

Pesquisa do vírus herpes simples na saliva de pacientes com paralisia facial periférica de Bell

Paulo Roberto Lazarini¹, Melissa Ferreira Vianna²,
Mônica Porto Alves Alcantara², Rodolfo Alexander
Scalia², Hélio Hehl Caiaffa Filho³

Herpes Simplex Virus in the saliva of peripheral Bell's palsy patients

Palavras-chave: paralisia facial periférica, herpes simples, saliva.

Key words: Facial palsy, Herpes Simplex, Saliva

Resumo / Summary

Os primeiros herpes-vírus a serem descritos foram os tipos 1 e 2, cuja denominação é herpes simplex 1 e 2 ou HSV-1 e HSV-2. Estes vírus possuem características biológicas particulares, tais como a capacidade de causar diferentes tipos de doenças, assim como estabelecer infecções latentes ou persistentes por toda a vida dos hospedeiros e de serem reativados causando lesões que podem se localizar no sítio da infecção primária inicial ou próxima a ele. Postula-se que a reativação deste vírus no gânglio geniculado esteja relacionada com a paralisia de Bell. Nesta situação, os vírus, que estariam latentes neste gânglio, sofreriam reativação e replicação difundindo-se pelo nervo facial e seus ramos, dentre eles o nervo corda do tímpano, que ao estimular a secreção salivar possibilitaria a identificação do DNA viral na saliva dos pacientes. Até recentemente, um grande número de pacientes eram diagnosticados como portadores de uma forma desta paralisia, chamada de idiopática ou de paralisia de Bell. Com o advento da técnica de estudo do DNA viral pelo método da reação da polimerase em cadeia (PCR), diversos autores encontraram DNA do vírus herpes simplex tipo I no líquido cefalorraquidiano, na secreção lacrimal, na saliva e nos gânglios geniculados de pacientes com paralisia de Bell. **Objetivo:** observar a prevalência do vírus herpes simplex tipo I pela técnica de PCR, na saliva de pacientes com PFP de Bell, relacionando-a com a evolução clínica destes casos. **Metodologia:** Avaliamos 38 pacientes portadores de Paralisia Facial Periférica de Bell, que foram submetidos a anamnese, exame médico geral e otorrinolaringológico e coleta de saliva para detecção do DNA viral pela técnica de PCR. O grupo controle correspondeu a 10 adultos normais. **Resultados:** Obtivemos positividade para o DNA viral em 11 casos dos 38 avaliados, o que corresponde a 29% da amostra. Este resultado foi estatisticamente significativo se comparado ao grupo controle, no qual não foi obtido nenhum caso de positividade. **Conclusão:** Concluiu-se que a presença do HSV-1 na saliva de pacientes portadores de PFP de Bell indica que a reativação viral pode ser a etiologia desta doença. A detecção do vírus na saliva destes pacientes não influencia o prognóstico da doença.

The first herpes virus to be described was types 1 and 2, whose denomination is herpes simplex 1 and 2 or HSV -1 and HSV -2. These viruses have specific biological characteristics, such as the ability to cause different kinds of diseases, as well as to establish host's latent or persistent lifetime infections and also of being reactivated, causing lesions that can be located at the same site of the initial primary infection or close to it. It is suggested that this virus reactivation in the geniculate ganglion may be related to Bell's palsy. In this situation, the viruses that would be latent in this ganglion, would suffer reactivation and replication, then be diffused through the facial nerve and its branches, among them the chorda tympani nerve, which by stimulating salivary secretion would enable the identification of the viral DNA in the patients' saliva. Until recently, a great number of patients was diagnosed as holders of this kind of paralysis, named idiopathic or Bell's palsy. With the introduction of the technique studying the viral DNA by Polymerase Chain Reaction (PCR), several authors have found herpes simplex virus type I DNA in the cerebrospinal fluid, in the lachrymal secretion, in the saliva and in the geniculate ganglia of patients with Bell's palsy. **Aim:** observe the occurrence of herpes simplex type I virus using PCR technique in the saliva of patients with Bell's palsy and relating it to the clinical evolution of these cases. **Methodology:** We evaluated 38 patients with Bell's palsy submitted to anamnesis, clinical and ENT examination and saliva sampling for viral DNA detection by PCR technique. The control group was ten normal adults. **Results:** We found positive viral DNA in 11 cases out of the 38, which corresponded to 29% of the sample. This result was statistically significant if compared to the control group, in which we did not find any positive case. **Conclusion:** The end result was that the presence of HSV -1 in the saliva of patients with Bell's palsy indicating that the viral reactivation can be the etiology of this disease. The detection of the virus in these patients' saliva does not influence the disease prognosis.

¹ Professor assistente do Depto. ORL da Santa Casa de São Paulo, professor de pós-graduação da FCM Santa Casa de São Paulo - professor assistente

² Especialista em Otorrinolaringologia - Otorrinolaringologista em curso de Aperfeiçoamento na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

³ Doutor - Professor Assistente Disc. de Microbiologia Departamento de Ciências Patológicas - FCMSCSP Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Endereço para correspondência: Rua Peixoto Gomide 515 16 andar Jd Paulista São Paulo SP 01409-001
Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 5 de agosto de 2005.
Artigo aceito em 12 de setembro de 2005.

INTRODUÇÃO

Os primeiros herpes-vírus a serem descritos foram os tipos 1 e 2 (HHV-1 e HHV-2), cuja denominação é herpes simplex 1 e 2 ou HSV-1 e HSV-2. Estes vírus possuem características biológicas particulares, tais como a capacidade de causar diferentes tipos de doenças, assim como estabelecer infecções latentes ou persistentes por toda a vida dos hospedeiros e de serem reativados causando lesões que podem se localizar no sítio da infecção primária inicial ou próxima a ele.

As lesões causadas por estes vírus foram primeiramente documentadas por Hipócrates (460/377 a.C.) que as denominou de herpes, derivado de réptil, em referência à formação de vesículas na pele. Mas apenas em 1968, demonstrou-se dois tipos de herpes-vírus do gênero Simplexvirus, com base em suas diferenças antigênicas e biológicas. Essas observações foram fundamentais para os estudos, clínicos, sorológicos, imunológicos e epidemiológicos, que culminaram no estabelecimento da terapia antiviral, além da demonstração das diferenças genotípicas e fenotípicas entre variantes de HHV-1 e 2.

O International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) classificou estes vírus da família Herpesviridae, subfamília Alphaherpesvirinae, gênero Simplexvirus, tipos 1 e 2. O HSV-1 e HSV-2 são constituídos de um core eletrodense, composto de DNA de fita dupla linear de 150-153 Kpb. O HSV-1 e 2 infectam diferentes tipos de células, tais como fibroblastos, células do epitélio escamoso e mucoso, células polarizadas do epitélio cilíndrico, células gliais e terminações nervosas¹.

É observada nestes vírus a capacidade de estabelecer infecção latente ou persistente por toda a vida do hospedeiro, variando o sítio de latência de acordo com a subfamília. A principal característica dos membros da subfamília alfa-herpesviridae é estabelecer latência nos nervos sensoriais. Durante a latência o DNA viral não está completamente silencioso. Nenhum dos genes virais expressos durante a fase lítica é detectado, mas alguns RNAs, denominados transcritos associados à latência podem ser encontrados em elevados níveis. Da mesma forma, pode ser observado nestes vírus o mecanismo de reativação, quando os vírus podem ser reativados nos tecidos periféricos, o que poderia explicar, em parte, a transmissão do vírus em período assintomático².

Clinicamente, a maioria dos HSV-1 é isolada das lesões herpéticas localizadas na orofaringe. Após a fase aguda ou sintomática de manifestação do vírus, este pode permanecer em latência nos neurônios dos gânglios sensitivos, como por exemplo, no caso do nervo facial, o gânglio geniculado. A reativação viral, neste local, pode causar um processo inflamatório capaz de desencadear uma paralisia facial periférica (PFP)³. Esta é a principal doença que afeta o nervo facial e tem uma ampla diver-

sidade de fatores etiológicos, onde doenças sistêmicas, genéticas, inflamatórias e tumorais, entre outras, podem determiná-la^{4,5}.

Clinicamente, a PFP é uma doença que se caracteriza pela perda da mobilidade da musculatura de uma hemiface, o que gera uma deformidade evidente durante a mímica facial.

Até recentemente, um grande número de pacientes era diagnosticado como portador de uma forma desta paralisia, chamada de idiopática ou de paralisia de Bell. Estes termos ainda são utilizados na literatura para caracterizar aqueles pacientes com quadro agudo de paralisia facial periférica e sem um diagnóstico etiológico definido mesmo com investigação convencional clínica, laboratorial e de imagem⁴.

A partir da década de 70, vários estudos procuram estabelecer a etiologia desta doença^{5,6,7}. Entre eles, diversos são os artigos que apresentam casuísticas demonstrando alguns casos com sorologia positiva para vírus como o herpes simples, varicella-zoster, mononucleose, caxumba e sarampo, entre outros⁷. Com o advento da técnica de estudo do DNA viral pelo método da reação da polimerase em cadeia (PCR), vários autores encontram DNA do vírus herpes simplex tipo I no líquido cefalorraquidiano no fluido endoneural do nervo facial, na secreção lacrimal, na saliva e nos gânglios geniculados de pacientes com paralisia de Bell^{8,9,10}.

A identificação de DNA do vírus HSV-1 em todas estas circunstâncias indicam que o vírus herpes simplex tipo I seja provavelmente o principal agente etiológico desta PFP¹¹⁻¹⁴. Em estudos seriados com pacientes com PFP de Bell, Furuta et al.¹³ encontraram 17% de casos com PCR positivo para HSV-1 na saliva em um total 176 pacientes investigados. Já Abiko et al., em 16 pacientes, encontraram 5 (31%) deles com o teste positivo.

O objetivo é observar a prevalência do vírus herpes simplex tipo I pela da técnica do PCR na saliva de pacientes com Paralisia Facial Periférica de Bell, comparando com um grupo controle e relacionando-a com os resultados de eletroneurografia e grau de paralisia.

MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi realizado em um Hospital universitário terciário e foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética Médica desta instituição.

Seleção dos casos clínicos

Foram avaliados 38 pacientes consecutivos atendidos e diagnosticados como portadores de Paralisia Facial Periférica de Bell de acordo com os critérios de inclusão:

- a) paralisia facial periférica aguda com início dos sintomas até sete dias da data do primeiro atendimento;
- b) exame clínico e otorrinolaringológico sem evi-

dências de uma determinada causa para a PFP.

O grupo controle foi composto de 10 adultos normais.

MÉTODOS

a) Acompanhamento médico

Os pacientes foram atendidos na chegada ao serviço médico e nesta ocasião foram realizados a anamnese e exame médico geral e otorrinolaringológico.

b) Coleta de material

Neste atendimento médico, a saliva foi coletada da boca do paciente utilizando-se uma seringa descartável estéril e sem agulha. A saliva foi armazenada em recipiente adequado para realização de PCR (EPENDORFF).

c) Exame laboratorial

Foram realizados testes para detecção do DNA viral do HSV-1 pela técnica de PCR com a utilização de primers específicos previamente descritos para este vírus.

d) Avaliação estatística

Os resultados obtidos tanto sob os aspectos clínicos como laboratoriais foram analisados estatisticamente.

RESULTADOS

Foram avaliados 38 pacientes com PFP de Bell em fase aguda da doença sendo 16 do sexo masculino e 22 do sexo feminino. Destes pacientes, 11 (29%) apresentaram o teste de PCR para o vírus HSV-1 positivo na primeira semana de evolução da doença. Os casos com teste de PCR positivo dividiram-se em 5 casos femininos (23%) e 6 masculinos (37%).

A faixa etária variou de 6 a 71 anos, sendo que 12 casos encontravam-se entre os 21 e 30 anos de idade. A Tabela 1 mostra a distribuição dos casos de acordo com a faixa etária e o resultado do teste de PCR para o HSV-1.

Observou-se que nos casos clínicos avaliados, a pesquisa de reflexo estapediano foi ausente em 21 casos e presente em outros 13. Nos casos com PCR positivo, 9 casos (80%) não tinham este reflexo enquanto que em apenas 2 casos (20%) o reflexo estava presente.

A Tabela 2 mostra a distribuição dos resultados de Eletroneurografia do nervo facial de acordo com o teste de PCR para HSV-1.

A Tabela 3 apresenta o grau de paralisia facial de acordo com a classificação de House-Brackmann (1985) no exame de entrada comparado com o resultado do teste de PCR para o HSV-1.

Quanto à evolução, dos 38 pacientes avaliados, 27 tiveram alta sem seqüelas e três mantiveram grau II da classificação de House-Brackmann, dois ficaram com grau V, três casos foram submetidos à descompressão e três

Tabela 1. Distribuição dos casos de Paralisia de Bell de acordo com a faixa etária e o resultado do teste de PCR para o HSV-1 na saliva durante a 1ª semana da doença - 2004.

Idade (anos)	Nº casos PCR + n (%)	Nº casos PCR - n (%)	Nº casos avaliados
0-10	0	3 (11)	3
11-20	2 (18)	5 (18)	7
21-30	3 (27)	9 (33)	12
31-40	1 (9)	4 (15)	5
41-50	3 (27)	3 (11)	6
51-60	1 (9)	2 (7)	3
61-70	0	1 (4)	1
71-80	1 (9)	0	1

Tabela 2. Distribuição dos resultados de Eletroneurografia do nervo facial de acordo com o teste de PCR para HSV-1 em casos de Paralisia de Bell.

EnoG (%)	Nº casos PCR + n (%)	Nº casos PCR - n (%)	Nº casos
0-20	2 (18)	4 (18)	6
21-40	3 (27)	6 (26)	9
41-60	4 (36)	2 (8)	6
61-80	0	9 (39)	9
81-100	2(18)	2 (8)	4

Tabela 3. Distribuição dos casos com Paralisia Facial Periférica de Bell de acordo com o grau de paralisia e resultado do teste de PCR para HSV-1.

GRAU	Nº Casos	PCR positivo n (%)	PCR negativo n (%)
II	2	0	2 (7)
III	10	1 (9)	9 (33)
IV	8	3 (27)	5 (19)
V	11	4 (36)	7 (26)
VI	7	3 (27)	4 (15)

não tiveram acompanhamento clínico.

Dos pacientes com teste positivo, três não tiveram melhora sendo que um paciente foi submetido à cirurgia, outro manteve grau II e outro, ainda, grau V.

DISCUSSÃO

Na PFP aguda a equipe médica deve atuar rapidamente para estabelecer o diagnóstico e o tratamento mais adequado a cada momento e evitar possíveis seqüelas motoras faciais. Definir o diagnóstico etiológico é de fundamental importância, tanto para o tratamento como

para o prognóstico da doença, mas nem sempre isto é fácil, e para tanto deve-se realizar uma avaliação clínica pormenorizada e, em muitas ocasiões, uma série de exames complementares.

A Paralisia de Bell se caracteriza por ser, em nosso meio, um diagnóstico de exclusão. Uma nova situação, com o advento de modernas técnicas laboratoriais para investigação viral está permitindo que este conceito vigente até meados da década de 90 seja amplamente modificado e o acometimento do nervo facial seja mais bem avaliado na PFP.

Neste estudo, a positividade para o HSV-1 na saliva foi de 29% nos casos de PFP de Bell. Este dado é maior do que o encontrado por Furuta et al., cuja avaliação foi realizada em 176 pacientes. Já comparado com o resultado de Abiko et al., nossos dados são coincidentes, embora sua amostra tenha sido pequena (16 casos). Podemos acreditar que, desta maneira, estes casos positivos tenham como etiologia um processo de reativação do vírus.

Estabelecer esta relação poderá influenciar decisivamente a introdução de drogas antivirais no tratamento destes pacientes. A incidência do HSV-1 não foi influenciada pela faixa etária em nosso estudo.

Este aspecto não é amplamente discutido na literatura e não fundamenta a idéia de que a reativação viral ocorra mais freqüentemente nos indivíduos mais idosos. Um fato relevante foi não encontrar em 80% dos casos com PCR positivo para HSV, o reflexo estapediano. Já nos casos com PCR negativo, houve distribuição igual entre a presença ou ausência deste reflexo.

Analisando este fato, poderíamos postular que se o vírus foi reativado no gânglio geniculado, migrou pelo nervo facial e chegou até a glândula salivar (via nervo corda do tímpano), é provável que tenha havido um processo inflamatório no segmento tímpano-mastóideo do nervo facial e, com isto, o comprometimento do seu ramo estapediano (ausência do reflexo) mais freqüentemente.

Quanto à eletroneurografia do nervo facial, observou-se que não houve diferença significativa dos resultados em comparação com a positividade do PCR para HSV-1 (Tabela 2). Portanto, a presença deste vírus não determinou maior ou menor comprometimento axonal se comparado aos casos sem a presença do HSV-1.

Quanto ao grau de PFP, observamos que os casos com PCR negativo para HSV-1 distribuíram-se homogeneamente entre os graus II a IV. Já nos casos com PCR positivo, 63% deles apresentaram grau V ou VI. Isto indicaria que o vírus leva a um maior comprometimento neural, mas este dado não é corroborado com os achados de eletroneurografia do nervo facial.

Outro fato importante é a evolução clínica dos pacientes, avaliados de acordo com a positividade para HSV-1. Como se observou, a presença de PCR HSV-1 positivo

Quadro 1. Irmandade da Santa Casa Misericórdia de S.Paulo - Departamento de Otorrinolaringologia - Protocolo Paralisia Facial Periférica

Identificação	Nome:	Ficha nº	
	Sexo: M F	Raça: P Pd B A	RG:
	Idade: a m	Data 1º atendimento	Prof:
	Endereço:	Cidade/Estado:	
Exames Complementares	Audiometria: () normal () alterada:		
	Reflexo Estapédico: Direito: () ausente () presente - () com recrutamento		
	Esquerdo: () ausente () presente - () com recrutamento		
	Eletroneurografia: Amplitude: ___ % ___ dias de PFP ___ D ___ E Amplitude: ___ % ___ dias de PFP ___ D ___ E Amplitude: ___ % ___ dias de PFP ___ D ___ E		
Tomografia / Ressonância:			
Etiologia	() Infecciosa:		
	() Traumática: () Bell: () Tumoral: () Metabólica: () Outra:		
Tratamento Clínico	() Corticóide: Predinisona (60 mg/dia- dose matinal por 3 dias - decrescente até 10mg/dia)		
	() Anti-inflamatório não-hormonal: Nimesulide (1 cp ou 1 gota/kg a cada 12 hs - 6 dias)		
	() Anti-viral: Famciclovir 250 mg (8/8hs por 7 dias) () ou Aciclovir 200 1cp 5x/dia 7 dias		
	() Antibióticos: _____ () Outros: _____		
Evolução	Dias de Paralisia: ___ dias-Score: T _ O _ B _ L _ T _ TOTAL: ___ House-grau: ___ ___ dias-Score: T _ O _ B _ L _ T _ TOTAL: ___ House-grau: ___ ___ dias-Score: T _ O _ B _ L _ T _ TOTAL: ___ House-grau: ___ ___ dias-Score: T _ O _ B _ L _ T _ TOTAL: ___ House-grau: ___		
	Foto () sim () não		
	Outros Exames		
	Hemograma, sorologia p/lues, glicemia, colesterol, triglicérides, T3, T4, TSH, líquor EMG, Sorologia p/ Mononucleose, USG parótida, outros		

Quadro 1. Irmandade da Santa Casa Misericórdia de S.Paulo - Departamento de Otorrinolaringologia - Protocolo Paralisia Facial Periférica

<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Data: / /	
Cirurgia	Achados cirúrgicos:
	Dias de pós-operatório: __ dias-Score: T_O_B_L_T_TOTAL: __ House-grau: __ __ dias-Score: T_O_B_L_T_TOTAL: __ House-grau: __ __ dias-Score: T_O_B_L_T_TOTAL: __ House-grau: __ __ dias-Score: T_O_B_L_T_TOTAL: __ House-grau: __
Pós Operatório	

ou negativo não influenciou na recuperação dos pacientes. Este fato também foi observado por Furuta et al.¹³

CONCLUSÃO

A presença do HSV-1 na saliva de pacientes portadores de PFP de Bell indica que a reativação viral pode ser a etiologia desta doença. A detecção do vírus na saliva destes pacientes não influencia o prognóstico da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meier JL, Straus SE. Comparative Biology of Latent Varicella-Zoster Virus and Herpes Simplex Virus Infections. *J Infect Dis* 1992; 166:

S13-S23.
 2. Mair IWS, Traavik T. Peripheral Facial Palsy and Viral Replication. *Acta Otolaryngol.* 1983;95:528-31.
 3. Honda N, Hato N, Takahashi H, Wakisaka H, Kisaki H, Murakami S, Gyo K. Pathophysiology of facial nerve paralysis induced by herpes simplex virus type 1 infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 11:616-22.
 4. Adour KK. Diagnosis and Management of Facial Paralysis. *New Engl J Med* 1982; 5:348-51.
 5. Brackmann DE. Bell's Palsy: Incidence, Etiology, and Results of Medical Treatment. *Otolaryngol Clin North Am* 1974;7:357-67.
 6. Djupesland G, Berdal P, Johannessen TA, Degré M, Stien R, Skrede S. Viral Infection as a Cause of Acute Peripheral Facial Palsy. *Arch Otolaryngol* 1976;102:403-6.
 7. Kukimoto N, Ikeda M, Yamada K, Tsurumashi M, Tomita H. Viral Infections in Acute Peripheral Facial Paralysis Nationwide Analysis Centering on CF. *Acta Otolaryngol. Suppl (Stockh.)* 1988;446:17-22.
 8. Abiko Y, Ikeda M, Hondo R. Secretion and dynamics of herpes simplex virus in tears and saliva of patients with Bell's palsy. *Otol Neurotol* 2002; 23(5): 779-83.
 9. Furuta Y, Fukuda S, Suzuki S, Takasu T, Inuyama Y, Nagashima K. Latent herpes simplex virus type 1 in human geniculate ganglia. *Acta Neuropathol* 1992;84:39-44.
 10. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell Palsy and Herpes Simplex Virus: Identification of Viral DNA in Endoneurial Fluid and Muscle. *Ann Intern Med* 1996;124:27-30.
 11. Kerner MM, Wachim PA, Popper P, Tabor DE, Grody WW. Cloning and Sequencing of Genomic DNA Extracted From Archival Human Temporal Bone Sections. *Laryngoscope* 1994;104:127-34.
 12. Gilbert SC. Bell's palsy and herpesviruses. *Herpes* 2002;9(3):70-3.
 13. Furuta Y, Ohtani F, Chida E, Mesuda Y, Fukuda S, Inuyama Y. Herpes simplex virus type 1 reactivation and antiviral therapy in patients with acute peripheral facial palsy. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28 Suppl:S13-7.
 14. Schirm J, Mulkens PS. Bell's palsy and herpes simplex virus. *APMIS* 1997;105:815-23.
 15. House JW, Brackmann DE. Facial Nerve Grading System. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 1985;92:146-7.