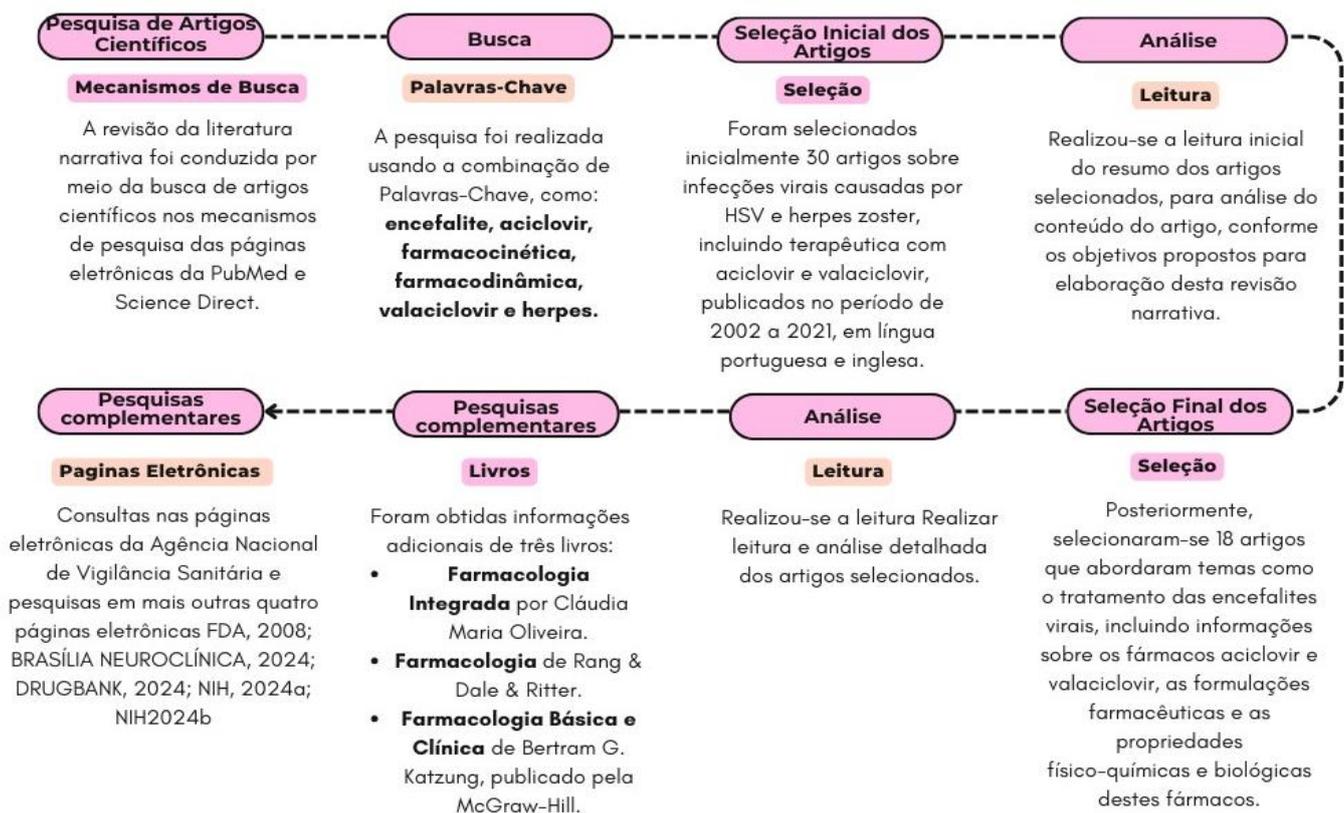
### 3.1 Seleção dos artigos e critérios de inclusão

Foram selecionados artigos publicados no período de 2002 a 2021, em língua portuguesa e inglesa, buscando informações atualizadas sobre o tema abordado. Artigos que abordavam a terapia com valaciclovir para o tratamento de outras infecções virais foram excluídos. Inicialmente, foram selecionados 30 artigos que continham informações sobre as infecções virais causadas pelo HSV e herpes zoster, incluindo a terapêutica com aciclovir e valaciclovir. Para isso, realizou-se a leitura inicial do resumo dos artigos selecionados, para análise do conteúdo do artigo, conforme os objetivos propostos para elaboração desta revisão narrativa. Posteriormente, selecionaram-se 18 artigos que abordaram sobre o tema deste trabalho, principalmente o tratamento das encefalites virais, incluindo informações sobre os fármacos aciclovir e valaciclovir, as formulações farmacêuticas e as propriedades físico-químicas e biológicas destes fármacos.

### 3.2 Pesquisas complementares

Informações adicionais foram coletadas a partir de três livros, de consultas na página eletrônica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (ANVISA, 2024a; 2024b) e pesquisas em mais outras quatro páginas eletrônicas, por trazerem imagens e informações relevantes e complementares para esta revisão (FDA, 2008; BRASÍLIA NEUROCLÍNICA, 2024; DRUGBANK, 2024; NIH, 2024a; NIH2024b). Um fluxograma está apresentado na Figura 1, descrevendo a elaboração da revisão.

**Figura 1.** Fluxograma da metodologia desta revisão narrativa.



## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este trabalho foi organizado conforme os seus objetivos específicos, como uma revisão narrativa para apresentar e discutir brevemente alguns aspectos sobre o uso clínico do valaciclovir no tratamento de infecções virais agudas, sobretudo, as meningoencefalites.

### 4.1 Infecções virais agudas no sistema nervoso central

Um vírus pode ser definido como um agente infeccioso que requer uma célula hospedeira para se replicar e reproduzir. Os vírus são entidades microscópicas, de tamanho nanométrico, compostas de material genético, DNA (Ácido desoxirribonucleico) ou RNA (Ácido Ribonucleico), encapsulado em uma estrutura proteica denominada de capsídeo. Alguns vírus também possuem um envelope externo derivado da membrana da célula hospedeira. A replicação viral ocorre somente nas células do hospedeiro durante as infecções. Com tamanhos que variam de 20 nm a cerca de 400 nm, os vírus são geralmente invisíveis à microscopia óptica, o que é um limitante para o diagnóstico de infecções por métodos diretos, sendo possível fazer uma observação da partícula viral por técnicas de microscopia eletrônica, técnicas imunológicas e de biologia molecular (KORSMN. *et al.*, 2014).

Os vírus neurotrópicos são aqueles que invadem o SNC, podendo estabelecer infecções. Embora o SNC seja protegido por barreiras e respostas imunes do hospedeiro, alguns vírus entram no SNC infectando o sistema nervoso periférico ou atravessando a barreira hematoencefálica, eventualmente debilitando o hospedeiro, podem causar infecções graves no sistema nervoso central, resultando em danos significativos, apresentando índices relevantes de morbidade e mortalidade. A infecção de vírus neurotrópicos é dependente da interação entre fatores virais e celulares do hospedeiro, podendo citar como exemplos o poliovírus, vírus Zika, vírus varicela zoster (VVZ), vírus HSV-1, vírus da encefalite japonesa e vírus da raiva (VEETTIL. *et al.*, 2021).

A encefalite viral causada pelo HSV é um processo inflamatório que causa

manifestações graves, acometendo o SNC. Trata-se de uma doença com prevalência em idosos, crianças e pacientes imunocomprometidos. A incidência global de encefalites virais ainda não é conhecida, mas nos Estados Unidos são relatados cerca de 20 mil casos por ano, com uma taxa de mortalidade de 5 a 20%. Uma abordagem para reduzir a mortalidade por encefalites é explorar novos protocolos clínicos que considerem o uso de diferentes medicamentos e vias de administração não invasivas (ASSIS et al., 2021)

A epidemiologia das infecções virais que acometem o SNC é dinâmica, sujeita a mudanças com o surgimento de novas cepas virais e o ressurgimento de antigos vírus. Essa dinâmica é influenciada pela interação da "tríade epidemiológica": hospedeiro, agente e ambiente. O aumento da modernização, crescimento populacional e densidade populacional facilita a transmissão de agentes infecciosos, tanto entre humanos quanto de animais para humanos (zoonoses). Em locais urbanos com alta densidade populacional, a disseminação de vírus é facilitada por comportamentos sociais que envolvem interações íntimas e próximas, acesso fácil ao transporte público que permite a rápida propagação de pessoas infectadas e a exposição a animais de estimação não nativos da região, que podem ser portadores de doenças virais (KORSMAN. *et al.*, 2014).

Vários fatores contribuem para a disseminação de infecções virais. Tratamentos quimioterápicos e o uso de medicamentos imunossupressores em pacientes transplantados contribuem para infecções virais oportunistas. A produção em massa na indústria alimentar contribui para aumentar os surtos virais a partir da contaminação de alimentos. Além disso, a evolução natural dos vírus pode aumentar sua virulência, incluindo mutações durante a replicação viral no interior das células do hospedeiro. Desastres naturais, colapsos de infraestrutura e guerras também contribuem para o surgimento, reemergência e disseminação de vírus (SMUTS *et al.*, 2017).

As infecções por vírus em humanos afetam todas as idades, porém crianças e idosos são mais suscetíveis a quadros infecciosos e podem ter impacto na morbidade e mortalidade por meio de infecções agudas, crônicas, recorrentes. Os sintomas destas infecções podem não ser específicos, estando associados a um aumento na replicação viral, ou seja, a uma carga viral mais elevada, permitindo a previsão do início da doença. Para muitos vírus causadores de infecções agudas, a viremia varia, mas pode ser relativamente curta e o vírus só pode ser detectado nos primeiros 10 dias a partir do

momento em que os sintomas clínicos se tornaram aparentes, incluindo infecções por vírus neurotrópicos, acometendo o SNC. É importante considerar o tempo do início da infecção viral e se o vírus circula comumente na população e causa reinfecções (PRETORIUS *et al.*, 2017).

O diagnóstico preciso de infecções virais agudas que acometem o SNC aumenta a capacidade do médico para tomar decisões sobre o tratamento dos pacientes, de modo a avaliar a progressão da doença e prevenir o uso indevido de antibióticos. A determinação da causa subjacente, a partir da identificação do patógeno envolvido, também permite a implementação do controle da infecção e o monitoramento do sucesso dos tratamentos antivirais, o que terá impacto no prognóstico dos pacientes. Os dados epidemiológicos recolhidos por meio de diagnósticos precisos desempenham um papel importante na saúde pública a partir da identificação e controle de surtos, implementação de testes de diagnóstico apropriados, programas de vacinação e tratamento. Além disso, contribuem para reconhecer agentes patogênicos comuns e emergentes em uma comunidade (PRETORIUS *et al.*, 2017).

As manifestações clínicas das infecções virais agudas no SNC podem variar amplamente, dependendo do vírus envolvido. Estas manifestações clínicas dependem principalmente do estado imunológico do paciente e de sua resposta imune à infecção viral, bem como das características de cada patógeno específico (SMUTS *et al.*, 2017).

Conforme Smuts e colaboradores (2017), alguns dos sintomas e manifestações clínicas comuns das infecções virais no SNC incluem:

- Irritação meníngea: Inflamação das membranas ao redor do cérebro e medula espinhal, com sintomas como rigidez no pescoço, sensibilidade à luz e testes clínicos específicos.
- Encefalopatia: Alteração no estado mental, podendo variar de letargia a coma, causada por diversos fatores.
- Sinais neurológicos focais: Manifestações específicas dependendo das áreas do SNC afetadas, como dificuldade na linguagem, fraqueza motora e comprometimento de nervos cranianos.
- Aumento da pressão intracraniana: Pode apresentar sintomas como dor de cabeça,

vômitos, alterações na consciência e inchaço do disco óptico.

## 4.2 Encefalites virais

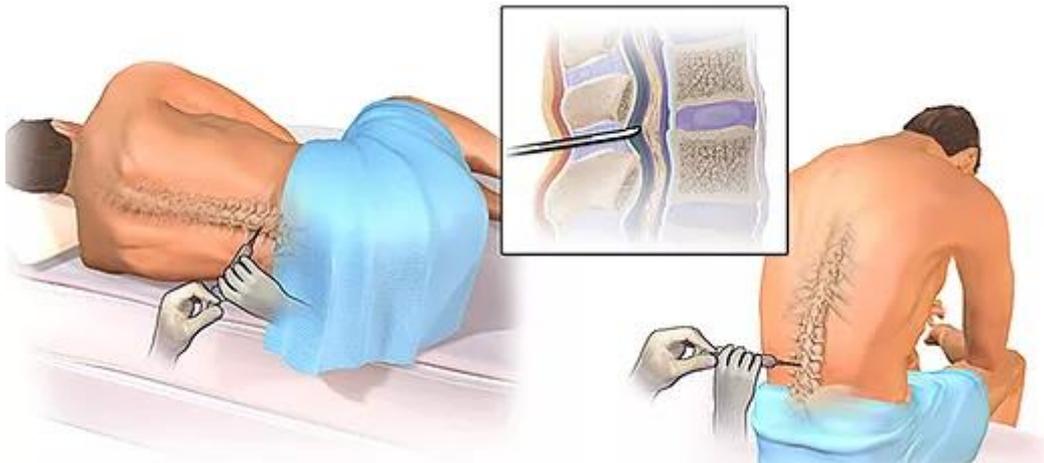
A encefalite é caracterizada como uma inflamação do parênquima cerebral, manifestando-se a partir de uma resposta inflamatória aguda no encéfalo, sendo desencadeada por diversos agentes infecciosos, com destaque para os vírus que apresentam tropismo pelo SNC (SILVA, 2013). O HSV dos tipos 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2) são responsáveis por uma grande parte dos casos de encefalites virais em adultos, causando desde complicações neurológicas graves até óbitos. Entre as infecções virais agudas, aquelas causadas pelo HSV-1 são as mais comuns. Este vírus é associado às manifestações do herpes labial, enquanto o HSV-2 é associado ao herpes genital, que se trata de uma infecção sexualmente transmissível. Os enterovírus, como os enterovírus A71, são agentes causadores de encefalite, especialmente em crianças. Diversos arbovírus transmitidos por insetos, como o vírus do Nilo Ocidental, o vírus da encefalite japonesa, e o vírus da febre do Vale do Rift também podem causar encefalites em humanos. Outros vírus como o citomegalovírus (CMV), o vírus da caxumba, o vírus do sarampo, e o vírus da raiva também podem desencadear encefalites em casos específicos. O VVZ, que causa a catapora dentre outras manifestações cutâneas, também pode causar encefalite, especialmente em casos de reativação viral (MELHUIJSH. *et al.*, 2021).

A encefalite pode afetar indivíduos de todas as faixas etárias, sendo mais prevalente em crianças e idosos. Acredita-se que esses grupos etários têm sistemas imunológicos mais susceptíveis, tornando-os mais propensos a infecções virais e, por conseguinte, ao desenvolvimento de encefalite. Além disso, crianças e idosos podem enfrentar desafios na comunicação clara de seus sintomas, o que pode resultar em atrasos no diagnóstico e tratamento dessa condição, implicando em maior morbidade e mortalidade (COSTA *et al.*, 2020).

As sequelas neurológicas permanentes são uma das principais preocupações em pacientes com encefalite, podendo incluir comprometimento cognitivo, déficits motores, convulsões e distúrbios de comportamento. Essas sequelas podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando sua capacidade de realizar atividades cotidianas e de se relacionar com outras pessoas. Além disso, em casos graves,

a encefalite pode levar a altas taxas de mortalidade na ausência de tratamento. Por isso, o diagnóstico precoce da encefalite é crucial devido à gravidade da condição (COSTA *et al.*, 2020).

**Figura 2.** Punção lombar para coletar o líquido cefalorraquidiano.



Fonte: BRASÍLIA NEUROCLÍNICA, 2024.

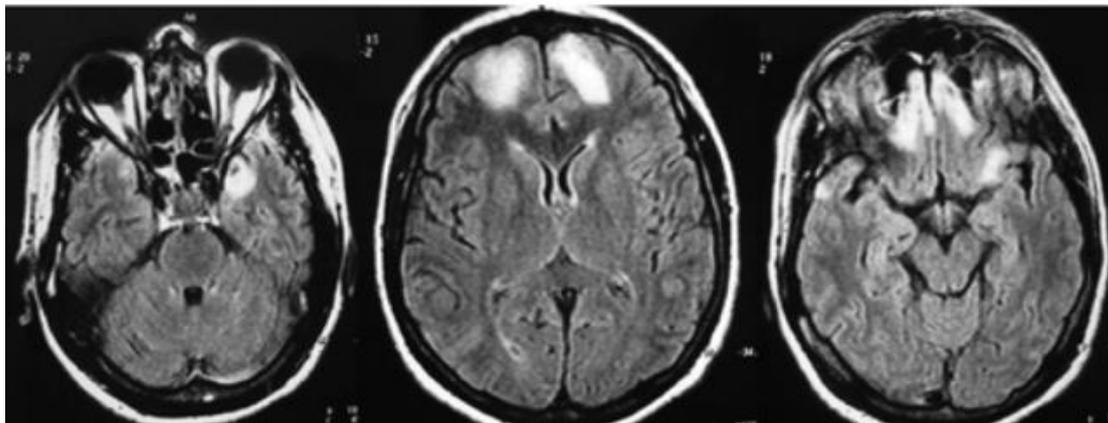
O diagnóstico da encefalite é feito a partir de uma combinação de exames clínicos, laboratoriais e de imagem. São avaliados os sintomas do paciente, incluindo febre, dor de cabeça, confusão, convulsões, fraqueza muscular e alterações de comportamento. Nessa avaliação clínica, um exame neurológico para avaliar a função cerebral é comumente realizado. Além disso, exames laboratoriais são solicitados, como análise do LCR ou líquido, que é um fluido biológico em contato com o cérebro e com a medula espinhal. O LCR é coletado por punção lombar e depois encaminhado para análise laboratorial, conforme a Figura 1 (SMUTS *et al.*, 2017).

Testes sorológicos geralmente são realizados com amostras de LCR para detectar a presença de anticorpos específicos contra o agente infeccioso, bem como exames de sangue para avaliar a presença de marcadores específicos de inflamação, o que permite

detectar a presença do agente infeccioso. Em alguns casos, pode ser necessário realizar uma biópsia cerebral para confirmar o diagnóstico (SMUTS *et al.*, 2017).

A análise do LCR visa identificar alterações neste fluido corporal, como determinar a presença de pleocitose (aumento do número de leucócitos), alterações nos níveis de glicose e proteína, e permitir a detecção do agente infeccioso, como vírus, bactérias ou fungos. A detecção é possível por meio de técnicas como reação em cadeia da polimerase (PCR). Também podem ser solicitados exames de imagem, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética, para avaliar o estado de saúde do cérebro, detectando sinais de edema (característico da inflamação), hemorragia, hidrocefalia, atrofia cerebral e hiperdensidade focal (SMUTS *et al.*, 2017). Na Figura 2 apresenta-se a tomografia computadorizada do cérebro de um paciente com encefalite viral por HSV-1.

**Figura 3.** Diagnóstico de encefalites virais por exame de imagem: Sinal hiperintenso nas regiões do lobo temporal direito e orbitofrontais, bilateralmente.



Fonte: SILVA, 2013.

A abordagem terapêutica das encefalites virais envolve o uso de medicamentos antivirais, como aciclovir, valaciclovir, valganciclovir, cidofovir e foscarnet, com dosagens e indicações específicas para combater infecções virais, como herpes simples e

citomegalovírus, conforme descrito no Quadro 1. Conforme mencionado anteriormente, é importante que a encefalite viral seja tratada precocemente, a fim de minimizar o risco de sequelas neurológicas e de mortalidade. Identificar e tratar a encefalite precocemente pode reduzir o impacto da doença, melhorar as perspectivas de recuperação e prevenir a disseminação da infecção, como uma ação relacionada à saúde pública. O tratamento precoce é essencial para combater a infecção e reduzir o risco de danos permanentes, prevenindo complicações graves (COSTA *et al.*, 2020).

Além do tratamento farmacológico com antiviral, o suporte clínico desempenha um papel crucial no manejo da encefalite. Isso inclui cuidados intensivos para monitorar e manter as funções vitais, controle de convulsões, manejo da pressão intracraniana prevenindo danos cerebrais adicionais, e suporte nutricional adequado ao paciente (SEJVAR *et al.*, 2014).

**Quadro 1.** Medicamentos antivirais usados no tratamento da encefalite viral.

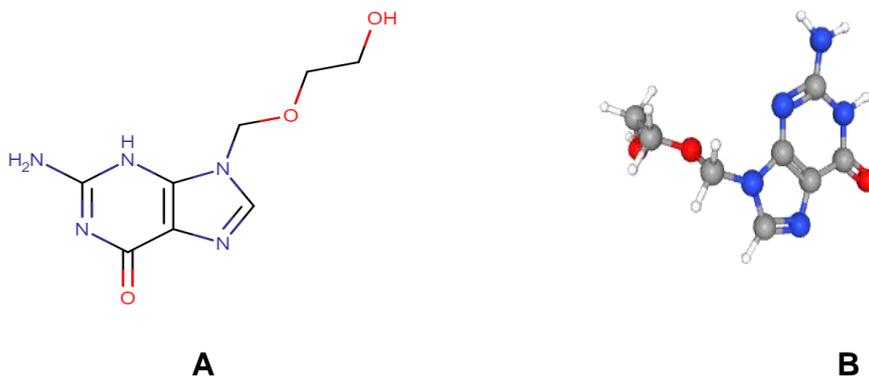
Medicamentos	Dosagens	Indicação
Aciclovir	Para adultos, por infusão intravenosa: 10 mg/kg, a cada 8 horas. Para encefalite por herpes simples neonatal é 60 mg/kg/dia.	Contra infecções por vírus herpes simples
Valaciclovir	Oral, 1000 mg a cada 8 horas.	
Valganciclovir	900 mg duas vezes ao dia (tratamento de indução). 900 mg uma vez ao dia (manutenção/profilaxia).	Contra infecções por citomegalovírus
Cidofovir	Via intravenosa: 5 mg/kg, semanalmente, durante 2 semanas (tratamento de indução), depois uma vez a cada 2 semanas (manutenção).	
Foscarnet	90 mg/kg a cada 12 horas ou 60 mg/kg cada 8 horas (tratamento de indução).	Contra infecções por vírus herpes simples, resistente ao tratamento com aciclovir, e infecções por citomegalovírus

Fonte: Adaptado de Shukla *et al.* (2019).

### 4.3 Aciclovir e valaciclovir

O aciclovir ou 2-amino-9-((2-hidroxietoxi)metil)-1H-purin-6(9H)-ona (Figura 3) é um nucleosídeo sintético, em que um grupo acetoximetil e um grupo hidroxietoxi estão ligados ao anel purínico da guanina. Foi o primeiro agente antiviral com eficácia demonstrada contra os vírus HSV-1, HSV-2 e varicela zoster (VZV) (ARNAL *et al.* 2008; ASSIS *et al.* 2021). O fármaco foi aprovado pelo FDA em 1982 e tem relevância clínica até hoje. O Quadro 2 apresenta as principais características físico-químicas e biológicas do aciclovir.

**Figura 4.** Estrutura química do aciclovir (A) e sua estrutura tridimensional (B).



Fonte: Acyclovir PubChem CID 135398513 (NIT, 2024a).

Com base no exposto, o valaciclovir ou o 2-[(2-amino-6-oxo-1H-purin-9-il)metoxi]etil (2S) 2-amino-3-metilbutanoato, foi desenvolvido e primeiramente comercializado como o medicamento Valtrex<sup>®</sup>. Recebeu a aprovação inicial da FDA em 1995 e até hoje, após mais de duas décadas, continua sendo comercializado pela empresa GlaxoSmithKline. Assim como o aciclovir, o valaciclovir é utilizado principalmente no tratamento de infecções causadas pelos vírus da família *Herpesviridae*, incluindo herpes genital, herpes labial e herpes zoster (SHINKAI; OHTA, 1996; FDA, 2008).

**Quadro 2.** Propriedades físico-químicas e biológicas do aciclovir e do valaciclovir.

Propriedade	Aciclovir	Valaciclovir
Fórmula molecular	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> (base)	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> (base); C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> .HCl (cloridrato)
Massa molar	225,21 g/mol (base)	324,31 g/mol (base); 360,80 g/mol (cloridrato)
Coeficiente de partição	-1,56	-0,85
Constante de dissociação ácida (pKa)	pKa <sub>1</sub> = 2,27 (ácido) pKa <sub>2</sub> = 9,25 (base)	pKa <sub>1</sub> = 1,90 (base) pKa <sub>2</sub> = 7,47 (base) pKa <sub>3</sub> = 9,43 (ácido)
Biodisponibilidade oral	15-30%	55%
Ligação a proteínas	9-33%	13-18%
Metabolismo	Hepático	Hepático
Meia-vida	2,1 a 3,5 horas	3,1 horas (na forma de aciclovir)
Excreção	Renal (predominantemente inalterado)	Renal, 40-50% (na forma de aciclovir)
Administração	Intravenoso, oral ou tópica	Oral

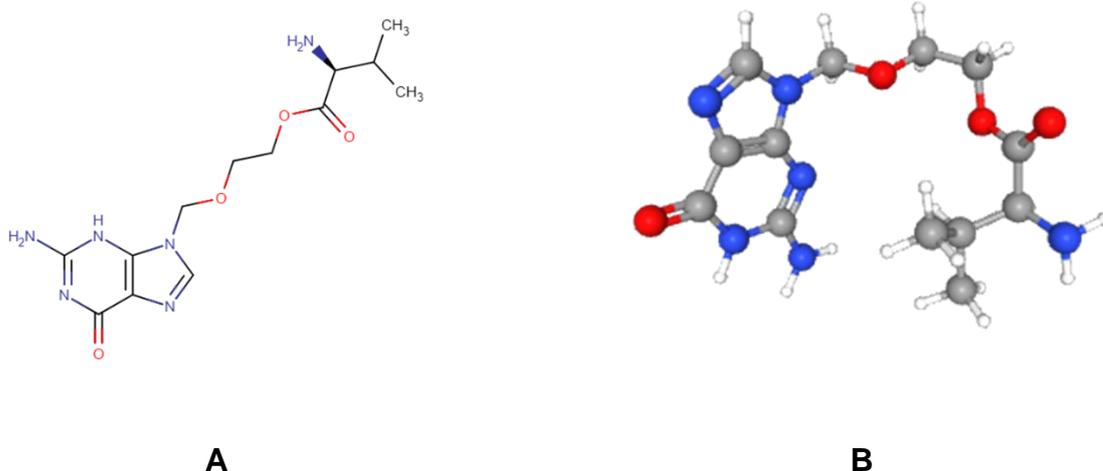
Fonte: ARNAL *et al.* 2008; KAGAN *et al.* 2008; SUN; WANG; ZHANG, 2018; ASSIS *et al.* 2021; DRUGBANK, 2021a.

Os medicamentos contendo aciclovir podem ser administrados por via oral, tópica ou intravenosa, dependendo da gravidade da infecção e da forma como é prescrito pelo profissional de saúde. Pelas vias oral e tópica, o aciclovir é administrado como base, enquanto o aciclovir sódico é administrado por via intravenosa. Embora seja rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, a biodisponibilidade oral do aciclovir é baixa, o que significa que apenas uma pequena quantidade do fármaco é absorvida e se torna disponível para ser distribuída no organismo. Isso ocorre porque o aciclovir possui características hidrofílicas e baixo tempo de meia-vida plasmática, sendo rapidamente eliminado pelos rins, principalmente na forma inalterada, requerendo várias administrações diárias por via oral

(ASSIS *et al.* 2021).

Numerosos derivados do aciclovir foram estudados como potenciais pró-fármacos administrados por via oral, com objetivo de aumentar as concentrações plasmáticas de aciclovir após serem biotransformados, mantendo sua segurança e eficácia. Deve-se considerar que a via oral é uma forma conveniente e econômica de administração desses fármacos antivirais, mas a eficácia pode ser afetada por vários fatores, incluindo a estabilidade química da molécula no trato gastrointestinal, o metabolismo pré-sistêmico e a permeabilidade intestinal. Ésteres de aminoácido de aciclovir foram estudados a partir de 1983. Dos compostos testados, o éster L-valínico, denominado como valaciclovir, teve o resultado ideal considerando a combinação de comprimento da cadeia lateral da molécula e seu grau de ramificação, impactando em maior absorção intestinal. Trata-se, portanto, de um pró-fármaco do aciclovir, obtido a partir da esterificação da L-valina na posição 6 do anel purínico. Este composto foi quimicamente estável em solução aquosa, sendo rápida e extensivamente convertido em aciclovir *in vivo*. Este pró-fármaco foi praticamente indetectável na forma de valaciclovir na urina, indicando conversão quase completa em aciclovir (BEUTNER *et al.* 1995).

**Figura 5.** Estrutura química do valaciclovir (A) e sua estrutura tridimensional (B).



Fonte: Valacyclovir PubChem CID 135398742 (NIT, 2024b).

As propriedades físico-químicas e biológicas do valaciclovir estão descritas no

Quadro 2. Após absorção no trato gastrointestinal, o valaciclovir é convertido de forma rápida e quase completa em aciclovir e no aminoácido valina. Possui uma biodisponibilidade oral significativamente maior do que o aciclovir, de três a cinco vezes maior, o que permite uma modificação da posologia. Enquanto o aciclovir é administrado por via oral em doses de 200 mg a 400 mg de quatro a cinco vezes ao dia, o valaciclovir é administrado por via oral em adultos nas doses de 500 mg a 1000 mg a cada 12 horas (SHINKAI; OHTA, 1996; MACDOUGALL *et al.* 2004).

Dois fatores podem contribuir significativamente para o aumento da biodisponibilidade do valaciclovir em comparativo com o aciclovir, que são a solubilidade e o mecanismo de absorção gastrointestinal (RAJALAKSHMI *et al.*, 2010).

A solubilidade do cloridrato de valaciclovir em água a 25°C é 174 mg/mL (FDA, 2008). Em termos comparativos, o aciclovir é descrito como "ligeiramente solúvel em água" em diferentes farmacopeias, com valores de solubilidade variando de 1,2 a 1,6 mg/mL a 22-25°C, sendo estes valores muito inferiores a solubilidade do sal de valaciclovir. A solubilidade do aciclovir a 37°C foi relatada como 2,5 mg/mL em água, havendo variações na faixa de pH relevante do trato gastrointestinal, com uma solubilidade mínima de 2,3 mg/mL no pH 5,8 e máxima de 3,5 mg/mL em pH 1,2 (ARNAL *et al.* 2008).

A maior biodisponibilidade oral do valaciclovir está relacionada também ao mecanismo de absorção no trato gastrointestinal. Enquanto a absorção intestinal do aciclovir ocorre predominantemente por via paracelular, a absorção intestinal do valaciclovir depende de proteínas de transporte da membrana celular, que no caso são os transportadores de peptídeos PEPT1 e HPT1. Este mecanismo de absorção intestinal é denominado de transporte mediado por carreador, sendo relacionado ao resíduo de L-valina na estrutura do valaciclovir (KAGAN *et al.* 2008).

A estabilidade química do valaciclovir no trato gastrointestinal é um fator importante que pode afetar sua biodisponibilidade oral. A hidrólise prematura do valaciclovir no lúmen intestinal é evidenciada pela recuperação de aciclovir nas fezes, sem evidência de valaciclovir inalterado. Cerca de 16% da dose de valaciclovir usada em adultos é hidrolisada enzimaticamente no lúmen intestinal humano durante o trânsito intestinal delgado (~ 3h), contribuindo para reduzir a sua biodisponibilidade oral, que é aproximadamente 55%. Os

resultados de ensaios *in vitro* demonstraram que o valaciclovir é relativamente mais estável em pHs neutros e alcalinos do que em valores de pH ácidos (GRANERO *et al.* 2006).

#### **4.3.1 Considerações sobre farmacocinética, farmacodinâmica e mecanismo de ação**

A farmacocinética, em termos gerais, estuda o movimento ou disposição do fármaco no organismo, administrado a partir de um medicamento, incluindo os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A principal diferença farmacocinética entre os antivirais aciclovir e valaciclovir está no processo de absorção, resultando em maior biodisponibilidade no caso do valaciclovir, conforme já discutido. Subsequentemente, ao processo de absorção, o valaciclovir é clivado em valina e aciclovir, não havendo diferenças significativas nos demais processos farmacocinéticos (KAGAN *et al.*, 2008).

Em comparação, as concentrações plasmáticas máximas de valaciclovir inalterado representam apenas 4% das concentrações quantificadas de aciclovir geradas a partir da sua clivagem. O pico de concentração de aciclovir após administração de valaciclovir é alcançado em um período médio de 30 a 100 minutos após a administração oral, não sendo mais quantificado após 3 horas. O aciclovir consegue atravessar a barreira hematoencefálica, o que é importante para tratar infecções virais no SNC, alcançando aproximadamente 50% das concentrações plasmáticas no compartimento central. Deve-se considerar que a permeabilidade da barreira hematoencefálica também diminui após o início do tratamento com aciclovir, visto a recuperação do paciente, melhorando o seu quadro clínico com redução da inflamação (ANVISA, 2024b).

Menos de 1% da dose administrada de valaciclovir é excretada na urina na sua forma inalterada. O valaciclovir é eliminado principalmente sob a forma de aciclovir, correspondendo a mais de 80% da dose recuperada, juntamente com uma menor extensão do metabólito do aciclovir conhecido como 9-carboximetoximetilguanina. A maior parte do aciclovir é excretada inalterada pelos rins, e a depuração renal do aciclovir é substancialmente superior ao da creatinina, sugerindo que a secreção tubular, além da

filtração glomerular, contribui para a eliminação renal do fármaco (ANVISA, 2024b).

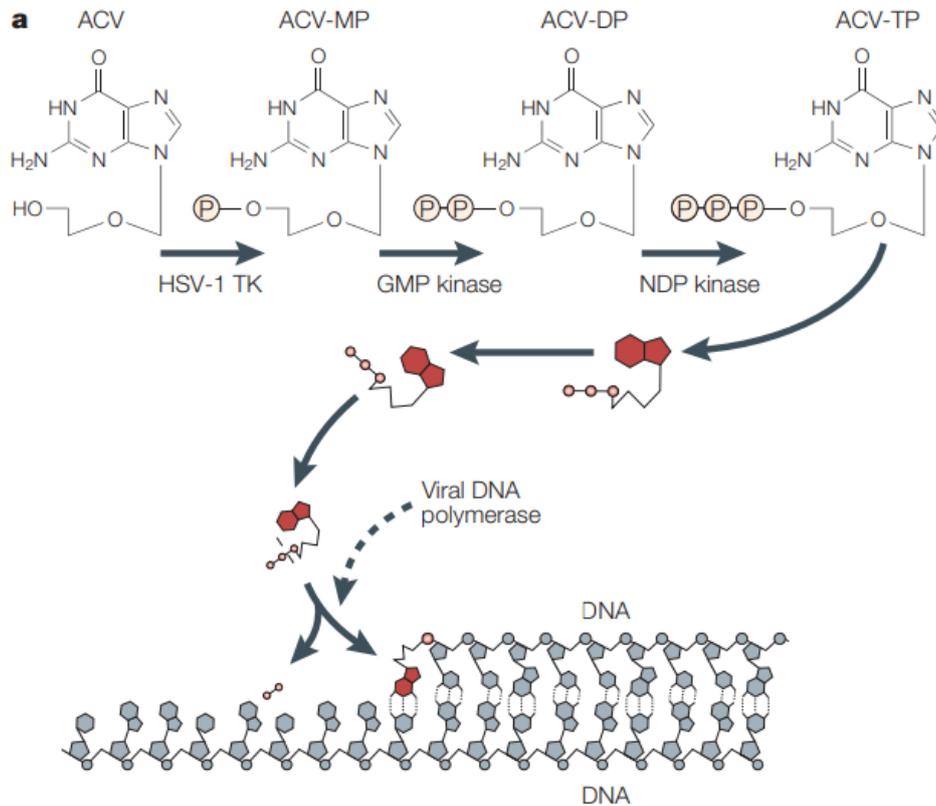
A ligação do aciclovir às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (9 a 33%), e não são esperadas interações medicamentosas que envolvam deslocamento do sítio de ligação. Isso significa que o aciclovir tem pouca tendência a interagir com outros fármacos ao competir pelos sítios de ligação das proteínas plasmáticas (ASSIS *et al.*, 2021; ANVISA, 2024b).

No geral, o perfil de segurança do aciclovir e valaciclovir é semelhante. Em pacientes com insuficiência renal crônica, a meia-vida terminal do aciclovir é de 19,5 horas, demonstrando um aumento significativo em relação aos pacientes com função renal normal (ASSIS *et al.*, 2021). Isso ressalta a importância de considerar a função renal do paciente ao administrar o aciclovir em pacientes com comprometimento renal, cabendo ajuste da dose. Logo, deve-se também ser considerada uma dose ajustada no caso do valaciclovir (ANVISA, 2024b).

Os parâmetros de eficácia são semelhantes para o valaciclovir e o aciclovir no tratamento de infecções por HSV; no entanto, doses menores e menos frequentes de valaciclovir são necessárias. Logo, a farmacodinâmica do valaciclovir é essencialmente a mesma do aciclovir, uma vez que o valaciclovir é metabolizado em aciclovir para exercer sua atividade antiviral (RAJALAKSHMI *et al.*, 2010)

Em relação ao mecanismo de ação antiviral, o valaciclovir atua como um inibidor da enzima DNA polimerase, sendo classificado como análogo da guanina (GRANERO *et al.* 2006), conforme a Figura 5.

**Figura 1.** Mecanismo de ação do aciclovir.



Fonte: Adaptado de DE CLERCQ, 2002.

A forma ativa do valaciclovir é o aciclovir, que é o responsável, de fato, pela atividade antiviral. No organismo humano, o valaciclovir é rapidamente convertido em aciclovir e valina, pela ação de enzimas hidrolases presentes no fígado e outros tecidos. O fármaco é um inibidor seletivo dos vírus do herpes, demonstrando atividade *in vitro* contra o HSV-1 e HSV-2, VZV, CMV, vírus Epstein-Barr (EBV) e herpesvírus humano 6 (HHV-6). O aciclovir passa por uma série de transformações intracelulares, denominadas de fosforilações, resultando na forma ativa de trifosfato de aciclovir, que atua inibindo a síntese do DNA viral (GRANERO *et al.* 2006)

O primeiro estágio da fosforilação do aciclovir requer ativação por uma enzima específica do vírus, denominada timidina quinase viral, que o converte na forma de

monofosfato de aciclovir. Esta enzima é encontrada apenas em células infectadas pelos vírus, contribuindo para a sua seletividade. A conclusão da fosforilação (conversão de mono- para trifosfato) é realizada pelas quinases celulares (DE CLERCQ, 2002).

O trifosfato de aciclovir atua inibindo competitivamente a DNA polimerase viral, resultando na terminação da cadeia de DNA e interrompendo a síntese do DNA viral, ou seja, bloqueando a replicação do vírus. A forma de trifosfato demonstra uma afinidade preferencial pela DNA polimerase viral em comparação com a DNA polimerase celular. Durante a incorporação ao DNA, a ausência dos carbonos 2' e 3' leva à terminação prematura da cadeia de DNA. Em outros casos, a competição do trifosfato de aciclovir pela DNA polimerase viral impede que outras bases nitrogenadas se associem à enzima, resultando na sua inativação. Esse processo intracelular complexo confere ao aciclovir sua eficácia na inibição da replicação viral (DE CLERCQ, 2002).

#### **4.3.2 Medicamentos disponíveis**

O valaciclovir está disponível em comprimidos revestidos de 500 mg e 1000 mg, com diferentes apresentações conforme o país e o fabricante. No Brasil, o cloridrato de valaciclovir é comercializado exclusivamente na forma de comprimidos revestidos. O revestimento dos comprimidos facilita sua administração e protege o fármaco. A via de administração é exclusivamente oral (SUN, et. al. 2018).

Os comprimidos revestidos de valaciclovir estão disponíveis como formulações de liberação imediata, em que é rapidamente liberado, estando disponível para absorção em até 30 minutos. Os excipientes presentes no medicamento referência Valtrex<sup>®</sup> são: celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, corante FD&C azul n.º2 laca de alumínio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol (PEG 400 e PEG 6000), corante FDC azul n.º2/índigo carmine laca de alumínio e polissorbato 80. Estes excipientes têm função de diluente, desintegrantes, lubrificantes e agentes formadores do filme de revestimento, sendo sua função mais relacionada como adjuvantes inertes para auxiliar no processo de fabricação, não exercendo efeitos relevantes em modificar a cinética de liberação do fármaco e a sua farmacocinética (RANBAXY LABORATÓRIOS LTDA, 2020;

GLAXO SMITH KLINE, 2023).

Conforme consulta à página eletrônica da Anvisa, no mecanismo de busca “Medicamentos”, realizada em janeiro de 2024, há quatro medicamentos com registros válidos no Brasil contendo valaciclovir, todos na forma farmacêutica comprimidos revestidos. Além do Valtrex®, há dois medicamentos similares e um medicamento genérico contendo valaciclovir registrados no Brasil. Estes resultados demonstram que há poucas alternativas terapêuticas de medicamentos contendo valaciclovir no país. Comparativamente, há 45 medicamentos com registro válido contendo aciclovir, incluindo todas as formas farmacêuticas disponíveis, o que evidencia haver maior número de opções terapêuticas para este outro fármaco. Esta diferença em termos de opções terapêuticas, pode estar relacionada à introdução mais antiga do aciclovir na clínica, desde meados da década de 1980 (ANVISA, 2024a).

Os medicamentos similares contendo valaciclovir disponíveis no país são o Denpryx (Farmoquímica S/A) e Herpstal (Germed Farmacêutica Ltda). O medicamento similar contém o mesmo princípio ativo, nas mesmas doses e forma farmacêutica, é administrado pela mesma via, com a mesma posologia e indicação terapêutica do medicamento de referência, sendo identificado pelo nome comercial ou marca. A substituição do medicamento de referência por um similar só é permitida após a realização de testes laboratoriais que atestem sua equivalência. Aqueles que passaram por esse processo são designados como "similares intercambiáveis" (ANVISA, 2024a).

O medicamento genérico contendo valaciclovir disponível no país foi registrado pela Ranbaxy Farmacêutica Ltda. O medicamento genérico é uma categoria de medicamento que contém o mesmo princípio ativo de um medicamento de referência (marca) e é equivalente em termos de qualidade, segurança e eficácia. Os medicamentos genéricos proporcionam uma opção mais econômica e acessível para o tratamento, mantendo os padrões de qualidade e eficácia (ANVISA, 2024a).

Embora haja um medicamento genérico e dois similares contendo valaciclovir, a garantia de intercambialidade pode ser considerada limitada em comparativo aos medicamentos contendo aciclovir devido à menor diversidade de opções terapêuticas de valaciclovir em comparação com o aciclovir, o que restringe as escolhas de tratamento.

#### 4.4 Considerações sobre o uso do valaciclovir no manejo das encefalites virais

O tratamento da encefalite pode variar dependendo do vírus envolvido, da gravidade e das características de cada paciente. Geralmente o tratamento envolve uma abordagem multifacetada. Os medicamentos antivirais contendo aciclovir são frequentemente utilizados, para tratar as encefalites causadas pelo HSV, principalmente por HSV-1 que tem maior incidência. O aciclovir demonstra eficácia no tratamento de infecções por HSV, uma vez que reduz a taxa de replicação viral e a gravidade da infecção (SUN. *et al.*, 2018).

Uma maneira de contornar de reduzir a taxa de mortalidade por encefalites é desenvolver novos protocolos clínicos considerando usar outros medicamentos, incluindo vias de administração não-invasivas. O uso destes outros medicamentos em pacientes acometidos pela encefalite viral deve trazer benefícios em relação ao aciclovir intravenoso, reduzindo essa incidência de óbitos e complicações. Isto é importante, pois quando o tratamento é iniciado tardiamente, o prognóstico tende a piorar, aumentando a mortalidade. Porém, há poucas opções de fármacos e medicamentos a serem considerados neste contexto em discussão (POUPLIN *et al.*, 2011; MCLAUGHLIN *et al.*, 2017; BODILSEN; NIELSEN; WHITLEY, 2019).

Já é bem conhecido que o aciclovir apresenta uma baixa biodisponibilidade oral, devido à sua hidrofiliabilidade, o que limita sua absorção no trato gastrointestinal. Logo, o uso do aciclovir por via oral no caso das infecções virais que acometem o SNC não é indicado, sendo preciso realizar a administração de altas doses do fármaco neste tratamento. Por isso, a via intravenosa é utilizada como via de administração para contornar esse problema da baixa biodisponibilidade oral (ASSIS *et al.*, 2021).

Em comparação com o aciclovir intravenoso, que é o tratamento de primeira escolha para encefalites virais causadas pelo HSV, o valaciclovir por via oral deve ser considerado com cautela no manejo dessa enfermidade. Embora a sua biodisponibilidade oral seja maior do que a do aciclovir administrado por esta mesma via, possibilitando um tratamento menos invasivo e mais rápido, há vários pontos a se considerar no manejo das encefalites virais, precisando de cautela quanto à esta indicação (POUPLIN *et al.*, 2011; MCLAUGHLIN *et al.*, 2017; BODILSEN; NIELSEN; WHITLEY, 2019).

Bodilsen, Nielsen e Whitley (2019) reportaram preocupações quanto à viabilidade de usar 1 g de valaciclovir por via oral a cada 8 horas como uma alternativa ao tratamento padrão com aciclovir intravenoso na encefalite por HSV. Ainda há pouca evidência sobre a farmacocinética, necessitando demonstrar que o valaciclovir alcança concentrações significativas no LCR, comparáveis aos níveis alcançados usando o aciclovir intravenoso. Algumas evidências disponíveis são baseadas na área sob a curva do plasma de aciclovir alcançada após administração dos fármacos antivirais, sem ter evidência direta da sua quantidade alcançada no LCR. Ainda mais, os poucos estudos clínicos já realizados foram basicamente estudos observacionais conduzidos em ambiente com recursos limitados, sendo esta a razão para substituir a administração do aciclovir intravenoso por valaciclovir oral. Os autores também reportaram que deve haver cuidado ao substituir o aciclovir intravenoso por valaciclovir oral na etapa final do tratamento, pelo risco de resultados incertos, devendo-se considerar a redução da permeabilidade da barreira hematoencefálica com a melhora do quadro de encefalite, sob risco de haver uma piora do quadro de infecção.

Pouplin e colaboradores (2011) reportaram um estudo clínico considerando o uso de valaciclovir em países com poucos recursos, em que as formulações intravenosas geralmente não estão disponíveis ou são inacessíveis. Este estudo clínico realizado no Vietnã foi destacado no trabalho de Bodilsen, Nielsen e Whitley (2019), citado anteriormente, devido às suas limitações. O estudo de coorte apresentou como limitações o número de pacientes, sendo que inicialmente somente 9 pessoas foram selecionadas. Destas, somente quatro tiveram diagnóstico positivo para encefalite por HSV-1 por PCR em amostra de LCR e permaneceram observados até o final do estudo. Dois pacientes tiveram diagnóstico positivo, porém faleceram nos segundo e terceiro dia de estudo clínico, e outros dois tiveram um resultado negativo no diagnóstico do HSV. Nas análises realizadas neste trabalho, a penetração do aciclovir no LCR em pacientes positivos para HSV-1 e tratados pela via oral com o valaciclovir indicou que a terapia oral alcançou concentração adequada de aciclovir no LCR e pode ser considerada como um tratamento precoce aceitável para pacientes com suspeita de encefalopatia herpética em locais com recursos limitados. Estes resultados foram obtidos a partir da administração de valaciclovir oral na dose de 1.000 mg, três vezes ao dia, por 21 dias. Os autores discutiram que o benefício máximo do uso de valaciclovir oral pode ser maior quando a terapia é iniciada no início do curso da encefalite. Maiores níveis de aciclovir tenderam a ser alcançados no LCR após a administração de

valaciclovir oral no estágio inicial do tratamento, refletindo potencialmente um maior comprometimento da barreira hematoencefálica, que a tornou mais permeável.

McLaughlin e colaboradores (2017) reportaram um estudo clínico observacional e retrospectivo conduzido entre 2012 e 2013 nos Estados Unidos, com 15 pacientes hospitalizados e tratados com valaciclovir, na dose de 1.000 mg, três vezes ao dia. Destes, quatro tiveram encefalite viral confirmada por vírus da família *Herpesviridae* e onze não tiveram o patógeno identificado. O uso do valaciclovir foi realizado devido à escassez de aciclovir intravenoso, o que levou à necessidade de uma substituição empírica. Os autores concluíram que a terapia com valaciclovir oral pareceu ser bem tolerada como terapia inicial e dirigida para meningite por HSV, podendo ser uma opção quando o aciclovir intravenoso não estiver disponível. As limitações deste estudo incluem um pequeno tamanho da amostra, revisão retrospectiva e período de acompanhamento limitado. Um estudo de coorte maior de uma população mais homogênea seria necessário para coletar mais evidências sobre o uso de altas doses de valaciclovir oral no manejo das encefalites virais.

Sendo assim, o valaciclovir é uma opção terapêutica alternativa ao aciclovir no tratamento de infecções por herpesvírus, incluindo a encefalite por HSV-1. Como o valaciclovir é uma pró-droga do aciclovir ele é convertido em aciclovir pelas esterases. Ambos os medicamentos têm eficácia semelhante no tratamento de infecções por herpesvírus, mas o valaciclovir possui a vantagem de uma melhor biodisponibilidade oral, o que pode facilitar a administração e adesão ao tratamento. (SILVA, 2013).

No entanto, a escolha entre valaciclovir e aciclovir deve ser feita com base na avaliação clínica individual do paciente, levando em consideração fatores como tolerabilidade, posologia e custo.

Alguns pacientes podem desenvolver reações adversas específicas a um dos medicamentos, como náuseas, vômitos ou reações alérgicas. A capacidade do paciente de tolerar cada medicamento deve ser levada em consideração para garantir a adesão ao tratamento.

A dosagem e a forma de administração dos medicamentos podem variar entre o aciclovir e o valaciclovir. A frequência das doses e a praticidade do esquema terapêutico

podem influenciar na escolha do medicamento mais apropriado para o paciente.

O preço do aciclovir e do valaciclovir pode variar dependendo do fabricante, da região onde é fabricado e da forma de apresentação (comprimidos, pomadas, etc.). Em geral, o valaciclovir tende a ser mais caro que o aciclovir, uma vez que se trata de um pró-fármaco do aciclovir e possui uma melhor biodisponibilidade oral, o que pode influenciar no aumento do custo do tratamento. O valor do tratamento também deve ser levado em consideração, uma vez que a sua adesão está diretamente relacionada ao seu custo. (GRANERO et al. 2006).

Vale ressaltar que, mais evidências científicas precisam ser analisadas, quanto à segurança e eficácia dessa alteração do aciclovir intravenoso por valaciclovir oral no tratamento das encefalites causadas por HSV e VZV, considerando que existe a necessidade de elucidação da possível melhoria dos protocolos clínicos utilizados no manejo destas infecções virais.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão narrativa abordou os sintomas, manifestações clínicas, estratégias de diagnóstico e tratamento das meningoencefalites por vírus da família *Herpesviridae*, destacando sua significativa morbidade e mortalidade e enfatizando a necessidade de um início precoce do tratamento.

Entre as opções terapêuticas disponíveis, o aciclovir intravenoso é o medicamento de primeira escolha, porém há relatos do uso do valaciclovir oral para esta mesma indicação. Embora existam formulações orais de comprimidos de valaciclovir disponíveis comercialmente, o aciclovir continua sendo amplamente utilizado e está disponível em um maior número de apresentações farmacêuticas, o que está relacionado à sua introdução clínica mais antiga, desde meados da década de 1980.

Deve-se considerar que há diferenças nas propriedades físico-químicas e biológicas entre o valaciclovir e o aciclovir, notadamente na maior biodisponibilidade oral do

valaciclovir, que foi desenvolvido justamente com esse propósito. No entanto, o uso do valaciclovir oral no manejo das encefalites virais, apesar de já ter sido descrita na literatura, permanece como uma escolha baseada na avaliação clínica individual do paciente, levando em consideração principalmente a disponibilidade do medicamento, sobretudo, em cenários em que havia escassez do aciclovir intravenoso.

Devido às evidências limitadas, especialmente aquelas provenientes de estudos observacionais, ainda não é possível fundamentar plenamente a eficácia e segurança do valaciclovir como substituto para o tratamento padrão com aciclovir intravenoso.

## REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2024a. Página eletrônica da Anvisa. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em 08 jan. 2024.

ANVISA. Bulário Eletrônico da Anvisa, 2024b. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=aciclovir>>. Acesso em: 10 jan. 2024.

ASSIS, Maria Silvia Gurgel *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.

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.

BODILSEN, Jacob; NIELSEN, Henrik; WHITLEY, Richard J. Valaciclovir therapy for herpes encephalitis: caution advised. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 6, p. 1467-1468, 2019.

BRASÍLIA NEUROCLÍNICA. Punção lombar. Disponível em: <<https://brasilianeuroclinica.com.br/puncao-lombar/>>. Acesso em: 12 jan. 2024.

COSTA, Bruna Klein da; SATO, Douglas Kazutoshi. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 12-19, 2020.

DE CLERCQ, Erik. Strategies in the design of antiviral drugs. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 1, n. 1, p. 13-25, 2002.

DRUGBANK. DrugBank Online. Acyclovir: Uses, interactions, mechanism of action. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00787>. Acesso em: 7 jan. 2024.

FDA. Food and Drug Administration. Valacyclovir Hydrochloride. Valtrex. Office of Clinical Pharmacology Review, 2008. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/71314/download>. Acesso em 21 dez. 2023.

GRANERO, Gladys E.; AMIDON, Gordon L. Stability of valacyclovir: implications for its oral bioavailability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 317, n. 1, p. 14-18, 2006.

KAGAN, Leonid; HOFFMAN, Amnon. Selection of drug candidates for gastroretentive dosage forms: pharmacokinetics following continuous intragastric mode of administration in a rat model. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 238-246, 2008.

KORSMAN, Stephen N. J. *et al.* In: **Virologia**. Elsevier Brasil, 2014.

MCLAUGHLIN, Milena M. *et al.* Use of high-dose oral valacyclovir during an intravenous acyclovir shortage: a retrospective analysis of tolerability and drug shortage management. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 6, p. 259-264, 2017.

MELHUISSH, Anne; MCGILL, Fiona. Viral meningitis and encephalitis. **Medicine**, v. 49, n. 11, p. 675-680, 2021.

NIH. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Acyclovir PubChem CID 135398513, 2024a. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acyclovir>. Acesso em 09 jan. 2024.

NIH. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Valacyclovir PubChem CID 135398742, 2024b. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valacyclovir>. Acesso em 09 jan. 2024.

POUPLIN, Thomas *et al.* Valacyclovir for herpes simplex encephalitis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 55, n. 7, p. 3624-3626, 2011.

PRETORIUS, Marthi; VENTER, Marietjie. Diagnosis of viral infections. In: **Viral Infections in Children**, Volume I, p. 151-182, 2017.

RAJALAKSHMI, R.; KUMARI, Rashmi; THAPPA, Devinder Mohan. Acyclovir versus valacyclovir. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 76, p. 439, 2010.

SEJVAR, James. Neuroepidemiology and the epidemiology of viral infections of the nervous system. In: **Handbook of Clinical Neurology**, v. 123, p. 67-87, 2014.

SHINKAI, Ichiro; OHTA, Yukari. Valacyclovir. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 1-2, 1996.

SHUKLA, Alka *et al.* Viral encephalitis: a hard nut to crack. **Annals of the National**

**Academy of Medical Sciences**, v. 55, n. 02, p. 098-109, 2019.

SILVA, Marcus Tullius T. Viral encephalitis. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 71, p. 703-709, 2013.

SMUTS, Izelle; LAMB, Gregory V. Viral infections of the central nervous system. **Viral Infections in Children**, v. 2, p. 83-123, 2017.

SUN, Le; WANG, Chao; ZHANG, Youxi. A physiologically based pharmacokinetic model for valacyclovir established based on absolute expression quantity of hPEPT1 and its application. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 123, p. 560-568, 2018.

SWANSON II, Phillip A.; MCGAVERN, Dorian B. Viral diseases of the central nervous system. **Current Opinion in Virology**, v. 11, p. 44-54, 2015.

VEETTIL, Mohanan Valiya; KRISHNA, Gayathri; PILLAI, Vinod Soman. Viral and host cellular factors used by neurotropic viruses. In: **The Molecular Immunology of Neurological Diseases**. Academic Press, 2021. p. 75-83.