

AMÁLIA PELCERMAN

**ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS SABIN EM PORTADORES DE
HERPES SIMPLES LABIAL RECORRENTE**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista
de Medicina, para a obtenção do Título
de Mestre Profissional em Efetividade e
Saúde Baseada em Evidências.

Orientadora:

Profa. Dra. Edina Mariko Koga da Silva

**SÃO PAULO
2002**

Pelcerman, Amália

Administração de vacinas Sabin em portadores de herpes simples labial recorrente

Amália Pelcerman – São Paulo, 2002

Tese (Mestrado Profissionalizante) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em medicina Interna e Terapêutica.

Título em inglês: Administration of Sabin's vaccine in bearers of recurrent labial herpes simplex.

1. Vacina *anti-herpes* Sabin. 2. Herpes simplex *herpes labial* labial recorrente.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Antônio Roberto Chacra

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

AMÁLIA PELCERMAN

**ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS SABIN EM PORTADORES DE
HERPES SIMPLES LABIAL RECORRENTE**

Presidente da banca: Prof. Dr.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Aprovada em/...../.....

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meu pai, que sempre me incentivou a estudar, e a meus filhos, Patrícia e Ricardo que me acompanharam nesta trajetória de pesquisa e luta diária, e a quem desejo muito sucesso em suas carreiras.

“Só sei que nada sei”

Sócrates

AMÁLIA PELCERMAN

**ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS SABIN EM PORTADORES DE
HERPES SIMPLES LABIAL RECORRENTE**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para a obtenção do Título de Mestre Profissional em Efetividade e Saúde Baseada em Evidências.

**SÃO PAULO
2002**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah pela idealização deste curso que nos abriu a mente para a procura da verdade através das evidências, pelo estímulo dado a cada um de nós para que continuássemos a estudar e a evoluir. Ganhamos sua amizade.

À Prof. Dra. Edina Mariko Koga da Silva, nossa orientadora e amiga, pela paciência e atenção que nos dispensou para a realização deste projeto.

Aos meus filhos, que sempre me apoiaram e estão torcendo por mim.

A meu pai, que durante toda vida me estimulou ao estudo.

À minha mãe, que embora não esteja mais entre nós, mantém seu espírito ligado ao meu, ajudando-me nas dificuldades e compartilhando das alegrias.

À minha irmã, amiga, companheira e colaboradora, sem a qual este projeto não vingaria.

A todos os professores e funcionários da Cochrane pelo apoio logístico e moral.

Aos colegas de mestrado pela alegria, amizade e incentivo para continuar neste projeto.

Ao Prof. Dr. Celso Granato pela orientação no setor de Imunologia.

SUMÁRIO

Dedicatória	VI
Agradecimentos	VII
Listas	IX
Resumo	X
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	9
3. MÉTODOS	9
3.1 Tipo de estudo	9
3.2 Local de estudo	9
3.3 Amostra	9
3.3.1 Tamanho da Amostra	9
3.3.2 Critérios de inclusão	10
3.3.3 Critérios de exclusão	10
4. ANEXOS	16
5. REFERÊNCIAS	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BCG	Bacilo de Colmette e Guérin
CTL	Células citotóxicas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSV	Herpes Simplex Virus
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
JAMA	Journal of American Medical Association
OMS	Organização Mundial de Saúde
VOP	Vacina de poliovírus atenuados

RESUMO

Introdução: O Herpes simples labial recorrente é um problema de saúde pública devido à sua elevada prevalência. Provoca absenteísmo ao trabalho e à escola, podendo estigmatizar o indivíduo, e evoluir para formas mais graves, como a ceratite. Os tratamentos até agora desenvolvidos baseiam-se em antivirais, que demonstram efeitos na diminuição da sintomatologia, no entanto, não prevenindo as recidivas. A vacina Sabin, utilizada na prevenção de poliomielite, possui a capacidade de aumentar a imunidade através dos anticorpos específicos por meio dos CTLs (linfócitos T citolíticos) e potencialmente poderia ser utilizada na imunoprevenção de herpes simples labial recorrente.

Objetivos: Estabelecer a segurança e eficácia da utilização da vacina Sabin na imunoprevenção de Herpes simples labial recorrente.

Tipo de Estudo: Ensaio clínico controlado randomizado, duplo cego.

Local: Ambulatório de Dermatologia e Pronto Atendimento do Hospital São Paulo.

Amostra: pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, que apresentem mais de quatro episódios ao ano, por no mínimo três anos, de herpes simples labial, excluindo gestantes e imunodeficientes.

Intervenção: administração de vacina Sabin em duas doses com intervalo de 1 mês. **Tempo de seguimento:** 1 ano

Desfechos clínicos: 1-Diminuição dos eventos de herpes simples labial; 2-Diminuição da intensidade das crises herpéticas.

Análise de dados: O tamanho da amostra foi calculado em 100 ($\alpha=0,05$; $\beta=0,1$) pacientes para cada grupo, considerando-se uma melhora de 10% no grupo placebo e poder estatístico para detectar melhora de 30% no grupo intervenção, em relação ao placebo. A análise será realizada por intenção de tratamento, com a utilização do teste de qui-quadrado e diferença de risco absoluto.

dicotômicas e teste-t para as contínuas, com nível de significância para o erro alfa de 5%, intervalo de confiança de 95%.

1. INTRODUÇÃO

Herpes simples é uma infecção viral recorrente que se caracteriza pelo aparecimento na pele ou membranas mucosas de agrupamentos únicos ou múltiplos de pequenas vesículas repletas de líquido claro com bases inflamatórias discretamente elevadas. Os vírus da Herpes simples podem causar desde uma infecção assintomática até doença generalizada. Embora as taxas de mortalidade atribuídas a essas infecções sejam baixas, a morbidade é alta devido à elevada prevalência das infecções pelos HSV-1 e HSV-2 (1,2,3,). Estes vírus têm duas propriedades biológicas importantes: a peculiaridade de permanecerem latentes no organismo e a neurovirulência (3).

Estudos de soro prevalência indicam que, aos cinco anos de idade, um terço da população já teve contato com o HSV-1 e que, na adolescência, esse percentual sobe para 70% a 80%. A excreção viral é muito comum, mesmo quando o indivíduo apresenta infecção assintomática: estima-se que até 20% das crianças e adolescentes (seis meses a 14 anos) excretem o HSV-1, enquanto, em adolescentes e adultos, a taxa de excreção viral é inferior a 3%. Aproximadamente 1% das gestantes e nutrízes assintomáticas excreta o vírus HSV-1, o que constitui uma fonte de infecção para o feto ou recém-nascido (3).

As infecções pelo HSV-2 usualmente são adquiridas por contato sexual, e os estudos de soro prevalência demonstram nítido aumento de anticorpos após o início da atividade sexual. Outros fatores relacionados à infecção são a promiscuidade sexual (maiores taxas de soro prevalência em prostitutas, homossexuais e pessoas com múltiplos parceiros), local de moradia e condição sócio-econômica. O HSV-2 também pode ser excretado por indivíduos com infecção assintomática, fato que dificulta a implementação de medidas preventivas (3). Nos Estados Unidos, estudos demonstram que 60% a 80% dos adultos estão infectados pelo HSV-1 e aproximadamente 20% pelo HSV-2 (4). No Brasil a prevalência da infecção pelo HSV é elevada. Aos 15 anos de idade cerca de 60% da população tem reatividade sorológica para o HSV-1. A maioria destas

infecções é assintomática, constituindo um reservatório para a transmissão da doença.

O HSV-1 provoca herpes labial, estomatite herpética e ceratite; o HSV-2 causa herpes genital, transmitida primariamente pelo contato direto com as lesões via sexual e resulta em lesões de pele.

A infecção inicial por HSV geralmente é adquirida na infância e, freqüentemente, é assintomática. O período de incubação varia entre 2 e 12 dias (média de 4 dias). O quadro típico de gengivo-estomatite ocorre na primo infecção e se caracteriza pelo surgimento de lesões vesiculares e ulceradas sobre uma base eritematosa, que variam de 0,5mm a 1,5mm formando agrupamentos, na boca, gengivas e nos lábios, acompanhadas de febre, adenopatia e mal estar. Quando se localizam no nariz, orelhas ou dedos são particularmente dolorosas. As vesículas persistem por alguns dias, começando então a secar, formando uma fina crosta amarelada. Na primo infecção, esse quadro pode durar de duas a três semanas. As crianças costumam apresentar febre alta, ao contrário dos adultos que geralmente apresentam um quadro de faringite e linfadenopatia semelhante ao causado pela mononucleose. As recorrências são anunciadas por pródromos (dor, queimação e prurido) que duram de seis a 48 horas. Na recorrência, observa-se menor número de lesões e resolução mais rápida do quadro (três a quatro dias).

Embora o HSV-1 cause lesões orais, pode causar também lesão genital e acometer qualquer órgão. As infecções genitais pelo HSV-1 e HSV-2 são dolorosas e podem ser acompanhadas por sintomas sistêmicos (febre, mal estar, fadiga, linfadenopatia) e psicológicos (depressão); recorrem com alta freqüência (alguns pacientes apresentam 12 ou mais episódios por ano) e, embora possam ser prevenidas pelo aciclovir, o uso contínuo desse medicamento tem custo elevado e está associado à baixa aderência (1,3,5). Os vírus Herpes Simples são considerados os principais responsáveis por casos de encefalite fatal de ocorrência esporádica nos EUA, podendo ocorrer em qualquer faixa etária, porém sendo mais comum em recém-nascidos e imunodeprimidos. As manifestações clínicas da encefalite causada pelo HSV não são características e o diagnóstico só pode ser feito por técnicas de laboratório (isolamento do agente, exame citológico ou sorologia).

CARACTERÍSTICAS DOS VÍRUS HSV

O vírus HSV contém material genético do tipo DNA e se apresenta com dois sorotipos: HSV-1 e HSV-2. A homologia entre ambos é grande e a reatividade cruzada nos testes laboratoriais bastante importante. O DNA viral codifica mais de 70 polipeptídeos e 11 glicoproteínas designadas por: gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL e gM. As propriedades biológicas de algumas destas glicoproteínas já foram identificadas: a gG é responsável pela antigenicidade dos HSV-1 e HSV-2, permitindo diferenciá-los; as glicoproteínas gD e gB são necessárias para a infectividade e, destas, a gD é a principal responsável pela produção de anticorpos neutralizantes. A glicoproteína gC se liga à fração C3 do complemento e a gE é responsável pela ligação à fração Fc da IgG (3).

PATOGÊNESE

Os vírus HSV infectam os humanos penetrando através das membranas mucosas ou por solução de continuidade da pele. Eles se replicam no local de entrada, usualmente a mucosa oral (HSV-1) ou genital (HSV-2) nas células epiteliais, lesando-as e iniciando um processo inflamatório; infectam as extremidades dos nervos sensitivos e são transportados para a raiz dorsal dos gânglios nervosos, onde permanecem latentes, e seu genoma persiste por toda vida. Como o neurônio é difícil de ser atingido, a latência dos vírus constitui-se em um grande obstáculo à eficácia de uma vacina, já que para providenciar uma terapia efetiva, as vacinas deverão limitar a reativação dos vírus e sua subsequente disseminação.

Podem ocorrer erupções herpéticas recorrentes espontaneamente, precipitadas por exposição ao sol, doenças febris, estresse físico ou emocional, exposição à luz ultravioleta, dano tissular, imunossupressão ou certos alimentos e drogas. O estímulo desencadeante muitas vezes é desconhecido. A queda da imunidade que ocorre com o envelhecimento ou após infecção pelo HIV, doenças malignas ou terapêutica imunossupressora também

aumentam o risco de recorrência da doença por HSV e é possível que vacinas com HSV vivos também desencadeiem a recorrência (3,6). A doença recorrente geralmente é menos severa que a infecção primária, que se manifesta na infância, prolongando-se até a vida adulta.

Embora, nas últimas décadas, tenham ocorrido diversos progressos no entendimento da biologia molecular, história natural e terapêutica das infecções por HSV, ainda não se conhecem os mecanismos responsáveis pela latência e recorrência dessas infecções.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da infecção herpética é fundamentalmente clínico. Após a infecção primária, são detectados anticorpos pelas reações de imunofluorescência, ELISA e neutralização em níveis elevados, porém, insuficientes para evitar recorrências. Devido à alta prevalência de infecção herpética na população geral, a sorologia raramente auxilia o diagnóstico e é de difícil interpretação, em virtude de reações cruzadas entre os dois sorotipos (7).

A sorologia para herpes ou titulação de anticorpos antivírus da herpes simples só é útil no diagnóstico da infecção aguda pelo vírus do herpes simples, detectando-se a elevação do título em pelo menos duas diluições, no intervalo de duas semanas (7). Este recurso raramente é empregado e nele não se detecta a presença específica de IgM (8).

O método ideal para o diagnóstico de infecção pelo HSV é a cultura do vírus, que pelos métodos tradicionais geralmente se torna positiva 2 a 3 dias após a inoculação; combinando cultura do vírus com métodos de detecção de antígenos virais, a cultura pode ser positiva 18 a 24 horas após a inoculação. O material obtido de lesões cutâneas é mais específico, seguido do material do olho, boca, urina, líquido e sangue (7).

TRATAMENTO

No tratamento sistêmico de infecções virais severas utiliza-se o aciclovir, além do valaciclovir e famciclovir. Estas drogas inibem a replicação do vírus, sendo indicadas apenas na fase inicial do surto; após o estabelecimento das lesões, não tem mais ação. Todas elas apenas encurtam a duração dos surtos, não evitando recidivas. O penciclovir tópico pode ser usado para tratar herpes simples orolabial. Se as recorrências são muito freqüentes (mais de seis episódios ao ano) o aciclovir pode ser utilizado para supressão prolongada.

O objetivo do tratamento com vacinas, como a vacina oral contra a poliomielite (com vírus atenuados), é aumentar as defesas imunológicas do hospedeiro do vírus e está relacionado à capacidade da vacina em estimular respostas produtoras de anticorpos específicos. O principal mecanismo da imunidade específica contra infecções virais já instaladas são os CTLs (linfócitos T citolíticos), cuja função fisiológica é a vigilância contra as infecções virais (9). As defesas imunológicas contra o HSV incluem mecanismos específicos e não específicos. Os não específicos ajudam a controlar os vírus precocemente na infecção antes do desenvolvimento de respostas imunológicas específicas. Entre eles encontram-se células naturalmente "assassinas", neutrófilos, macrófagos, citocinas tais como o interferon, fatores de necrose tumorais e fatores estimuladores de colônias, que deverão agir sozinhos ou em variadas combinações removendo partículas de vírus ou "matando" células infectadas com os vírus. Os mecanismos específicos incluem imunidade humoral (anticorpos), imunidade mediada pelas células T, que são as células T citotóxicas (CTL CD4) e liberação de citocinas. Os anticorpos parecem ser importantes para prevenir e limitar a infecção primária. As glicoproteínas contidas na capa dos vírus, principalmente as gB, gC e gD são importantes alvos para os anticorpos. Como o vírus do herpes simples se difunde predominantemente pela passagem direta de célula para célula, as CTL parecem ser mais importantes do que os anticorpos no controle de infecção estabelecida. Estudos comparando indivíduos infectados que apresentam e que não apresentam recorrência sugerem que alterações na produção de citocinas podem se correlacionar com o desenvolvimento de infecção recorrente (10,11,12). As CTL podem ser demonstradas em todas as

infecções por herpesvírus em humano, mas as evidências de seu papel protetor são duvidosas (13).

Tratando-se o Herpes labial recorrente de doença contagiosa, o tratamento precoce e a prevenção tornam-se essenciais para a Saúde Pública, evitando disseminação no ambiente de trabalho e absenteísmo. Embora várias ações terapêuticas tenham sido preconizadas para prevenção da doença, nenhuma ainda se mostrou eficaz e segura.

HISTÓRICO

Os estudos clínicos para tratamento do HSV começaram na década de 1920, quando a vacina antivariólica era administrada em estudos abertos. A base teórica para estes estudos era que HSV e vaccinia provocavam reação cruzada, teoria esta abandonada. A eficácia da BCG, outra vacina não específica também foi colocada à prova, e subseqüentemente desaprovada (14).

Em 1950 e 1960 a autoinoculação foi usada para tratar herpes recorrente. Algumas vezes as lesões recorriam tanto nos locais da vacinação quanto nos sítios das lesões anteriores (15,16). Como a infecção natural nem sempre prevenia lesões no local da autoinoculação, estes estudos sugeriam que uma vacina profilática seria necessária para provocar uma defesa imunológica mais forte do que a naturalmente adquirida.

Diversos estudos utilizando vacinas com vírus vivos não induziram à boa resposta de anticorpos e não foram capazes de proteger contra infecção ou recorrência de herpes oral ou genital. Devido à sua baixa eficácia e ao risco de inoculação de vírus com potencial oncogênico, as vacinas contra os HSV contendo vírus vivos foram abandonadas. Algumas vacinas inativadas contra HSV-1 e HSV-2 desenvolvidas a partir de vírus cultivado em cérebro de camundongo também foram abandonadas, pois as vacinas que contêm proteínas de animais podem desencadear doenças desmielinizantes.

Mais recentemente, surgiram novas técnicas que permitem a remoção do DNA viral, possibilitando novas pesquisas com vacinas contendo vírus inativados. Entretanto, a maioria dos estudos não foi controlada com placebo e os resultados foram muito variáveis. Com o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular, foram desenvolvidas novas vacinas que contêm apenas partículas de superfície, que não causam infecção crônica e não têm potencial oncogênico (3). Estes estudos estão em andamento em animais de experimentação. Infelizmente na maioria dos estudos realizados em seres humanos não foi utilizada uma metodologia apropriada para avaliar a efetividade destas vacinas (2,3).

Revisando a literatura, encontramos uma carta datada de 1957 enviada ao editor do JAMA - J. Am. Med. Assoc. por Leon Adoni, M. D. e Donald Tschan, M. D. do Departamento de Dermatologia da Temple University Medical Center, Philadelphia, relatando dois casos de pacientes que entraram em contato com vírus da poliomielite com significativa melhora do herpes simples recorrente sugerindo este tratamento para o futuro. O primeiro caso refere-se a um rapaz de 25 anos de idade com história de crises repetidas de herpes labial desde a infância, de aparecimento trimestral que nunca havia sido tratado. Nos primeiros sete meses de 1956 ele trabalhou no Departamento de Virologia da Temple University Medical Center como técnico de laboratório. Durante o seu trabalho manuseava pipetas transferindo culturas de tecidos contendo a célula HeLa que era impregnada com os três tipos de vírus da poliomielite. Por várias vezes ingeriu acidentalmente as culturas líquidas. Este paciente teve seu último episódio de herpes simples um mês antes de sua contratação.

O segundo paciente era um rapaz de 20 anos também com história de herpes recorrente desde a infância, seis a sete vezes ao ano. Foram injetadas duas doses de vacina antipólio durante o verão de 1956 e em um ano não houve recorrência das crises. Estas observações levavam a crer que a vacina antipólio "podia prevenir episódios recorrentes de herpes simples" (17).

O fato curioso levou vários pesquisadores a realizar trabalhos nesta linha, até que em 1974, um estudo com a vacina Sabin no tratamento de

herpes simples recorrente em 23 pacientes acompanhados por 4 anos mostrou que não houve recorrência das crises nem efeitos colaterais significativos (18). Este estudo, no entanto, foi realizado com um número de amostra pequeno e com ausência de placebo-controle, sugerindo novos estudos, melhor desenhados. Baseado neste resultado concluiu-se que a administração oral da vacina Sabin era um método "simples, seguro e extremamente efetivo" de tratar herpes simples recorrente.

Em 1980 foi realizado um ensaio clínico controlado duplo-cego com 48 pacientes, comparando doentes com herpes labial e genital divididos em dois grupos, tratados com a vacina trivalente Sabin (administrada em três doses: no "dia 1", "dia 30" e "dia 60") versus placebo, seguidos por oito meses, e que não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, utilizando os seguintes desfechos: desaparecimento e redução do número de crises nos primeiros seis meses (19). Observamos que neste estudo não foram relatados os efeitos colaterais. Este foi o único ensaio clínico controlado encontrado neste período e com base nele foi publicado em 1991 um boletim no Canada Diseases Weekly Report declarando que não havia justificativa em usar esta terapia, havendo ainda "possibilidade" de sérios efeitos colaterais, particularmente em pacientes ou em seus contatos que tivessem imunodeficiência (20).

Em 2000 foi publicado um trabalho sobre o seguimento por 20 anos de 75 adolescentes com dez crises por ano de herpes simples (labial ou genital) por 4 anos consecutivos, tratados com vacina anti poliomielite Sabin. Dois terços dos pacientes tinham sido submetidos a exames imunológicos e em metade deles mostrou-se escassez de IgA. O procedimento exigia restrição a cigarro, álcool, exposição a raios ultravioleta e sono irregular. Iniciou-se o Levamisol (anti-helmíntico que entre outras ações, induz ao aumento da imunidade) e a seguir 2 a 3 gotas de Sabin inicialmente todo mês e quando as queixas diminuíram, o intervalo foi mais prolongado. O estudo mostrou a eficácia da vacina Sabin associada ao Levamisol na melhora da imunidade desta população e na recorrência dos episódios de herpes (21). Não há referência sobre o uso de placebo controlados neste estudo.

Dadas estas controvérsias e visto que desde 1980 não são realizados ensaios clínicos randomizados placebo-controlado com a vacina Sabin, e, sendo este tratamento de baixo custo e fácil administração, a realização de novos estudos para a avaliação da eficácia e segurança da vacina antipólio na herpes simples labial recorrente com um número maior de participantes se justifica.

2. OBJETIVOS:

Verificar a eficácia e segurança da utilização do uso profilático vacina Sabin na recorrência de herpes simples labial.

3. MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego

3.2 Local do estudo

Ambulatório de Dermatologia e Pronto Atendimento do Hospital São Paulo

3.3 Amostra

3.3.1 Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado em 100 ($\alpha=0,05$; $\beta=0,1$) pacientes para cada grupo, considerando-se uma melhora de 10% no grupo placebo e poder estatístico para detectar melhora de 30% no grupo intervenção, em relação ao placebo.

3.3.2 Critérios de inclusão

Pacientes acima de 18 anos, de ambos os sexos, com mais de 4 episódios de herpes simples ao ano, por no mínimo 3 anos, virgens de tratamento para herpes simples.

3.3.3 Critérios de exclusão

Gestantes e imunodeprimidos.

Intervenção

Os pacientes serão divididos em 3 grupos, randomizados através de uma tabela de números randômicos gerada no programa Epi-Info 6.04. Para cada paciente que preencher os critérios de inclusão e que aceitar participar do estudo será dado um número seqüencial da tabela de números randômicos, e encaminhado para a Farmácia do HSP. Na farmácia do HSP, um farmacêutico responsável, não participante do estudo, terá preparado 300 pacotes idênticos e numerados de tratamento, com 100 para tratamento A, 100 para tratamento B e 100 para tratamento C. Será apenas do conhecimento deste farmacêutico o conteúdo de cada pacote, e essa informação só será revelada no final do estudo, salvo intercorrências que levem à interrupção da pesquisa.

Tratamento:

A= antiviral + Sabin

B= antiviral + placebo

C= antiviral

Após a randomização serão administradas 2 gotas de vacina Sabin via lingual por dose, segundo o produto utilizado em nosso meio, sem necessidade de jejum prévio, em 2 doses, com intervalo de um mês entre elas.

Será um estudo duplo cego, onde nem profissionais envolvidos no projeto nem pacientes saberão a que grupo pertencem.

Os retornos ocorrerão a cada 3 meses e a cada novo episódio de herpes simples, durante um ano, a partir da data da primeira dose. Os pacientes serão orientados a utilizarem tratamentos com antivirais convencionais na fase aguda.

Para prevenção de perdas no acompanhamento de pacientes, na inclusão haverá uma equipe responsável pela obtenção dos endereços: residencial e comercial do(a) paciente e de familiares; dos telefones residencial, comercial, de parentes próximos, vizinhos e amigos.

Além disso, obter dados sobre pontos de referência da moradia e do local de trabalho, assim como os meios de transporte utilizados para chegar a estes endereços.

Se o paciente faltar à primeira consulta, a equipe se encarregará de telefonar e mandar telegrama para contato. Na ausência de resposta irá uma visitadora domiciliar. O procedimento será válido para qualquer falta durante o seguimento.

Serão consideradas perdas, pacientes não localizados após a segunda visita domiciliar por mudança de endereço não notificada.

Vacina Oral Contra Poliomielite

Após realizar sucessivas passagens em hospedeiro animal, Sabin desenvolveu cepas atenuadas dos três tipos de poliovírus com perda de neurovirulência e manutenção da capacidade infectante no trato alimentar e da capacidade imunogênica (22).

A vacina de poliovírus atenuados (VOP) é administrada por via oral, e, à semelhança da infecção pelo vírus selvagem da pólio, há

desenvolvimento da imunidade tanto local, no nível da mucosa, quanto humoral (23,24).

Liberada para uso nos Estados Unidos, em 1962, a vacina oral de poliovírus vivos atenuados suplanta gradualmente a vacina de poliovírus inativados graças à sua superioridade em termos de capacidade imunogênica e à habilidade em induzir produção local de anticorpos da classe IgA na orofaringe e no trato gastrointestinal; tem relevância também o baixo custo e a facilidade de administração (24,25).

Além da imunidade produzida, o vírus vacinal compete com o vírus selvagem da pólio pela ocupação dos sítios de acoplamento na luz intestinal, sendo por isso bastante eficaz no bloqueio de surtos (26). Os vírus vacinais que colonizam o intestino são excretados em grande quantidade nas fezes e podem infectar secundariamente contatos suscetíveis do indivíduo vacinado, produzindo imunidade também neles. A capacidade das cepas atenuadas de se disseminarem contribui para uma taxa maior de imunização do que a fornecida pela cobertura vacinal (27). Esses conhecimentos forneceram o embasamento para as campanhas de vacinação em massa, implantadas com sucesso em várias regiões do mundo.

A vacina antipoliomielítica atenuada pode se apresentar em suspensão trivalente (contendo os três tipos de poliovírus), bivalente (contendo dois tipos) ou monovalente (contendo apenas um tipo), sendo utilizada a forma trivalente para imunizações de rotina.

Na maioria das crianças suscetíveis que recebem a vacina oral, o vírus persiste na orofaringe por uma a duas semanas e é excretado nas fezes por período de até dois meses, sendo o pico da excreção na primeira semana após a administração (28).

- Composição da Vacina (29)

A vacina utilizada em nosso meio é trivalente, composta de poliovírus vivos atenuados com a seguinte concentração:

P1 – 1.000.000 DICT50

P2 – 100.000 DICT50

P3 – 600.000 DICT50

Contém ainda o cloreto de magnésio como estabilizante e o vermelho amaranth ou roxo de fenol como indicadores de pH.

- Contra-Indicações

Devido ao risco de ocorrência de paralisia associada à vacina, a VOP não deve ser administrada a pacientes imunodeficientes ou a crianças hípidas em contato domiciliar com imunodeficientes. Deve-se adiar a vacinação em quadros de vômitos ou diarreia.

- Efeito Adverso

Apesar do enorme sucesso alcançado pela vacina de poliovírus atenuados, alguns problemas foram observados em relação ao seu uso. Um deles é a ocorrência de pequeno número de casos de paralisia associados à vacina, em vacinados e seus contatos, geralmente familiares (30). Amplo estudo coordenado pela OMS em 13 países mostrou que o risco desta complicação, na população como um todo, é de um caso para cada 3,2 milhões de doses de vacina aplicadas. Das três cepas contidas na vacina, a cepa Sabin tipo 3 é a menos estável do ponto de vista genético, sendo a principal responsável pelos casos de paralisia associados à vacina (31).

Nos Estados Unidos, a taxa estimada de paralisia associada à VOP é de 1/2,4 milhões de doses distribuídas. O risco após a primeira dose é de 1/750.000 doses, e muito menor em doses subseqüentes. (1/5,1 milhões).

O risco é ligeiramente maior no adulto que na criança e, por conter vírus vivos atenuados, o risco de paralisia pós-vacinal é 3.200 a 6.800 vezes maior no imunodeficiente, principalmente naqueles com deficiência da imunidade humoral.

Pacientes imunodeficientes que adquirem paralisia após a vacina podem excretar o vírus vacinal pelas fezes por períodos prolongados, de até nove anos (32). Este é um fato preocupante, pois pode resultar na manutenção da circulação de poliovírus no meio ambiente (33).

No Brasil a notificação de poliomielite pós-vacinal tem sido baixa, ao teor de 1/4,4 milhões a 1/6,7 milhões de doses administradas. Poucos casos de pólio associados à vacina são anualmente registrados.

Segundo critérios da OMS para definição de caso de poliomielite associado à vacina, existem dois tipos de pólio relacionados à vacina:

1. Caso de poliomielite associado à vacina: paralisia flácida e aguda que se inicia entre quatro a 40 dias após o recebimento da VOP e que apresenta seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.
2. Caso de poliomielite associado à vacina de contatos (comunicantes): paralisia flácida aguda que surge após contato com criança que tenha recebido VOP até 40 dias antes. A paralisia surge quatro a 85 dias após a vacinação, e deve apresentar seqüela neurológica compatível com poliomielite 60 dias após o início do déficit motor.

Variáveis a serem estudadas:

1. Diminuição do número de eventos de herpes simples.
2. Diminuição da intensidade das crises herpéticas avaliadas através da extensão da lesão.

Análise de dados:

A análise será realizada por intenção de tratamento, com a utilização do teste de qui-quadrado e diferença de risco absoluto para variáveis dicotômicas e teste-t para as contínuas, com nível de significância para o erro alfa de 5%, intervalo de confiança de 95%.

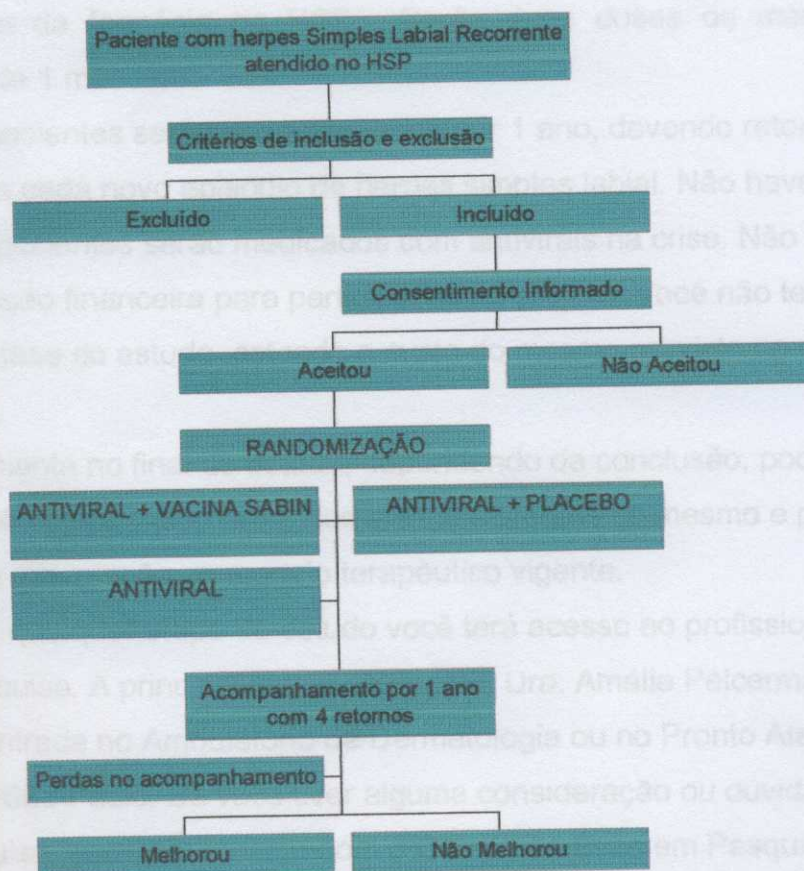
4. ANEXOS

Este protocolo deverá atender ao critério 5 de Jadad pois:

1. Estudo descrito como randomizado
2. Randomização adequada
3. Estudo descrito como duplo cego
4. Duplo cego adequado
5. Descrição das perdas e exclusões.

JAMA, 1995

FLUXOGRAMA



4. ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Administração de Vacinas Sabin em Portadores de Herpes Simples Labial Recorrente

Esta pesquisa é um ensaio clínico controlado que tem como objetivo analisar a segurança e eficácia na utilização da vacina Sabin na prevenção do Herpes simples labial recorrente.

Os pacientes que preencherem os critérios de inclusão no estudo serão randomizados, isto é, poderão receber o tratamento A (antiviral + Sabin), B (antiviral + placebo) ou C (antiviral), dependendo do pacote de medicamentos que receberem da farmácia do HSP. Serão duas doses de medicamentos com intervalo de 1 mês entre elas.

Os pacientes serão acompanhados por 1 ano, devendo retornar a cada 3 meses e a cada novo episódio de herpes simples labial. Não haverá riscos, pois todos os pacientes serão medicados com antivirais na crise. Não haverá remuneração financeira para participação no projeto. Você não terá despesas em qualquer fase do estudo, estando o custo do mesmo previsto no orçamento da pesquisa.

Somente no final do estudo, dependendo da conclusão, poderemos saber dos benefícios do tratamento, dos efeitos adversos do mesmo e propor alguma mudança em relação ao manejo terapêutico vigente.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso ao profissional responsável pela pesquisa. A principal investigadora é a Dra. Amália Pelcerman que poderá ser encontrada no Ambulatório de Dermatologia ou no Pronto Atendimento do Hospital São Paulo. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – R. Pedro de Toledo 715 – primeiro andar, Vila Mariana, São Paulo/SPP, telefones 0XX –11-5576-4564, 0XX-11-5571-1062, Fax: 0XX –5539-7162.

Você terá total liberdade para retirada de consentimento em participar da pesquisa em qualquer etapa do estudo, sem qualquer prejuízo ou constrangimento à sua pessoa nesta instituição na qual está sendo atendido.

As informações obtidas com o estudo serão analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum deles, sendo o material utilizado somente para esta pesquisa. Todos terão direito de se manter atualizados sobre os resultados parciais da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente cientificado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o citado estudo. Discuti com o profissional que me atendeu sobre a decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concorde voluntariamente em participar deste estudo, e que poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesse serviço.

..... Data/...../.....

Assinatura do participante

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento livre e esclarecido deste profissional para sua participação neste estudo.

..... Data...../...../.....

Assinatura da testemunha

..... Data...../...../.....

Amália Pelcerman

Responsável pelo Estudo

5. REFERÊNCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Arboviruses. in: Peter G (ed.) 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th. ed. Elk Grove Village: 266-77, 1997
2. Ashley RL, Crisostomo FM, Doss M et al. Cervical antibody responses to a herpes simplex virus type 2 glycoprotein subunit vaccine. J Infect Dis. 178:1-7, 1998
3. Whitley RJ. Herpes simplex viruses. In: Fields BN; Knipe DM; Howley PM. Fields Virology. 3rd. ed. Lippincott-Rave, Philadelphia: 2297-2332, 1996
4. Burke RL. Current states oh HSV vaccine development. In: The Human Herpesviruses. B Rizman, RJ Whitley, C Lopez (eds) Raven Press, New York, 1993
5. Kohl S. Herpes simplex virus. In: Behrman RB; Kliegman RM; Arvin AM; Nelson Textbook of Pediatrics. 15th. ed. WB Saunders Co, Philadelphia. 885-889, 1996
6. Walter R; Hartman K; Fleisch F et al. Reactivation of herpesvirus infections after vaccinations Lancet. 353:19, 1999
7. Atualização terapêutica – 20^a. edição, 2001: Prado F C; Ramos J; Valle J C
8. Manual de Exames Fleury
9. Imunologia, 2000. Abbas, Abul K et al
10. Cunningham AL; Merigan TC. Interferon production appears to predict time of recurrence of herpes labialis. J Immunol 1993; 130:2397-9.
11. Shillito EJ; Wilton JMA; Lehner T. Sequential changes in cell-mediated immune responses to herpes simplex virus after recurrent herpetic infection in humans. Infect Immun 1977; 18: 130-7
12. Kuo Y; Lin C. Recurrent herpes simplex virus type 1 infection precipitated by the impaired production of interleukin-2, alpha interferon, and cell mediated immunity. J Med Virol 1990; 31:183-9.
13. Borysiewicz K; Sissons JGP. Cytotoxic T Cells and Human Herpes Virus Infections. Current Topics in Microb and Immunol, 1994; 189.
14. Douglas JM; Vontver A; Stamm WM, et al. Ineffetiveness and toxicity of BCG vaccine for the prevention of recurrent genital herpes. Antimicrob Agents Chemoter 1985; 27:203.

15. Lazar MP. Vaccination for recurrent herpes simplex infection. Initiation of a new disease site following the use of unmodified material containing the live virus. *Arch Dermatol* 1956;73: 70-71.
16. Blank H;Haines HG. Experimental human reinfection with herpes simplex virus. *J Invest Dermatol* 1973;61: 223-225.
17. Adoni L;Tschan DN.Poliomyelitis vaccine and recurrent herpes simplex.Jama -J Am Med Assoc 1957; 164: 205.
18. Tager A. Preliminary report on treatment of recurrent herpes simplex with poliomyelitis vaccine (Sabins). *Dermatologica* 1974;149:253-255
19. Morel P;Vallee G;Civatte J;Ajjan N. Ineffectiveness of poliomyelitis vaccine in the treatment of relapsing herpes- a double blind comparative study with placebo.*Nouv Presse Med* 1980;9 :1099-1100.
20. Wells G.Use of oral poliovirus vaccine for unlicensed indications. *Can Med Assoc J* 1991;145 (5).
21. Plesnik V;Machalek J. Prevention of recurrence herpes with poliovaccine.*Epidemiol Mikrobiol Immunol*;49 (3):103-9,2000.
22. Sabin AB. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine. *J Am Med Assoc*.164:1216-23,1957.
23. Fox JP.Modos de acción de las vacunas antipoliomielíticas en relación con la inmunidad resultante. In:Simpósio Internacional sobre el control de la poliomyelitis. Organización Panamericana de la Salud, Washington (Publicación Científica,484.77-82,1985.
24. Ogra PL;Karzon DT,RighthandF,MacGillivray M.Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated polio vaccine and natural infection.*New Engl J Med*.279:893-900,1968.
25. Sabin AB.Present position of immunization against poliomyelitis with live virus vaccines.*Br Med J*. 1:633-80,1959.
26. John JT;Pandian R;Gadomski A;Steinhoff M;John M;Ray M. Control of Poliomyelitis by pulse immunization in Vellore,India.*Br Med J*.286:31-2,1983.
27. Heymann DL;Murphy K;Brigaud M;Aymard M;Tembon A;Maben K. Oral poliovirus vaccine in tropical Africa;greater impact on incidence of paralytic

disease than expected from coverage surveys and seroconversion rates. Bull World organ. 65:495-501, 1987.

28. American Academy of Pediatrics. Poliovirus Infections. In: Peter g (ed.) 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th. ed. Elk Grove Village. IL American Academy of pediatrics. 424-33, 1997.
29. Imunizações- Fundamentos e Prática –4^a. edição –2000. Farhat CK; Carvalho ES; Weckx LY; Carvalho LHFR; Succi RCM. Vacina oral contra poliomielite
30. WHO Collaborative Study Group. Relation between acute persisting spinal paralysis and poliomyelitis vaccine –Results of a ten year enquiry. Bull World Health Organ. 60:231-42, 1982.
31. Cockburn WC. The work of the WHO consultative group on poliomyelitis vaccines. Bull World health Organ. 66:143-54, 1988.
32. Centers for Disease Control and prevention. Prolonged poliovirus excretion in an immunodeficient person with vaccine – associated paralytic poliomyelitis. MMWR. 46:641-3, 1997.
33. Khetsuriani N; Prevots DR; Pallansch M; Kew O. Vaccine-derived poliovirus (VDPV) persistence among immunodeficient persons with vaccine – associated paralytic poliomyelitis (VAPP). San Francisco. Abstract. 676:373; 39th. ICAAC, 1999