



Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

ISSN: 1808-8694

revista@aborlccf.org.br

Associação Brasileira de
Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-
Facial
Brasil

Alcantara de Oliveira Santos, Mônica; Caiaffa Filho, Hélio H.; Ferreira Vianna, Melissa; Guimarães do
Prado Almeida, Andressa; Lazarini, Paulo Roberto

Vírus varicela zoster em paralisia de Bell: estudo prospectivo

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, vol. 76, n.º 3, mayo-junio, 2010, pp. 370-373

Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=392437894016>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Varicella zoster virus in bell's palsy: a prospective study

Vírus varicela zoster em paralisia de Bell: estudo prospectivo

Mônica Alcantara de Oliveira Santos¹, Hélio H. Caiaffa Filho², Melissa Ferreira Vianna³, Andressa Guimarães do Prado Almeida⁴, Paulo Roberto Lazarini⁵

Keywords:

prospective studies,
varicella,
bell's palsy,
facial paralysis,
herpes zoster.

Abstract

Although Bell's palsy is the major cause of acute peripheral facial palsy, its pathogenesis remains unknown. Reactivation of the varicella zoster virus has been implicated as one of the main causes of Bell's palsy, however, studies which investigate the varicella zoster virus reactivation in Bell's palsy patients are mostly Japanese and, therefore, personal and geographic characteristics are quite different from our population. **Aims:** To determine varicella zoster virus frequency in saliva samples from patients with Bell's palsy, using PCR. **Material and Method:** One hundred seventy one patients with acute peripheral facial palsy were prospectively enrolled in this study. One hundred twenty were clinically diagnosed with Bell's palsy, within one week of onset of the disease and no previous anti-viral therapy. We had 20 healthy adults as controls. Three saliva samples were collected from patients and controls at initial examination and at one and two weeks later. The detection of the varicella zoster virus DNA was performed using PCR. **Results:** Varicella zoster virus was detected in two patients (1.7%). The virus was not identified in saliva samples from the controls. **Conclusions:** Varicella zoster virus was detected in 1.7% of saliva samples from patients with Bell's palsy, using PCR.

Palavras-chave:

estudos prospectivos,
herpes zoster,
paralisia de bell,
paralisia facial,
varicela.

Resumo

Embora a paralisia de Bell seja o tipo mais frequente de paralisia facial periférica, sua causa ainda é objeto de inúmeros questionamentos. A reativação do vírus varicela zoster tem sido considerada uma das principais causas da paralisia de Bell, porém, os poucos trabalhos que estudam a prevalência do VVZ como agente etiológico da PB são japoneses, o que determina características geográficas e populacionais bastante dispareas de nossa população. **Objetivos:** Verificar a frequência do vírus varicela zoster em saliva de indivíduos com PB, pela técnica de PCR. **Material e Método:** Estudo prospectivo com 171 pacientes com PFP, sendo 120 pacientes portadores de paralisia de Bell, com até uma semana de evolução, sem uso prévio de drogas antivirais. O grupo controle foi composto de 20 adultos saudáveis. Nestes indivíduos foram coletadas três amostras de saliva em semanas consecutivas, para pesquisa de DNA viral pela técnica de PCR. **Resultados:** O vírus varicela zoster foi encontrado em amostras de saliva de dois pacientes com paralisia de Bell (1,7%). Nenhum vírus foi identificado no grupo controle. **Conclusão:** Foi verificada frequência de 1,7% para vírus varicela zoster em amostras de saliva de pacientes com paralisia de Bell, pela técnica de PCR.

¹ Mestranda da Faculdade de Ciências Médicas de Santa Casa de São Paulo, Médica otorrinolaringologista.

² Professor Doutor, Diretor Técnico de Serviço de Saúde Laboratório de Biologia Molecular - Divisão de Laboratório Central - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

³ Mestre, Doutoranda da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

⁴ Médica Otorrinolaringologista, Ex-residente do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

⁵ Professor Doutor, Professor assistente do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 19 de julho de 2009. cod. 6514

Artigo aceito em 24 de agosto de 2009.

INTRODUÇÃO

A paralisia facial periférica (PFP) foi descrita por Sir Charles Bell (1774-1842) em 1821. Inicialmente, todos os quadros de paralisia do nervo facial passaram a ser chamados de Paralisia de Bell (PB). Entretanto, com a descoberta de causas da doença, apenas os quadros idiossincráticos mantiveram esta denominação.

Em pesquisas sobre a PFP, a PB é a forma clínica mais comum¹⁻³. Sua incidência foi estimada em 20 a 30 casos em cada 100.000 pessoas⁴⁻⁶. Embora seja o tipo mais frequente de PFP, a causa da PB ainda é objeto de inúmeras teorias e questionamentos.

O vírus varicela zoster (VVZ) foi um dos primeiros vírus a serem relacionados à PFP. James Ramsay Hunt, em 1907, descreveu manifestações de PFP e lesões cutâneas típicas (vesículas e bolhas) na pele das conchas auriculares, associadas frequentemente a zumbido e vertigem. Este quadro, causado pelo VVZ, passou a ser chamado de Síndrome de Ramsay Hunt (SRH), em homenagem ao autor⁷.

Geralmente, a aparição das lesões cutâneas é anterior à PFP; entretanto, em 14% dos casos, esta erupção é posterior, podendo inexistir em alguns indivíduos⁸. Estes casos de PFP causados por VVZ e sem manifestação cutânea têm sido denominados zoster sine herpete (ZSH).

Em 1991, Dlugosch⁹ et al. descreveram a técnica de detecção do VVZ pelo teste de reação de polimerase em cadeia (PCR). Esta técnica impulsionou novas publicações que vieram a confirmar a presença de vírus da família herpes em casos de PFP, entre elas as de: Furuta et al.¹⁰, que utilizaram swab de orofaringe; Murakami et al.¹¹, PCR em exsudato de pele de região auricular; Pitkäranta et al.¹², PCR na lágrima; Furuta et al.¹³ e Lazarini et al.¹⁴, PCR em saliva.

McCormick¹⁵ foi o primeiro a propor a teoria da reativação viral, segundo a qual, após um contágio inicial, o vírus seguiria por via sanguínea ou axonal retrógrada até os gânglios sensitivos e nestes, permaneceria latente¹⁶⁻¹⁸. A reativação viral ocorreria por uma diminuição da atividade imune que poderia ser desencadeada por alterações metabólicas¹⁵, procedimentos cirúrgicos ou odontológicos^{19,20} ou mesmo situações de estresse ou imunossupressão²¹.

Os vírus, quando reativados, sofreriam replicação e difundir-se-iam pelo nervo facial e seus ramos, levando ao processo inflamatório que acarretaria a PFP. Um dos ramos do nervo facial, o nervo corda do tímpano, responsável pela inervação das glândulas submandibular e sublingual, também receberia estes vírus reativados e, ao estimular a salivação, possibilitaria a passagem destes agentes para a saliva. Neste fluido salivar, seria possível identificar o DNA viral por meio da técnica do PCR¹⁴.

Certamente, conhecer o agente agressor, identificando a causa da PB, nortearia tanto a conduta como um tratamento mais adequado aos pacientes com PFP.

Infelizmente, a grande maioria dos trabalhos que estuda a prevalência do VVZ na saliva, como agente etiológico da PB, o fazem na população japonesa, o que determina um grupo populacional e características geográficas bastante díspares de nossa população.

De modo geral, a prevalência dos vírus da família herpes não é a mesma em todo o mundo, apresentando variações entre países^{22,23} e regiões²⁴. A prevalência da própria PFP também é variável. Em Madri, a incidência anual foi estimada em 24,1 por 100 mil habitantes²⁵. Na Sicília²⁶, a prevalência foi de 642,8 por 100 mil habitantes, quase trinta vezes maior.

Estas variações epidemiológicas na manifestação viral podem acarretar um diferente perfil etiológico da PB em nosso meio, fato ainda não estudado.

Diante desta realidade, torna-se importante estudar a relação da PB com o vírus varicela zoster, descrevendo sua frequência e suas características em nosso meio. Desta forma, objetivo do trabalho foi verificar a frequência do vírus varicela zoster em saliva de indivíduos com paralisia facial periférica de Bell, pela técnica de PCR.

MATERIAL E MÉTODO

Estudo prospectivo realizado em hospital terciário, o qual foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em seres humanos desta instituição (Projeto 080/06).

Foram avaliados, prospectivamente, 120 pacientes atendidos no Departamento de Otorrinolaringologia e diagnosticados clinicamente como portadores de PB, no período de agosto de 2002 a outubro de 2007, de acordo com os seguintes critérios de inclusão:

- a) PFP aguda;
- b) Início dos sintomas de até uma semana antes da data do primeiro atendimento;
- c) Exame clínico e otorrinolaringológico sem evidências de outros fatores causais para a paralisia;
- d) Sem tratamento com drogas antivirais.

O grupo controle foi composto de 20 adultos sem alterações otológicas, neurológicas ou vigência de infecção aguda.

No primeiro atendimento, os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico geral e otorrinolaringológico. Todos eles foram encaminhados para retornos semanais para acompanhar a evolução do quadro de paralisia, que foi mensurado de acordo com a classificação de House-Brackmann^{27,28}.

Os pacientes com PB e os controles foram submetidos, na admissão, à coleta de saliva de região do soalho da boca utilizando-se uma seringa descartável de 5 ml, estéril e sem agulha. O fluido salivar foi armazenado em recipiente adequado para realização de PCR (Eppendorf).

Foram realizados testes para detecção do DNA viral do VVZ pela técnica de PCR tradicional, com a utilização

de primers VVZ-7 (5' ATG TCC GTA CAA CAT CAA CT 3'/5'CGA TTT TCC AAG AGA GAC GC 3') previamente descritos, para estes vírus.

RESULTADOS

Foram avaliados 171 pacientes que apresentaram o diagnóstico de PFP, no período de agosto de 2002 a outubro de 2007. Destes pacientes, 120 adequaram-se aos critérios de inclusão e exclusão pré-determinados.

Dos 120 pacientes estudados, 64 (53,3%) eram do sexo feminino e 56 (46,7%), do sexo masculino. A idade variou de três a 80 anos, com uma média de 37,55 ($\pm 17,36$) anos.

O VVZ foi pesquisado pela técnica de PCR, sendo encontrado em dois pacientes com PB (1,7%, com intervalo de confiança de prevalência variando de 0,2% a 5,9%).

No grupo controle não foi encontrado DNA de VVZ em nenhuma amostra.

Esta diferença quanto à positividade do PCR entre os grupos caso e controle, embora presente, não foi estatisticamente significante, como demonstrado pelo teste exato de Fisher com $p= 0,734$ (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados da pesquisa de DNA viral de VVZ, pela técnica de PCR, em saliva de 120 pacientes com paralisia de Bell e 20 casos controle.

	VVZ		Total
	PCR positivo	PCR negativo	
PB	2	118	120
Controles	0	20	20
Total	2	138	140

PB = Paralisia de Bell VVZ = vírus varicela zoster PCR = reação de polimerase em cadeia

Descrição dos casos com PCR positivo para VVZ

1) Paciente do sexo masculino, 62 anos, com PFP à esquerda há um dia da admissão. O grau de paralisia nesta consulta era HB VI. Nesta primeira avaliação, foi coletada saliva dos pacientes na qual foi detectado o VVZ. O paciente não retornou mais a nosso serviço para as demais consultas.

2) Paciente do sexo masculino, 62 anos, com PFP à direita há 12 horas da admissão. O grau de paralisia na primeira consulta era HB IV. Foi coletada saliva do paciente nesta primeira consulta na qual foi detectado o VVZ. O paciente retornou após uma semana, mantendo o grau de paralisia e optou-se por realizar nova coleta de saliva, para confirmar o resultado encontrado. Esta segunda amostra também apresentou DNA viral de VVZ. Após quatro semanas o paciente retornou sendo observado que o grau de paralisia era de HB III.

DISCUSSÃO

O presente trabalho encontrou dois pacientes com PCR positivo para VHS. Apesar deste resultado não ser estatisticamente significante, dois fatos levam a acreditar que poderia haver uma relação etiológica nestes achados.

Em primeiro lugar, nenhuma amostra do grupo controle foi positiva. Parafraseando Murakami et al.²⁹: “o resultado positivo significa apenas que o vírus está presente, o que nos leva a acreditar na reativação é o fato dos controles serem todos negativos”.

Em segundo lugar, um dos pacientes apresentou dois resultados positivos para o VVZ. Isto indica que a positividade não foi aleatória ou resultado de contaminação, sugerindo associação do quadro da PFP à presença do vírus na saliva.

Em relação à literatura internacional, a frequência do VVZ encontrada nos pacientes com PB em nossa população foi consideravelmente menor.

Furuta et al.¹⁰ encontraram seis pacientes com PCR positivo para VVZ em swab de orofaringe dentre 36 pacientes com PB. Os autores coletaram de uma a quatro amostras por indivíduo, não havendo explicação no trabalho de qual foi o critério para a escolha do número de amostras. Talvez, se no presente trabalho, mais amostras tivessem sido coletadas de cada paciente, a positividade fosse maior.

O mesmo grupo japonês¹⁹ descreve positividade para VVZ pela técnica de PCR em 23 dentre 26 pacientes (88%) que apresentavam PB e soronegatividade para VHS. Na amostra inicial de pacientes com PB, 82% dos pacientes apresentaram alterações sorológicas para VHS; assim, esta pesquisa foi realizada com um número restrito de indivíduos com PB (apenas 18%).

Furuta et al.¹⁹ e Kawaguchi et al.³⁰ encontraram maior positividade para o VVZ com o uso da sorologia, se comparado ao PCR. Seriam necessários estudos que comparassem as duas técnicas para o VVZ em pacientes com PB.

Os resultados do presente estudo são diferentes dos encontrados por Pitkäranta et al.¹², que mostraram 10% de positividade para VVZ. Os autores, porém, utilizaram secreção lacrimal, tornando mais difícil a comparação dos estudos.

Furuta et al.³¹, quantificando as cópias virais de VVZ, observaram que a carga viral apresentava um pico próximo ao dia da manifestação das lesões em pele. Sugere-se que alguns resultados de PCR negativo para VVZ poderiam corresponder à queda da carga viral.

Furuta et al. em³², observando pacientes com SRH, descreveram que um paciente com apenas uma lesão pequena em orofaringe não apresentou positividade para VVZ. Pode-se aventar que quanto menor a manifestação da doença, menor a positividade encontrada no PCR.

No atual trabalho, como todos os pacientes com alguma manifestação de doença herpética foram excluídos do estudo, esperaríamos encontrar uma menor positividade, como realmente ocorreu.

Todas estas diferenças de frequências podem ter ocorrido pelas características populacionais díspares, o que inclui tanto uma possível predisposição biológica ou racial, como a relação do meio em questão.

Estes dados corroboram a idéia de que as diferenças populacionais, geográficas e culturais possam levar a distintas manifestações epidemiológicas da PB, sendo necessária a realização de estudos regionais.

Sabe-se que existe uma grande dificuldade em estabelecer as vantagens e desvantagens na utilização de drogas antivirais. Dois dos principais trabalhos que avaliam a eficácia de medicamentos antivirais, um deles japonês³³ e outro inglês³⁴, apresentam resultados opostos. Esta diferença talvez ocorra pela diversidade de fatores que caracterizam as populações estudadas, o que torna difícil estabelecer uma conduta terapêutica mundial.

O presente estudo apresenta frequências de reativações virais ainda pouco pesquisadas no Ocidente. O objetivo de descrever estas incidências em nosso meio foi verificar a importância dos vírus estudados em nossa população, para que a partir destes números sejam instituídos protocolos de conduta e de tratamento mais adequados para nossa população de pacientes com PB.

CONCLUSÃO

Foi verificada frequência de 1,7% de VVZ em amostras de saliva de pacientes com paralisia de Bell, pela técnica de PCR.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adour KK. Current concepts in neurology: diagnosis and management of facial paralysis. *N Engl J Med.* 1982;307(6):348-51.
- Morgan M, Moffat M, Ritchie L, Collacott I, Brown T. Is Bells palsy a reactivation of varicella zoster virus? *J Infect.* 1995;30(1):29-36.
- Takahashi H, Hitsumoto Y, Honda N, Hato N, Mizobuchi M, Murakami S, et al. Mouse model of Bells palsy induced by reactivation of herpes simplex virus type 1. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(6):621-7.
- Davis LE. Experimental viral infections of the facial nerve and geniculate ganglion. *Ann Neurol.* 1981;9(2):120-5.
- Hadar T, Tovi F, Sidi J, Sarov B, Sarov I. Specific IgG and IgA antibodies to herpes simplex virus and varicella zoster virus in acute peripheral facial palsy patients. *J Med Virol.* 1983;12(4):237-45.
- Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bells palsy and Herpes simplex virus: fact or mystery? *Otol Neurotol.* 2005;26(1):109-13.
- Peitersen E. Bells palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol.* Suppl;2002(549):4-30.
- Martinez Oviedo A, Lahoz Zamarro MT, Uroz del Hoyo JJ. [Ramsay-Hunt syndrome]. *An Med Interna.* 2007;24(1):31-4.
- Dlugosch D, Eis-Hubinger AM, Klein JP, Kaiser R, Bierhoff E, Schneweis KE. Diagnosis of acute and latent varicella-zoster virus infections using the polymerase chain reaction. *J Med Virol.* 1991;35(2):136-41.
- Furuta Y, Fukuda S, Suzuki S, Takasu T, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of varicella-zoster virus DNA in patients with acute peripheral facial palsy by the polymerase chain reaction, and its use for early diagnosis of zoster sine herpete. *J Med Virol.* 1997;52(3):316-9.
- Murakami S, Honda N, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Hato N, Gyo K. Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy. *Neurology.* 1998;51(4):1202-5.
- Pitkaranta A, Piiparinne H, Mannonen L, Vesaluoma M, Vaheri A. Detection of human herpesvirus 6 and varicella-zoster virus in tear fluid of patients with Bells palsy by PCR. *J Clin Microbiol.* 2000;38(7):2753-5.
- Furuta Y, Fukuda S, Chida E, Takasu T, Ohtani F, Inuyama Y, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bells palsy. *J Med Virol.* 1998;54(3):162-6.
- Lazarini PR, Vianna MF, Alcantara MP, Scalia RA, Caiaffa Filho HH. Herpes simplex virus in the saliva of peripheral Bells palsy patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(1):7-11.
- McCormick DP. Herpes-simplex virus as a cause of Bells palsy. *Lancet.* 1972;1(7757):937-9.
- Bastian FO, Rabson AS, Yee CL, Tralka TS. Herpesvirus hominis: isolation from human trigeminal ganglion. *Science.* 1972;178(58):306-7.
- Furuta Y, Takasu T, Sato KC, Fukuda S, Inuyama Y, Nagashima K. Latent herpes simplex virus type 1 in human geniculate ganglia. *Acta Neuropathol.* 1992;84(1):39-44.
- Takasu T, Furuta Y, Sato KC, Fukuda S, Inuyama Y, Nagashima K. Detection of latent herpes simplex virus DNA and RNA in human geniculate ganglia by the polymerase chain reaction. *Acta Otolaryngol.* 1992;112(6):1004-11.
- Furuta Y, Ohtani F, Kawabata H, Fukuda S, Bergstrom T. High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):529-33.
- Safdar A, Gendy S, Hilal A, Walshe P, Burns H. Delayed facial nerve palsy following tympano-mastoid surgery: incidence, aetiology and prognosis. *J Laryngol Otol.* 2006;120(9):745-8.
- Tomishima MJ, Smith GA, Enquist LW. Sorting and transport of alpha herpesviruses in axons. *Traffic.* 2001;2(7):429-36.
- Kang CI, Choi CM, Park TS, Lee DJ, Oh MD, Choe KW. Incidence of herpes zoster and seroprevalence of varicella-zoster virus in young adults of South Korea. *Int J Infect Dis.* 2008;12(3):245-7.
- Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ.* 2008;86(10):805-12, A.
- Mahnert N, Roberts SW, Laibl VR, Sheffield JS, Wendel GD, Jr. The incidence of neonatal herpes infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(5):e55-6.
- De Diego JI, Prim MP, Madero R, Gavilan J. Seasonal patterns of idiopathic facial paralysis: a 16-year study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(2):269-71.
- Savettieri G, Salemi G, Rocca WA, Meneghini, R, Santangelo, L, Morgante, et al. Incidence and lifetime prevalence of Bells palsy in two Sicilian municipalities. Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Acta Neurol Scand.* 1996;94(1):71-5.
- House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985;93(2):146-7.
- Lazarini P, Mitre E, Takatu E, Tidei R. Graphic-visual adaptation of House-Brackmann facial nerve grading for peripheral facial palsy. *Clin Otolaryngol.* 2006;31(3):192-7.
- 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(1 Pt 1):27-30.
- Kawaguchi K, Inamura H, Abe Y, Koshu H, Takashita E, Muraki Y, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus and therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and valacyclovir in patients with Bells palsy. *Laryngoscope.* 2007;117(1):147-56.
- Furuta Y, Ohtani F, Sawa H, Fukuda S, Inuyama Y. Quantitation of varicella-zoster virus DNA in patients with Ramsay Hunt syndrome and zoster sine herpete. *J Clin Microbiol.* 2001;39(8):2856-9.
- Furuta Y, Aizawa H, Ohtani F, Sawa H, Fukuda S. Varicella-zoster virus DNA level and facial paralysis in Ramsay Hunt syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113(9):700-5.
- Hato N, Yamada H, Kohno H, Matsumoto S, Honda N, Gyo K, et al. Valacyclovir and prednisolone treatment for Bells palsy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Otol Neurotol.* 2007;28(3):408-13.
- Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bells palsy. *N Engl J Med.* 2007;357(16):1598-607.