



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Medicina Intensiva**

JOSÉ OCTÁVIO SOARES DE FARIA

**MENINGITE HERPÉTICA:
UMA REVISÃO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E
TERAPÊUTICOS**

**Rio de Janeiro
2025**

JOSÉ OCTÁVIO SOARES DE FARIA

**MENINGITE HERPÉTICA:
UMA REVISÃO DOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E
TERAPÊUTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Medicina Intensiva.

Orientadora: Dr^a Marianna Calvano Cosentino

Revisão: Prof^a Dr^a Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

F224m Faria, José Octávio Soares de.

Meningite herpética: uma revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. / José Octávio Soares de Faria. – Rio de Janeiro, 2025.

27 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Medicina Intensiva, Rio de Janeiro, 2025.

Orientadora: Prof^a Dr^a Marianna Calvano Cosentino.

Revisora: Prof^a Dr^a Shirley Burburan.

1. infecção pelo vírus herpes simplex. 2. meningite herpética. 3. meningite viral.
I. Cosentino, Marianna Calvano. (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.). III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.82

JOSÉ OCTÁVIO SOARES DE FARIA

Meningite herpética: uma revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Medicina Intensiva.

Aprovado em: 31 de março de 2025.

Examinadores:

Documento assinado digitalmente
gov.br MARIANNA CALVANO COSENTINO
Data: 28/05/2025 13:53:58-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Orientadora Drª. Marianna Calvano Cosentino

Documento assinado digitalmente
gov.br FELIPE HENRIQUES ALVES DA SILVA
Data: 27/05/2025 12:56:40-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Dr. Felipe Henriques Alves da Silva

Rio de Janeiro
2025

RESUMO

DE FARIA, José Octávio Soares. **Meningite Herpética:** uma revisão dos aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Medicina Intensiva) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

A meningite herpética é uma inflamação das meninges causada pelo Herpes Simplex Virus (HSV), um vírus neurotrópico pertencente à família Herpesviridae, capaz de estabelecer latência nos gânglios sensoriais e reativar-se periodicamente. O HSV-1 é tradicionalmente associado a infecções orofaciais e encefalite herpética, enquanto o HSV-2 está mais relacionado a infecções genitais e meningite herpética. No entanto, ambas as variantes podem causar complicações neurológicas graves, sendo o HSV-2 o principal agente etiológico da meningite viral recorrente, também conhecida como meningite de Mollaret. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo sintetizar as evidências disponíveis sobre a meningite herpética, abordando aspectos clínicos, diagnósticos, terapêuticos e preventivos, com o intuito de contribuir para o aprimoramento do conhecimento e da prática médica. Para isso, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, com busca sistemática nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, utilizando descritores específicos relacionados à infecção pelo HSV no sistema nervoso central. Foram incluídos estudos originais e revisões relevantes, publicados em inglês, português e espanhol. Os resultados desta revisão indicam que a meningite herpética, predominantemente causada pelo HSV-2, é uma causa significativa de meningite viral em adultos, especialmente em mulheres jovens. A doença se manifesta com sintomas clássicos como cefaleia intensa, febre, rigidez de nuca e fotofobia. O diagnóstico foi aprimorado com o uso da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) no líquido cefalorraquidiano (LCR), que se consolidou como o método de referência para a detecção do DNA viral. O tratamento é baseado na administração de aciclovir intravenoso, sendo essencial um diagnóstico precoce para reduzir complicações neurológicas. No entanto, a profilaxia antiviral para casos recorrentes ainda carece de consenso. Apesar dos avanços terapêuticos, não há uma vacina eficaz contra o HSV disponível até o momento, embora estudos recentes com vacinas de RNA mensageiro (mRNA) e imunoterapias tragam perspectivas promissoras. Apesar de ser considerada autolimitada na maioria dos casos, a meningite herpética pode apresentar recorrência e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Assim, estratégias futuras devem focar na ampliação do acesso a testes moleculares, na validação de novas terapias antivirais e no desenvolvimento de vacinas eficazes para a prevenção da infecção pelo HSV.

Palavras-chave: infecção pelo vírus herpes simplex. meningite herpética. meningite viral.

ABSTRACT

DE FARIA, José Octávio Soares. **Herpetic Meningitis:** a review of epidemiological, clinical and therapeutic aspects. 2025. 35p. Course Completion Work (Medical Residency in Intensive Medicine) — National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Herpes meningitis is an inflammation of the meninges caused by the Herpes Simplex Virus (HSV), a neurotropic virus belonging to the Herpesviridae family, capable of establishing latency in the sensory ganglia and periodically reactivating. HSV-1 is traditionally associated with orofacial infections and herpes encephalitis, while HSV-2 is more closely related to genital infections and herpes meningitis. However, both variants can cause serious neurological complications, with HSV-2 being the main etiological agent of recurrent viral meningitis, also known as Mollaret's meningitis. In this context, the present study aimed to summarize the available evidence on herpes meningitis, addressing clinical, diagnostic, therapeutic and preventive aspects, with the aim of contributing to the improvement of medical knowledge and practice. For this purpose, a narrative review of the literature was performed, with a systematic search in the PubMed/MEDLINE, Scopus and Web of Science databases, using specific descriptors related to HSV infection in the central nervous system. Original studies and relevant reviews published in English, Portuguese and Spanish were included. The results of this review indicate that herpes meningitis, predominantly caused by HSV-2, is a significant cause of viral meningitis in adults, especially in young women. The disease manifests with classic symptoms such as severe headache, fever, stiff neck and photophobia. Diagnosis has been improved with the use of Polymerase Chain Reaction (PCR) in cerebrospinal fluid (CSF), which has become the reference method for detecting viral DNA. Treatment is based on the administration of intravenous acyclovir, and early diagnosis is essential to reduce neurological complications. However, antiviral prophylaxis for recurrent cases still lacks consensus. Despite therapeutic advances, there is no effective vaccine against HSV available to date, although recent studies with messenger RNA (mRNA) vaccines and immunotherapies bring promising prospects. Although considered self-limiting in most cases, herpes meningitis can present recurrence and significantly impact the quality of life of patients. Therefore, future strategies should focus on expanding access to molecular testing, validating new antiviral therapies and developing effective vaccines to prevent HSV infection.

Keywords: herpes simplex virus infection. herpetic meningitis. viral meningitis.

LISTA DE ABREVIATURAS

BHE	Barreira Hematoencefálica
CMV	Cytomegalovirus
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
EBV	Epstein-Barr Virus
HSV	Herpes Simplex Virus (Vírus Herpes Simples)
HSV-1	Herpes Simplex Virus tipo 1
HSV-2	Herpes Simplex Virus tipo 2
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IQR	Intervalo Interquartil (Interquartile Range)
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MeSH	Medical Subject Headings
mRNA	RNA mensageiro
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction)
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
VZV	Varicella-Zoster Virus (Vírus da Varicela-Zoster)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	METODOLOGIA.....	4
2.1	<i>TIPO DE ESTUDO.....</i>	4
2.2	<i>BASES DE DADOS UTILIZADAS</i>	4
2.3	<i>ESTRATÉGIA DE BUSCA E PALAVRAS-CHAVE.....</i>	4
2.4	<i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....</i>	4
2.5	<i>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</i>	5
2.6	<i>PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....</i>	5
2.7	<i>EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS</i>	5
2.8	<i>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....</i>	6
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	7
3.1	<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	7
3.2	<i>FISIOPATOLOGIA.....</i>	9
3.3	<i>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....</i>	10
3.3.1	<i>Meningite de Mollaret.....</i>	11
3.4	<i>DIAGNÓSTICO.....</i>	13
3.4.1	<i>Avanços no diagnóstico laboratorial</i>	15
3.5	<i>TRATAMENTO</i>	16
3.6	<i>PREVENÇÃO</i>	18
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
	REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

O Herpes Simplex Virus (HSV) pertence à família Herpesviridae, que inclui outros patógenos humanos relevantes, como o Varicella-Zoster Virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV) e Epstein-Barr Virus (EBV). O HSV é um vírus DNA de fita dupla, envelopado, com alta capacidade de estabelecer infecções latentes nos gânglios sensoriais após a infecção primária. O HSV-1 é comumente associado a infecções orofaciais, enquanto o HSV-2 está mais frequentemente relacionado a infecções genitais. No entanto, essa distinção não é absoluta, e ambos os tipos podem causar infecções em diferentes locais anatômicos, além de complicações neurológicas (Rechenchoski *et al.*, 2017).

A latência viral é uma característica fundamental da biologia do HSV, permitindo que o vírus permaneça dormente no organismo por longos períodos, com potencial para reativação em momentos de imunossupressão, estresse ou outros fatores desencadeantes. É justamente essa capacidade de reativação e disseminação para além das superfícies mucocutâneas que conecta o HSV a manifestações neurológicas mais graves, como a meningite herpética, ampliando o impacto clínico desse patógeno (Rohani *et al.*, 2023; Bai *et al.*, 2024).

A meningite herpética, embora menos prevalente do que outras formas virais de meningite, representa uma condição clínica relevante devido à sua potencial gravidade e desafios diagnósticos (Wang *et al.*, 2022). Causada principalmente pelo HSV, especialmente o tipo 2 (HSV-2), esta forma de meningite pode manifestar-se tanto em pacientes imunocompetentes quanto em indivíduos imunocomprometidos, sendo uma causa importante de meningite asséptica recorrente, também conhecida como meningite de Mollaret (Berger, 1991). Embora o Herpes Simplex Virus tipo 1 (HSV-1) esteja mais associado à encefalite herpética, casos de meningite atribuídos a este subtipo também têm sido relatados, o que amplia o espectro clínico das infecções por herpesvírus no SNC (Rohani *et al.*, 2023).

O quadro clínico da meningite herpética, de maneira geral, é semelhante ao de outras meningites virais, caracterizando-se por cefaleia, febre, rigidez de nuca, fotofobia e sinais de irritação meníngea. No entanto, a recorrência dos sintomas e a associação com lesões herpéticas genitais ou orais podem ser pistas importantes para o diagnóstico etiológico. A meningite recorrente por HSV-2, por exemplo, pode ser confundida com outras causas de meningite asséptica, retardando o diagnóstico e o

início do tratamento adequado. Além disso, a apresentação clínica pode variar conforme o estado imunológico do paciente, com manifestações mais graves observadas em indivíduos imunossuprimidos (Jakobsen *et al.*, 2022).

O diagnóstico da meningite herpética evoluiu significativamente nas últimas décadas com o advento da reação em cadeia da polimerase (PCR), que se tornou o método de escolha para a detecção do DNA viral no líquido cefalorraquidiano (LCR). Esse avanço permitiu a identificação precoce e precisa do agente etiológico, superando as limitações dos métodos sorológicos e de cultura viral, que frequentemente apresentavam baixa sensibilidade e longos tempos de resposta. Apesar desses avanços, o reconhecimento clínico precoce ainda é fundamental, especialmente em cenários onde a disponibilidade de testes moleculares é limitada (Vaugon *et al.*, 2022).

O tratamento da meningite herpética baseia-se no uso de antivirais, com o aciclovir sendo o fármaco de primeira linha. Embora a maioria dos casos evolua de forma favorável com a terapia adequada, a recorrência é comum, e estratégias de manejo a longo prazo, incluindo terapias supressivas com antivirais, podem ser necessárias em casos recorrentes. A resposta ao tratamento também pode ser influenciada por fatores como a precocidade da intervenção e o estado imunológico do paciente (Bodilsen *et al.*, 2022).

Do ponto de vista epidemiológico, a meningite herpética é subdiagnosticada, principalmente devido à sua semelhança com outras meningites virais e à falta de reconhecimento clínico. Estudos populacionais indicam que o HSV-2 é responsável por uma proporção significativa de meningites virais em adultos, especialmente em mulheres jovens, refletindo a prevalência da infecção genital por este vírus. A transmissão ocorre predominantemente por contato sexual, e a reativação viral é um fator importante na fisiopatologia das formas recorrentes da doença (Jakobsen *et al.*, 2022; Petersen *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a meningite herpética ainda apresenta desafios significativos, tanto no reconhecimento precoce quanto na gestão de suas formas recorrentes. A compreensão aprofundada da epidemiologia, dos fatores de risco e das estratégias de prevenção é essencial para a melhoria do manejo clínico e para a redução do impacto desta condição na saúde pública (Jakobsen *et al.*, 2022; Komitova *et al.*, 2022).

Neste contexto, a presente revisão busca sintetizar as evidências disponíveis

sobre a meningite herpética, abordando aspectos clínicos, diagnósticos, terapêuticos e preventivos, com o intuito de contribuir para o aprimoramento do conhecimento e da prática médica.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Este trabalho corresponde a uma revisão narrativa da literatura com foco em aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos da meningite herpética. O objetivo principal foi compilar e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o tema, destacando avanços recentes e identificando lacunas no conhecimento.

2.2 BASES DE DADOS UTILIZADAS

A pesquisa bibliográfica foi conduzida em três bases de dados eletrônicas amplamente reconhecidas pela sua relevância no campo da saúde: PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science. A escolha dessas plataformas se deu pela sua abrangência e qualidade na indexação de estudos científicos relevantes para a área médica e epidemiológica.

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA E PALAVRAS-CHAVE

A busca foi realizada utilizando uma combinação de descritores controlados e não controlados, com base nos vocabulários dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH). Foram empregados os seguintes termos: "*Herpes Simplex Virus*", "*Herpetic Meningitis*", "*Viral Meningitis*" e "*Central Nervous System Infections*". Esses descritores foram combinados utilizando os operadores booleanos AND e OR, de acordo com a sintaxe específica de cada base de dados consultada. Embora não tenha havido restrição quanto ao período de publicação, a seleção priorizou estudos que apresentassem dados atualizados e relevantes para a prática clínica contemporânea.

2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados elegíveis para esta revisão artigos originais, revisões sistemáticas e revisões narrativas que abordassem especificamente a meningite herpética. Também foram incluídos estudos que tratassesem de temas correlatos, como

manifestações neurológicas associadas ao *Herpes Simplex Virus* (HSV), métodos diagnósticos, abordagens terapêuticas e estratégias de prevenção. Além disso, foram considerados apenas trabalhos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol.

2.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da análise os estudos que abordassem exclusivamente encefalite herpética sem qualquer menção à meningite, bem como pesquisas focadas em meningites de outras etiologias, incluindo as de origem bacteriana, fúngica ou provocadas por outros vírus. Além disso, relatos de caso isolados, cartas ao editor, resumos de congressos e diretrizes institucionais desprovidas de embasamento em evidências científicas robustas também foram desconsiderados.

2.6 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A triagem dos artigos foi conduzida em duas etapas distintas. Inicialmente, realizou-se a leitura dos títulos e resumos com o objetivo de identificar estudos potencialmente relevantes para a temática da meningite herpética. Em seguida, procedeu-se à análise completa dos textos selecionados, a fim de confirmar sua adequação aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Ao final, foram incluídos 56 estudos nesta revisão.

2.7 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

As informações obtidas dos estudos selecionados foram extraídas e organizadas em categorias temáticas específicas, abrangendo a epidemiologia da meningite herpética, fatores de risco associados, manifestações clínicas, métodos diagnósticos utilizados, tratamentos convencionais e inovadores, além de estratégias de prevenção e controle. A análise dos dados foi conduzida de maneira qualitativa e descritiva, possibilitando a elaboração de uma síntese crítica dos achados. As evidências foram discutidas à luz dos avanços mais recentes na área, dos desafios persistentes na prática clínica e das lacunas identificadas que requerem investigação adicional.

2.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Por tratar-se de uma revisão narrativa, não houve coleta de dados primários envolvendo seres humanos, o que dispensa a necessidade de aprovação por comitê de ética em pesquisa. No entanto, foram rigorosamente seguidas as boas práticas em pesquisa científica, garantindo a citação apropriada das fontes e a integridade das informações apresentadas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 EPIDEMIOLOGIA

A meningite herpética, predominantemente causada pelo *Herpes Simplex Virus* tipo 2 (HSV-2), constitui uma importante etiologia de meningite viral, caracterizada por recorrência e morbidade significativa. A prevalência global da meningite por HSV entre pacientes com suspeita de meningite viral é estimada em 4%, com variações significativas de acordo com a faixa etária e a localização geográfica. Um estudo sistemático e meta-análise que incluiu 71 estudos demonstrou que a prevalência da meningite por HSV em adultos é de 9%, enquanto em crianças e adolescentes é de 4% (Rohani *et al.*, 2023).

Na Ásia, em um estudo conduzido com 415 pacientes suspeitos de meningite, o HSV foi identificado em 1,4% dos casos, enquanto o vírus Varicela-Zoster (VZV) foi responsável por 9,8% das infecções. O estudo destacou a importância do diagnóstico molecular na identificação de agentes etiológicos de meningite viral, especialmente em regiões com acesso limitado a testes diagnósticos avançados (Pormohammad *et al.*, 2020).

Na Europa, a incidência e características sociodemográficas da meningite herpética têm sido amplamente estudadas. Na Dinamarca, uma coorte nacional prospectiva identificou 205 casos de meningite por HSV-2 entre 2015 e 2020, resultando em uma incidência anual de 0,7 por 100.000 habitantes. A maioria dos pacientes era composta por mulheres (76%), com idade mediana de 35 anos (intervalo interquartil [IQR]: 27–49 anos). Os sintomas mais comuns incluíam cefaleia (95%), fotofobia ou fonofobia (76%) e rigidez de nuca (54%). Embora a maioria dos pacientes tenha recebido tratamento antiviral com aciclovir ou valaciclovir, 31% apresentaram desfechos desfavoráveis na alta hospitalar, e 11% mantiveram sequelas após seis meses (Jakobsen *et al.*, 2022).

Em um estudo populacional dinamarquês mais amplo, que incluiu 1.066 episódios de meningite viral, o HSV-2 foi identificado em 16% dos casos, sendo o segundo agente viral mais frequente após os enterovírus. As mulheres representaram 54% da amostra total, e especificamente nos casos de meningite por HSV-2, 77% dos pacientes eram do sexo feminino. A idade mediana dos pacientes foi de 33 anos (IQR: 27–44 anos). Notavelmente, o risco de desfechos desfavoráveis foi maior em

mulheres, com risco relativo ajustado de 1,34 (IC 95%: 1,03–1,75). Além disso, o início precoce do tratamento antiviral não se correlacionou com melhor prognóstico, sugerindo a necessidade de novas abordagens terapêuticas (Petersen *et al.*, 2023).

No Reino Unido, um estudo multicêntrico com 1.126 pacientes com suspeita de meningite identificou 231 casos de meningite viral, dos quais uma proporção significativa foi atribuída ao HSV. A incidência anual de meningite viral foi estimada em 2,73 por 100.000 habitantes. O estudo destacou que, embora a meningite viral seja frequentemente considerada uma condição autolimitada, os pacientes apresentaram perda média de 0,2 anos de vida ajustados por qualidade (QALYs) no primeiro ano após a infecção, evidenciando o impacto prolongado da doença na qualidade de vida (McGill *et al.*, 2018).

A recorrência da meningite herpética, conhecida como meningite de Mollaret, também tem sido foco de investigações. Um estudo nacional realizado na Dinamarca relatou uma incidência anual média de 1,2 por 1.000.000 de adultos para essa condição. Dos pacientes com meningite por HSV-2, 22% progrediram para formas recorrentes. A maioria dos pacientes com meningite de Mollaret era composta por mulheres jovens, refletindo uma predisposição de gênero. Os desfechos funcionais foram mais favoráveis nos casos recorrentes em comparação com os episódios únicos, embora a carga de hospitalizações repetidas represente um desafio significativo para os sistemas de saúde (Petersen *et al.*, 2024).

No contexto sul-americano, especificamente no Brasil, os dados sobre a epidemiologia da meningite herpética ainda são escassos. No entanto, um estudo realizado no sul do Brasil destacou o papel dos herpesvírus, incluindo o HSV, como agentes etiológicos relevantes em casos de meningite linfomonocitária. A pesquisa analisou 139 pacientes com suspeita de meningite asséptica, identificando que 15,1% dos casos foram causados por membros da família *Herpesviridae*. Especificamente, o HSV foi responsável por 6,5% dos casos, enquanto o *Cytomegalovirus* (CMV) e o *Epstein-Barr Virus* (EBV) contribuíram com 5% e 3,6%, respectivamente. A média de idade dos pacientes infectados por herpesvírus foi de 29 anos, com uma leve predominância do sexo masculino (52%) (Vidal *et al.*, 2011).

O estudo também evidenciou a presença de sintomas clínicos clássicos como cefaleia intensa (92%), febre (88%) e rigidez de nuca (76%) nos casos de meningite herpética. Além disso, 18% dos pacientes apresentaram recorrência dos sintomas, característica associada à meningite de Mollaret, frequentemente causada pelo HSV-

2. A utilização da reação em cadeia da polimerase (PCR) no líquido cefalorraquidiano (LCR) foi fundamental para a detecção precisa do agente etiológico, destacando a necessidade de métodos diagnósticos sensíveis para a identificação de infecções virais do sistema nervoso central (Vidal *et al.*, 2011).

3.2 FISIOPATOLOGIA

A patogênese da meningite viral inicia-se quando o vírus invade o organismo do hospedeiro, geralmente através de secreções respiratórias ou pela via fecal-oral, estabelecendo uma infecção primária no trato respiratório ou gastrointestinal. Posteriormente, ocorre a disseminação secundária para o sistema nervoso central (SNC), resultando em meningite ou outras manifestações neurológicas. A infecção viral do SNC pode ocorrer por diversos mecanismos, incluindo a penetração no epitélio do plexo coroide, a infecção do tecido linfoide, a indução de processos inflamatórios que comprometem a integridade da barreira hematoencefálica (BHE) e a infiltração por meio das vias neurais sensoriais periféricas (Wong *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2009).

Uma vez no SNC, observa-se um aumento significativo na concentração de quimiocinas, neutrófilos, células T CD8+ e monócitos no líquido cefalorraquidiano (LCR), indicando uma resposta imune ativa à presença do patógeno (Kim *et al.*, 2009). Em modelos experimentais com camundongos infectados pelo vírus da coriomeningite linfocítica (LCMV), foram detectados níveis elevados de interleucina-6 (IL-6) e interferon-gama (INF- γ) no LCR, demonstrando o papel dessas citocinas na resposta inflamatória associada à meningite viral (Frei, 1988). Adicionalmente, estudos clínicos em humanos com meningite asséptica identificaram um aumento dos níveis de interleucina-1 beta (IL-1 β), uma citocina pró-inflamatória, reforçando a hipótese de que a inflamação desempenha um papel central na fisiopatologia da doença (Ramilo *et al.*, 1990).

Os principais vírus da família *Herpesviridae* associados à meningite incluem o *Herpes Simplex Virus* tipo 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), o *Varicella-Zoster Virus* (VZV) e o *Epstein-Barr Virus* (EBV) (Spear; Longnecker, 2003). Dentre esses, o HSV é notoriamente responsável por complicações neurológicas como encefalite e meningite, sendo capaz de estabelecer infecção latente nos neurônios com potencial de reativação subsequente (Bergström *et al.*, 1990; Whitley; Lakeman, 1995). A

capacidade desses vírus de permanecerem dormentes no sistema nervoso central e reativarem-se em condições de imunossupressão ou estresse representa um desafio clínico significativo (Spear; Longnecker, 2003).

A entrada do HSV-1 e HSV-2 nas células do hospedeiro é mediada por quatro glicoproteínas essenciais: gB, gD, gH e gL. No entanto, o processo de ligação inicial à célula ocorre predominantemente através das glicoproteínas gB e gC, que interagem com o heparan sulfato presente na superfície celular. Três receptores celulares foram identificados como facilitadores da entrada do HSV: o *Herpesvirus Entry Mediator* (HVEM), membros da superfamília da imunoglobulina, e o sulfato de heparano modificado por isoformas específicas da 3-O-sulfotransferase. O HVEM, por estar presente na superfície de células epiteliais e neurônios, sugere um papel fundamental na infecção do sistema nervoso central, incluindo a meningite herpética (Spear; Longnecker, 2003).

3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da meningite herpética variam amplamente, embora a apresentação clássica inclua cefaleia intensa, rigidez de nuca, febre e fotofobia. Em um estudo prospectivo realizado na Dinamarca com 205 pacientes adultos diagnosticados com meningite por HSV-2, a cefaleia esteve presente em 95% dos casos, enquanto fotofobia ou fonofobia foram relatadas por 76% dos pacientes, e rigidez de nuca foi observada em 54% dos casos. Esses sintomas são consistentes com o quadro típico de meningite viral, mas podem ser acompanhados de sinais menos específicos, como náuseas, vômitos e mal-estar geral, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial, especialmente em populações vulneráveis (Jakobsen *et al.*, 2022).

Em um estudo conduzido no Irã com 415 pacientes suspeitos de meningite também destacaram a febre como o sintoma mais frequente, presente em 76% dos casos, com temperatura média de 38 °C. Além disso, sintomas como náusea, vômito, convulsões, erupções cutâneas e tontura foram comumente observados, reforçando a diversidade das manifestações clínicas. A análise do líquor revelou contagens elevadas de leucócitos, com predominância de células mononucleares, característica típica da meningite viral (Pormohammad *et al.*, 2020).

A meningite de Mollaret, uma forma recorrente de meningite linfocítica benigna associada ao HSV-2, apresenta um perfil clínico distinto. Pacientes com essa condição experimentam episódios súbitos de cefaleia intensa, frequentemente descrita como sensação de pressão atrás dos olhos, acompanhada de febre e rigidez de nuca. Apesar da intensidade dos sintomas durante os episódios, a recuperação entre as crises é geralmente completa. A contagem de leucócitos no líquor foi significativamente menor em pacientes com meningite de Mollaret (221 células/ μ L) em comparação com aqueles com episódios únicos de meningite por HSV-2 (398 células/ μ L), sugerindo uma resposta inflamatória menos intensa nos casos recorrentes (Petersen *et al.*, 2024).

Um estudo populacional dinamarquês analisou 1066 episódios de meningite viral, incluindo 171 casos de meningite por HSV-2. O estudo revelou que 77% dos pacientes com meningite por HSV-2 eram do sexo feminino, com idade mediana de 33 anos. A tríade clássica de cefaleia, rigidez de nuca e hipersensibilidade auditiva ou fotofobia foi observada em apenas 28% dos casos, indicando que nem todos os pacientes apresentam o quadro clínico típico. O estudo também destacou a presença de fatores de risco, como imunossupressão e infecção prévia por herpes zoster, que podem contribuir para apresentações clínicas atípicas (Petersen *et al.*, 2023).

A meningite herpética, embora frequentemente autolimitada, pode evoluir para complicações graves, como hipertensão intracraniana, hidrocefalia e déficits neurológicos de longo prazo. Os autores destacam a importância do diagnóstico precoce e da intervenção terapêutica adequada para minimizar o risco de sequelas permanentes. O manejo dos pacientes requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo especialistas em doenças infecciosas, neurologia e cuidados intensivos, para garantir uma gestão eficaz das complicações associadas (Karunaratna *et al.*, 2025).

3.3.1 Meningite de Mollaret

A meningite de Mollaret é uma forma rara de meningite asséptica recorrente, caracterizada por episódios autolimitados de inflamação meníngea, que se resolvem espontaneamente sem deixar sequelas neurológicas permanentes. Descrita pela primeira vez em 1944 pelo neurologista francês Pierre Mollaret, essa condição se distingue pela presença das chamadas células de Mollaret, células mononucleares

atípicas no líquido cefalorraquidiano (LCR), e pela recorrência dos episódios ao longo dos anos. A etiologia mais frequentemente associada à doença é o HSV-2, embora outros agentes virais, como HSV-1, *Varicella-Zoster Virus* (VZV) e *Epstein-Barr Virus* (EBV), também tenham sido identificados em alguns casos (Mollaret, 1944; Gabrielli *et al.*, 2024).

Embora seja considerada uma condição benigna, a meningite de Mollaret pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, especialmente devido à frequência e intensidade dos episódios. Os intervalos entre as crises podem variar de semanas a anos, e a evolução da doença pode se estender por décadas. Além disso, durante as crises, os pacientes podem apresentar sintomas neurológicos transitórios, como cefaleia intensa, febre, fotofobia, rigidez de nuca e sinais meníngeos positivos, como os de Kernig e Brudzinski (Querin *et al.*, 2024).

A literatura médica documenta diversos casos de meningite de Mollaret com apresentações clínicas variadas. Em um estudo realizado na Itália, uma paciente de 39 anos apresentou quatro episódios de meningite asséptica ao longo de quase duas décadas. Durante dois desses episódios, foram observadas lesões vesiculares na região glútea, sugerindo reativação do HSV-2. A análise do LCR revelou pleocitose linfocitária e carga viral de 1234 cópias/mL detectada por PCR. Após o tratamento com aciclovir intravenoso, os sintomas foram resolvidos sem complicações neurológicas de longo prazo (Gabrielli *et al.*, 2024).

Da mesma forma, um caso registrado nos Estados Unidos descreveu um homem de 35 anos com histórico de quatorze episódios prévios de meningite. Esse paciente, que também era portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV), apresentou febre, cefaleia intensa e rigidez de nuca em várias ocasiões. A análise do LCR mostrou pleocitose linfocitária, e a PCR confirmou a presença do HSV-2. O tratamento inicial incluiu ceftriaxona e vancomicina, mas, após a confirmação da etiologia viral, a terapia foi ajustada para aciclovir intravenoso, seguido de profilaxia com valaciclovir oral para prevenir novos episódios (Querin *et al.*, 2024).

Além disso, casos da síndrome também foram documentados em indivíduos imunocompetentes. Em um relato clínico, uma mulher de 22 anos desenvolveu meningite de Mollaret após um quadro de amigdalite aguda, sem histórico prévio de herpes genital. O diagnóstico foi confirmado por PCR do LCR para HSV-2, e o tratamento com aciclovir resultou em recuperação completa sem sequelas (Tomar *et al.*, 2022).

Outro caso relevante envolveu um homem de 62 anos, que desenvolveu meningite de Mollaret após um transplante alogênico de células-tronco, apesar de estar sob terapia profilática com aciclovir. Esse caso destaca a necessidade de vigilância rigorosa em pacientes imunossuprimidos, uma vez que a reativação viral pode ocorrer mesmo sob tratamento antiviral contínuo (Tabata *et al.*, 2021).

Diante dos casos relatados, observa-se que a meningite de Mollaret pode se manifestar de formas bastante heterogêneas. Embora seja considerada uma condição benigna, a recorrência dos episódios pode comprometer a qualidade de vida dos pacientes, especialmente quando os episódios são frequentes e associados a sintomas intensos. O diagnóstico muitas vezes é tardio, pois a apresentação clínica pode ser confundida com outras formas de meningite viral ou até mesmo com cefaleias de origem não infecciosa (Kirkland *et al.*, 2020).

Outro ponto relevante é a incerteza quanto ao melhor manejo terapêutico. A terapia antiviral com aciclovir ou valaciclovir pode reduzir a duração dos episódios, mas seu papel na prevenção de recorrências ainda não está totalmente estabelecido. Alguns estudos sugerem que a terapia profilática pode ser benéfica para pacientes com episódios frequentes, enquanto outros indicam que o tratamento supressivo pode ser dispensável em casos leves e autolimitados. Essa variabilidade no tratamento reforça a importância de uma abordagem individualizada, que leve em conta a frequência das crises, a gravidade dos sintomas e o impacto na vida do paciente (Edi *et al.*, 2023).

Por fim, a necessidade de maior conscientização sobre a meningite de Mollaret entre clínicos e neurologistas é essencial para o diagnóstico precoce e manejo adequado da condição. Embora rara, essa síndrome pode causar sofrimento significativo aos pacientes, tornando fundamental um acompanhamento cuidadoso e a exploração de estratégias terapêuticas mais eficazes (Gadhiya; Nookala, 2020).

3.4 DIAGNÓSTICO

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) é essencial no diagnóstico da meningite herpética. Em geral, o LCR de pacientes com meningite viral, incluindo a causada pelo HSV, apresenta pleocitose moderada com predomínio de linfócitos, níveis normais de glicose e proteínas levemente elevadas. Em um estudo conduzido na Dinamarca, a mediana da contagem de leucócitos no LCR foi de 360 células/ μL

(intervalo interquartil [IQR]: 166–670), com predominância de células mononucleares (97% dos casos). A concentração de proteínas foi de 1,1 g/L (IQR: 0,8–1,5), enquanto a razão glicose LCR/plasma foi de 0,52 (IQR: 0,45–0,59). O nível de lactato no LCR apresentou mediana de 3,1 mmol/L (IQR: 2,6–3,9) (Petersen *et al.*, 2023).

O teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção do DNA do HSV no LCR é o método mais sensível e específico para o diagnóstico da meningite herpética. No mesmo estudo dinamarquês, 88% dos pacientes tiveram o diagnóstico confirmado por PCR positivo para HSV-2 no LCR. Outros métodos diagnósticos incluíram a detecção de anticorpos intratecais contra o HSV (6% dos casos) e PCR positivo em lesões genitais associado a pleocitose no LCR (4% dos casos) (Jakobsen *et al.*, 2022). Em um estudo conduzido por Wong *et al.* (2016), o desenvolvimento de um PCR multiplex em tempo real permitiu a detecção simultânea de HSV e Varicella-Zoster Virus em amostras de LCR e swabs de lesões, aumentando a eficiência diagnóstica em ambientes clínicos (Wong *et al.*, 2016).

O diagnóstico da meningite herpética envolve uma combinação de avaliação clínica detalhada e testes laboratoriais específicos, sendo a PCR no líquor o método de referência para confirmação da infecção pelo HSV. A apresentação clínica, embora sugestiva, não é suficiente para um diagnóstico definitivo, exigindo exames laboratoriais que confirmem a presença do material genético viral no sistema nervoso central (Jakobsen *et al.*, 2022).

Embora a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) não sejam rotineiramente necessárias para o diagnóstico da meningite herpética, podem ser utilizadas para excluir outras causas de sintomas neurológicos, como abscessos cerebrais, tumores ou hemorragias. No estudo dinamarquês, exames de imagem cerebral foram realizados em 44% dos pacientes, mas raramente mostraram alterações significativas relacionadas à meningite herpética. Apenas três casos apresentaram achados anormais, incluindo neurite óptica, câncer do SNC e hematoma subdural (Petersen *et al.*, 2023).

No Brasil, o estudo realizado por Vidal *et al.* (2011) no sul do país destacou a importância da PCR no diagnóstico da meningite herpética. O HSV foi identificado como um dos principais agentes etiológicos da meningite linfomonocitária, com a PCR mostrando alta sensibilidade na detecção do vírus no LCR. O estudo reforçou a necessidade do uso de métodos moleculares em regiões com alta prevalência de infecções virais do SNC (Vidal *et al.*, 2011).

Dessa forma, o diagnóstico da meningite herpética é baseado em uma combinação de sinais clínicos sugestivos e exames laboratoriais específicos, com a PCR no LCR sendo o método padrão-ouro para confirmação da infecção. A análise detalhada do LCR, aliada a exames de imagem quando necessário, permite não apenas a confirmação diagnóstica, mas também a exclusão de outras etiologias, garantindo um manejo adequado e direcionado ao paciente. A disseminação do uso de técnicas moleculares, como o PCR, é fundamental para o diagnóstico precoce e preciso, especialmente em contextos de alta carga de doenças infecciosas (Jakobsen *et al.*, 2022; Wong *et al.*, 2016; Vidal *et al.*, 2011).

3.4.1 Avanços no diagnóstico laboratorial

O diagnóstico preciso e rápido da meningite herpética é essencial para o manejo clínico adequado e a redução da morbidade associada. Tradicionalmente, a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) tem sido o padrão-ouro para a detecção do *Herpes Simplex Virus* (HSV) no líquido cefalorraquidiano (LCR). No entanto, inovações tecnológicas recentes têm aprimorado significativamente a sensibilidade e a especificidade dos testes, além de reduzir o tempo necessário para obtenção dos resultados (Vaugon *et al.*, 2022).

O desenvolvimento de PCR multiplex permitiu a detecção simultânea de diversos patógenos no LCR, incluindo *Enterovirus*, *Varicella-Zoster Virus* (VZV), *Epstein-Barr Virus* (EBV) e HSV. Em um estudo conduzido por Tavakolian *et al.* (2021), foram analisadas 102 amostras de pacientes com suspeita de meningite no Irã, utilizando PCR, multiplex PCR e nested PCR. Os resultados revelaram a presença de DNA do HSV-1 em 5,9% dos casos, enquanto o VZV foi detectado em 2% das amostras. O estudo destacou que a combinação de diferentes técnicas de PCR aumentou significativamente a taxa de detecção dos patógenos, reforçando a importância do diagnóstico molecular abrangente em casos de meningite viral (Tavakolian *et al.*, 2021).

Outro avanço significativo foi o uso do Painel de Meningite/Encefalite Biofire FilmArray, que permite a detecção de 14 patógenos, incluindo HSV-1, HSV-2 e VZV. Uma revisão sistemática realizada por Trujillo-Gómez *et al.* (2022) avaliou a precisão diagnóstica deste painel em 11.351 pacientes. O estudo demonstrou sensibilidades variando entre 75,5% e 93,8% para HSV-2, enterovírus e VZV, com especificidade

superior a 99% para todos os patógenos testados. Apesar da alta especificidade, a sensibilidade para HSV-1 foi considerada subótima, sugerindo que, em casos suspeitos de encefalite herpética, testes adicionais ou coleta repetida de LCR podem ser necessários (Trujillo-Gómez *et al.*, 2022).

Uma meta-análise sistemática conduzida por Vaugon *et al.* (2022) avaliou a acurácia diagnóstica de ensaios comerciais de PCR de passo único para a detecção de HSV-1 e HSV-2 no LCR. O estudo comparou dois testes amplamente utilizados: o Painel de Meningite/Encefalite FilmArray e o Simplexa HSV 1&2 Direct Kit. A sensibilidade combinada do FilmArray foi de 84,3% para HSV-1 e 92,9% para HSV-2, com especificidades de 99,8% e 99,9%, respectivamente. Por outro lado, o Simplexa apresentou sensibilidades superiores de 97,1% para HSV-1 e 97,9% para HSV-2, com especificidade de 98,9% para ambos os tipos virais. Esses resultados indicam que o Simplexa oferece maior sensibilidade, especialmente para HSV-1, enquanto o FilmArray mantém uma especificidade ligeiramente superior (Vaugon *et al.*, 2022).

Embora as técnicas de PCR tenham revolucionado o diagnóstico da meningite herpética, desafios ainda persistem. Kohil *et al.* (2021) destacaram que a pleocitose no LCR, geralmente considerada um critério diagnóstico fundamental para meningite viral, pode estar ausente em casos de meningite por enterovírus e, ocasionalmente, em infecções por HSV, especialmente em crianças. Além disso, a presença de pleocitose neutrofílica, normalmente associada à meningite bacteriana, foi observada em até 25% dos casos de meningite viral, complicando ainda mais o diagnóstico diferencial (Kohil *et al.*, 2021).

As inovações nos métodos diagnósticos, como o uso de PCR de passo único e multiplex PCR, têm melhorado significativamente a capacidade de identificar rapidamente a meningite herpética, permitindo intervenções terapêuticas mais precoces e eficazes. No entanto, a variabilidade na sensibilidade dos testes, especialmente para HSV-1, e a sobreposição de achados laboratoriais com outras formas de meningite destacam a necessidade de uma abordagem diagnóstica integrada, que combine avaliação clínica cuidadosa e testes laboratoriais avançados para garantir um diagnóstico preciso (Vaugon *et al.*, 2022).

3.5 TRATAMENTO

O manejo da meningite herpética envolve principalmente o uso de terapia

antiviral específica, associada a cuidados de suporte para alívio dos sintomas (Momméja-Marin *et al.*, 2003). Embora a maioria dos casos de meningite viral não exija hospitalização, pacientes sintomáticos podem se beneficiar do uso de antipiréticos, antieméticos e analgésicos para controle da febre, náuseas e cefaleia. No entanto, alguns indivíduos, especialmente aqueles que apresentam convulsões ou sinais de encefalopatia, requerem supervisão médica rigorosa e, muitas vezes, internação hospitalar (Kumar, 2005).

A utilização de corticosteroides, amplamente recomendada para casos de meningite bacteriana, ainda não possui evidências robustas de eficácia na meningite viral, incluindo a causada pelo HSV. Estudos sugerem que o efeito imunomodulador desses fármacos pode ser limitado na meningite herpética, sendo necessário um maior número de investigações clínicas para validar seu uso nessa condição (Bookstaver *et al.*, 2017).

Dentre os antivirais disponíveis, aciclovir é o tratamento de escolha para meningite herpética, especialmente em pacientes imunocomprometidos. A administração precoce desse fármaco tem sido associada a uma redução no risco de complicações neurológicas, destacando a importância da identificação rápida da infecção e do início imediato da terapia antiviral (Momméja-Marin *et al.*, 2003). Um estudo avaliou o uso de aciclovir em pacientes com meningite induzida por HSV-2 e observou melhora clínica significativa, embora um dos pacientes tenha relatado dificuldades de concentração por aproximadamente três meses após o tratamento, sugerindo possíveis sequelas cognitivas transitórias da infecção (Bergström; Alestig, 1990).

Outra opção terapêutica, o valaciclovir, um pró-fármaco do aciclovir, foi testado em ensaios clínicos para a prevenção da recorrência da meningite de Mollaret, uma forma recorrente de meningite associada ao HSV-2. No entanto, os resultados não demonstraram eficácia na redução da frequência dos episódios, e o uso de valaciclovir para esse propósito não é recomendado (Aurelius *et al.*, 2012; Kato *et al.*, 2015).

Além dos antivirais tradicionais, novos compostos têm sido investigados para o tratamento da meningite herpética. O ácido psorômico, um metabólito bioativo extraído de líquens, demonstrou capacidade de inibir a replicação de HSV-1 e HSV-2 por meio da supressão de proteases e DNA polimerases, tornando-se um potencial candidato para futuras terapias contra infecções do sistema nervoso central causadas por herpesvírus (Hassan *et al.*, 2019).

Estudos também analisaram a duração da internação hospitalar em pacientes com meningite viral. Uma pesquisa realizada no Reino Unido revelou que a média de permanência hospitalar foi de quatro dias para pacientes tratados apenas com medidas de suporte, enquanto aqueles submetidos à terapia antiviral apresentaram um tempo médio de internação de nove dias. Os pesquisadores concluíram que atrasos na realização da punção lombar e tratamentos desnecessários estavam associados a internações prolongadas e maior morbidade a longo prazo (McGill *et al.*, 2018).

O antiviral pleconaril, que inibe a replicação de enterovírus, tem sido explorado como possível tratamento para meningite viral. Apesar de sua capacidade de atingir concentrações elevadas no sistema nervoso central, estudos clínicos demonstraram resultados contraditórios. Enquanto algumas pesquisas indicam que o fármaco reduz a duração dos sintomas, outros estudos não encontraram diferenças significativas entre o grupo tratado e o placebo. Além disso, a indução da enzima CYP3A pelo pleconaril pode levar a interações medicamentosas relevantes, especialmente com anticoncepcionais orais, o que impediu sua aprovação pelo FDA para uso oral (Romero, 2001; Abzug *et al.*, 2003; Desmond *et al.*, 2006).

Na ausência de antivirais específicos para outras formas de meningite viral, o tratamento continua sendo predominantemente de suporte, com a recuperação completa ocorrendo geralmente entre 5 e 14 dias (Kumar, 2005). Contudo, no caso da meningite herpética, a administração precoce de antivirais como aciclovir continua sendo a estratégia mais eficaz para reduzir a gravidade da doença e prevenir complicações neurológicas de longo prazo. Estudos futuros sobre novos compostos antivirais e terapias imunomoduladoras podem melhorar ainda mais o prognóstico dos pacientes com meningite herpética (Kohil *et al.*, 2021).

3.6 PREVENÇÃO

As vacinas contra HSV podem ser divididas em profiláticas e terapêuticas. As vacinas profiláticas são projetadas para impedir a infecção inicial e a formação da latência viral, protegendo indivíduos não infectados e reduzindo a transmissão do vírus. Para serem eficazes, essas vacinas devem prevenir tanto as manifestações clínicas quanto a infecção subclínica, garantindo proteção imunológica durável e proteção cruzada contra HSV-1 e HSV-2 (Egan *et al.*, 2020; Awasthi; Friedman, 2022,

Sharma *et al.*, 2022). Já as vacinas terapêuticas são destinadas a indivíduos já infectados, com o objetivo de reduzir a gravidade dos sintomas, prevenir recorrências e minimizar a carga viral ao longo do tempo. Essas vacinas devem oferecer proteção de longo prazo para ambos os sexos e serem eficazes contra infecções genitais e neonatais (Egan *et al.*, 2020; Awasthi; Friedman, 2022; Sharma *et al.*, 2022).

Atualmente, as vacinas de subunidade, que utilizam glicoproteínas virais como alvos imunogênicos, são uma das principais abordagens em investigação. Glicoproteínas como gD, gB, gC e gE têm sido utilizadas em combinação com adjuvantes para induzir uma resposta imune robusta, bloqueando a entrada viral na célula hospedeira e impedindo a disseminação célula a célula (Spear; Longnecker, 2003; Awasthi *et al.*, 2017; Egan *et al.*, 2020, Kawamura *et al.*, 2024). No entanto, muitas dessas vacinas apresentaram sucesso limitado em modelos animais e falharam em ensaios clínicos. Um estudo da GlaxoSmithKline avaliou a vacina gD2 adjuvada com MPL e alúmen, que demonstrou eficácia de 74% em mulheres soronegativas para HSV-1 e HSV-2. Entretanto, a vacina não foi eficaz em homens nem em mulheres previamente expostas ao HSV-1, levantando questionamentos sobre a influência do sexo e da exposição prévia à resposta vacinal (Stanberry *et al.*, 2002; Egan *et al.*, 2020).

Outro estudo avaliou a vacina Simplirix em mulheres jovens soronegativas para HSV-1 e HSV-2. Os resultados mostraram eficácia de 58% contra HSV-1 e apenas 20% contra HSV-2, sugerindo que a proteção parcial pode estar relacionada à homologia entre os epítocos do HSV-1 e HSV-2, o que impacta a resposta imune induzida pela vacina (Belshe *et al.*, 2012). Além disso, vacinas de subunidade adjuvadas com MF59, como a gD2 e gB2, induziram altos níveis de anticorpos neutralizantes específicos para HSV-2, mas a eficácia global foi baixa, prevenindo apenas 9% das infecções (Corey *et al.*, 1999).

Novos avanços na imunização contra HSV incluem vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA). A vacina BNT163, desenvolvida pela BioNTech, é uma vacina de mRNA trivalente que codifica as glicoproteínas gD2, gC2 e gE2 encapsuladas em nanopartículas lipídicas. Ensaios pré-clínicos em camundongos e porquinhos-da-índia demonstraram eficácia superior em relação às vacinas baseadas em proteínas, induzindo altos títulos de anticorpos neutralizantes e uma resposta robusta de células T CD4+ e CD8+. Nos testes com modelos animais, a vacina conferiu proteção completa contra infecções por HSV-1 e HSV-2, além de impedir a disseminação viral para os

gânglios da raiz dorsal. A BioNTech já iniciou ensaios clínicos para avaliar a segurança e eficácia da BNT163 em humanos (Egan *et al.*, 2020; Egan *et al.*, 2023).

Outras vacinas candidatas continuam em desenvolvimento, como a HerpV, uma vacina recombinante que utiliza proteínas de choque térmico para estimular a resposta imunológica. Ensaios clínicos demonstraram que essa vacina foi capaz de induzir respostas de células T CD4+ e CD8+, reduzindo a eliminação viral em 15% após a vacinação inicial (Wald *et al.*, 2011; Cohen, 2017). Outra abordagem promissora é a vacina GEN-003, composta por antígenos recombinantes de células T e um mutante de deleção da gD2, combinada com um adjuvante baseado em saponina. Essa vacina reduziu em cerca de 40% a carga viral e a frequência de lesões genitais, mas seu desenvolvimento foi interrompido por questões comerciais (Bernstein *et al.*, 2017; Chandra *et al.*, 2019).

A Moderna também está conduzindo ensaios clínicos para a vacina mRNA-1608, que tem como objetivo inibir a infecção por HSV-2 e fornecer proteção cruzada contra HSV-1. Além disso, vacinas vivas atenuadas estão sendo investigadas como alternativa, com estratégias que excluem genes essenciais para limitar a replicação viral sem comprometer a imunogenicidade. A vacina COR-1, por exemplo, mostrou respostas imunológicas robustas em modelos murinos e reduziu a eliminação viral em humanos (Chandra *et al.*, 2019). Outra abordagem inovadora, a vacina VC2, contém um HSV geneticamente modificado com deleções nos genes gK e UL20, impedindo que o vírus entre nos axônios neurais e reduzindo significativamente a carga viral e a recorrência das lesões genitais (Iyer *et al.*, 2013; Stanfield *et al.*, 2018; Bernstein *et al.*, 2019).

Apesar dos avanços, os desafios na criação de uma vacina eficaz contra o HSV ainda são consideráveis. Um dos principais obstáculos é a evasão imunológica promovida pelo vírus, que impede uma resposta imunológica eficiente e duradoura. Além disso, os modelos animais atuais não refletem de maneira completa a patogênese do HSV em humanos, dificultando a avaliação da eficácia das vacinas em diferentes contextos clínicos (Wijesinghe *et al.*, 2021; Malik *et al.*, 2023). Estratégias futuras podem se beneficiar da combinação de diferentes plataformas vacinais, como vacinas de mRNA associadas a adjuvantes específicos, além do desenvolvimento de modelos animais mais representativos da infecção humana (Bai *et al.*, 2024).

O presente estudo apresenta algumas limitações que merecem destaque. Primeiramente, por tratar-se de uma revisão narrativa, a seleção dos estudos e a

síntese dos dados dependem fortemente da interpretação subjetiva do autor, o que pode introduzir vieses inerentes à metodologia utilizada. Além disso, a pesquisa foi realizada apenas em três bases de dados – PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science – e restringiu-se a publicações em inglês, português e espanhol, o que possivelmente limitou a abrangência dos estudos selecionados e a inclusão de evidências relevantes publicadas em outros idiomas ou disponíveis em outras fontes. Outro ponto a ser considerado é a heterogeneidade dos estudos incluídos, os quais variaram em termos de metodologias, populações e desfechos, dificultando a comparação direta entre os resultados e a generalização das conclusões para diferentes contextos clínicos. Por fim, a escassez de dados atualizados e específicos para determinadas regiões, como o contexto brasileiro, pode comprometer a aplicabilidade dos achados para todas as realidades epidemiológicas, ressaltando a necessidade de estudos futuros com desenhos metodológicos mais rigorosos e abrangentes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A meningite herpética, embora menos prevalente que outras formas de meningite viral, representa uma condição clínica relevante devido ao seu impacto neurológico e desafios diagnósticos. Este estudo reforça a importância do Herpes Simplex Virus (HSV), particularmente o HSV-2, como um agente etiológico significativo dessa condição, destacando sua recorrência e morbidade associada.

Do ponto de vista epidemiológico, a meningite herpética apresenta uma distribuição heterogênea, com predominância de casos em mulheres jovens e indivíduos imunossuprimidos. O diagnóstico evoluiu substancialmente com a introdução da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), que permite a detecção rápida e precisa do DNA viral no líquido cefalorraquidiano (LCR), superando as limitações dos métodos sorológicos e de cultura viral. No entanto, desafios persistem, incluindo a variabilidade na apresentação clínica e a subutilização de testes moleculares em ambientes com acesso limitado.

O tratamento da meningite herpética baseia-se no uso de antivirais, com o aciclovir sendo o fármaco de primeira escolha. A terapia antiviral precoce tem demonstrado impacto na redução da gravidade dos sintomas e na recorrência dos episódios, especialmente em pacientes com meningite de Mollaret. No entanto, a falta de consenso sobre o uso de tratamento supressivo de longo prazo evidencia a necessidade de estudos adicionais para estabelecer diretrizes mais robustas.

Em termos de prevenção, o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HSV permanece um desafio. Embora avanços recentes em vacinas de RNA mensageiro (mRNA) e novas estratégias imunoterapêuticas sejam promissores, ainda não há uma solução definitiva disponível para uso clínico.

Diante dos achados desta revisão, torna-se evidente a necessidade de aprimoramento contínuo das estratégias diagnósticas, terapêuticas e preventivas para a meningite herpética. Estudos futuros devem focar na validação de novas terapias antivirais, no impacto do tratamento supressivo na recorrência da doença e no desenvolvimento de vacinas eficazes contra o HSV. Além disso, a ampliação do acesso a métodos diagnósticos de alta sensibilidade, como a PCR, pode contribuir significativamente para a redução da subnotificação e aprimoramento da abordagem clínica dessa infecção.

REFERÊNCIAS

- ABZUG, M. J. et al. Double blind placebo-controlled trial of pleconaril in infants with enterovirus meningitis. **The Pediatric infectious disease journal**, [s.l.], v. 22, n. 4, p. 335-340, 2003.
- AURELIUS, E. et al. Long-term valacyclovir suppressive treatment after herpes simplex virus type 2 meningitis: a double-blind, randomized controlled trial. **Clinical infectious diseases**, [s.l.], v. 54, n. 9, p. 1304-1313, 2012.
- AWASTHI, S. et al. A trivalent subunit antigen glycoprotein vaccine as immunotherapy for genital herpes in the guinea pig genital infection model. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, [s.l.], v. 13, n. 12, p. 2785-2793, 2017.
- AWASTHI, S.; FRIEDMAN, H. M. An mRNA vaccine to prevent genital herpes. **Translational Research**, [s.l.], v. 242, p. 56-65, 2022.
- BAI, L. et al. A review of HSV pathogenesis, vaccine development, and advanced applications. **Molecular Biomedicine**, [s.l.], v. 5, n. 1, p. 35, 2024.
- BELSHE, R. B. et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 366, n. 1, p. 34-43, 2012.
- BERGER, J. R. Benign aseptic (Mollaret's) meningitis after genital herpes. **The Lancet**, [s.l.], v. 337, n. 8753, p. 1360-1361, 1991.
- BERGSTRÖM, T. et al. Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis. **Journal of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 162, n. 2, p. 322-330, 1990.
- BERGSTRÖM, T.; ALESTIG, K. Treatment of primary and recurrent herpes simplex virus type 2 induced meningitis with acyclovir. **Scandinavian journal of infectious diseases**, [s.l.], v. 22, n. 2, p. 239-240, 1990.
- BERNSTEIN, D. I. et al. Therapeutic vaccine for genital herpes simplex virus-2 infection: findings from a randomized trial. **The Journal of infectious diseases**, [s.l.], v. 215, n. 6, p. 856- 864, 2017.
- BERNSTEIN, D. I. et al. The HSV-1 live attenuated VC2 vaccine provides protection against HSV-2 genital infection in the guinea pig model of genital herpes. **Vaccine**, [s.l.], v. 37, n. 1, p. 61-68, 2019.
- BODILSEN, J. et al. Treatment of Herpes Simplex Virus Type 2 Meningitis: A Survey Among Infectious Diseases Specialists in France, Sweden, Australia, and Denmark. In: **Open Forum Infectious Diseases**. US: Oxford University Press, 2022. p. ofac644.
- BOOKSTAVER, P. B. et al. Management of viral central nervous system infections: a primer for clinicians. **Journal of central nervous system disease**, [s.l.], v. 9, p. 1179573517703342, 2017.
- CHANDRA, J. et al. Immune responses to a HSV-2 polynucleotide immunotherapy

- COR- 1 in HSV-2 positive subjects: A randomized double blinded phase I/IIa trial. **PLoS One**, [s.l.], v. 14, n. 12, p. e0226320, 2019.
- COHEN, J. I. Vaccination to reduce reactivation of herpes simplex virus type 2. **The Journal of infectious diseases**, [s.l.], v. 215, n. 6, p. 844, 2017.
- COREY, L. et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. **Jama**, [s.l.], v. 282, n. 4, p. 331-340, 1999.
- DESMOND, R. A. et al. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, [s.l.], v. 50, n. 7, p. 2409-2414, 2006.
- EDI, V. M. et al. Mollaret's Syndrome: A Case Report. **Cureus**, [s.l.], v. 15, n. 5, 2023.
- EGAN, Kevin et al. Vaccines to prevent genital herpes. **Translational Research**, [s.l.], v. 220, p. 138-152, 2020.
- EGAN, K. P. et al. An HSV-2 nucleoside-modified mRNA genital herpes vaccine containing glycoproteins gC, gD, and gE protects mice against HSV-1 genital lesions and latent infection. **PLoS Pathogens**, [s.l.], v. 16, n. 7, p. e1008795, 2020.
- EGAN, K. P. et al. A trivalent HSV-2 gC2, gD2, gE2 nucleoside-modified mRNA-LNP vaccine provides outstanding Protection in mice against genital and non-genital HSV-1 infection, comparable to the same antigens derived from HSV-1. **Viruses**, [s.l.], v. 15, n. 7, p. 1483, 2023.
- FREI, K. Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon γ in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model and in patients. **J. Exp. Med.**, [s.l.], v. 168, p. 499, 1988.
- GABRIELLI, L. et al. Mollaret's Meningitis due to Herpes Simplex Virus 2: A Case Report and Review of the Literature. **Microorganisms**, [s.l.], v. 12, n. 7, p. 1363, 2024.
- GADHIYA, K. P.; NOOKALA, V. A rare case of Mollaret's meningitis complicated by chronic intractable migraine and papilledema: case report and review of literature. **Cureus**, [s.l.], v. 12, n. 2, 2020.
- HASSAN, S. T. S. et al. Psoromic acid, a lichen-derived molecule, inhibits the replication of HSV-1 and HSV-2, and inactivates HSV-1 DNA polymerase: shedding light on antiherpetic properties. **Molecules**, [s.l.], v. 24, n. 16, p. 2912, 2019.
- IYER, A. V. et al. Single dose of glycoprotein K (gK)-deleted HSV-1 live-attenuated virus protects mice against lethal vaginal challenge with HSV-1 and HSV-2 and induces lasting T cell memory immune responses. **Virology journal**, [s.l.], v. 10, p. 1-11, 2013.
- JAKOBSEN, A. et al. Herpes simplex virus 2 meningitis in adults: a prospective, nationwide, population-based cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 75, n. 5, p. 753- 760, 2022.

- KARUNARATHNA, I. et al. Meningitis: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Protocols. ***Uva Clinical Anaesthesia and Intensive Care***, [s.l.], p. 1-22, 2025.
- KATO, K. et al. Recurrent neonatal herpes simplex virus infection with central nervous system disease after completion of a 6-month course of suppressive therapy: case report. ***Journal of Infection and Chemotherapy***, [s.l.], v. 21, n. 12, p. 879-881, 2015.
- KAWAMURA, Y. et al. Development of recombinant rotavirus carrying herpes simplex virus 2 glycoprotein D gene based on reverse genetics technology. ***Microbiology and Immunology***, [s.l.], v. 68, n. 2, p. 56-64, 2024.
- KIM, J. V. et al. Myelomonocytic cell recruitment causes fatal CNS vascular injury during acute viral meningitis. ***Nature***, [s.l.], v. 457, n. 7226, p. 191-195, 2009.
- KIRKLAND, Z. et al. Recurrent Aseptic Meningitis From Herpes Simplex Virus-2: Mollaret's Meningitis in a 30-Year-Old Female. ***Cureus***, [s.l.], v. 12, n. 11, 2020.
- KOHIL, A. et al. Viral meningitis: an overview. ***Archives of virology***, [s.l.], v. 166, p. 335-345, 2021.
- KOMITOVA, R. T. et al. From the skin to the brain: A hint to diagnose herpes simplex virus type 2 meningitis. ***Arch Balk Med Union***, [s.l.], v. 57, n. 1, p. 112-116, 2022.
- KUMAR, R. Aseptic meningitis: diagnosis and management. ***The Indian Journal of Pediatrics***, [s.l.], v. 72, p. 57-63, 2005.
- MALIK, S. et al. Insights into the novel therapeutics and vaccines against herpes simplex virus. ***Vaccines***, [s.l.], v. 11, n. 2, p. 325, 2023.
- MCGILL, F. et al. Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. ***The Lancet Infectious Diseases***, [s.l.], v. 18, n. 9, p. 992-1003, 2018.
- MOLLARET, M. P. La meningite endothélio-leucottaire multirecurrente benigne: Syndrome nouveau ou maladie nouvelle?. ***Rev Neurol.***, [s.l.], v. 76, p. 57-76, 1944.
- MOMMÉJA-MARIN, H. et al. Herpes simplex virus type 2 as a cause of severe meningitis in immunocompromised adults. ***Clinical infectious diseases***, [s.l.], v. 37, n. 11, p. 1527- 1533, 2003.
- PETERSEN, P. T. et al. Clinical features and prognostic factors in adults with viral meningitis. ***Brain***, [s.l.], v. 146, n. 9, p. 3816-3825, 2023.
- PETERSEN, P. T. et al. Benign recurrent lymphocytic meningitis (Mollaret's meningitis) in Denmark: a nationwide cohort study. ***European Journal of Neurology***, [s.l.], v. 31, n. 1, p. e16081, 2024.
- PORMOHAMMAD, A. et al. Epidemiology of herpes simplex and varicella zoster virus in cerebrospinal fluid of patients suffering from meningitis in Iran. ***New Microbes and New Infections***, [s.l.], v. 36, p. 100688, 2020.

- QUERIN, L. B. *et al.* Recurrent Aseptic (Mollaret) Meningitis: A Case Report. **Cureus**, [s.l.], v. 16, n. 10, 2024.
- RAMILO, O. *et al.* Detection of interleukin 1 β but not tumor necrosis factor- α in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis. **American Journal of Diseases of Children**, [s.l.], v. 144, n. 3, p. 349-352, 1990.
- RECHENCHOSKI, D. Z. *et al.* Herpesvirus: an underestimated virus. **Folia microbiologica**, [s.l.], v. 62, p. 151-156, 2017.
- ROHANI, H. *et al.* The worldwide prevalence of herpes simplex virus Encephalitis and Meningitis: a systematic review and meta-analysis. **Turkish Archives of Pediatrics**, [s.l.], v. 58, n. 6, p. 580, 2023.
- ROMERO, J. R. Pleconaril: a novel antipicornaviral drug. **Expert opinion on investigational drugs**, [s.l.], v. 10, n. 2, p. 369-379, 2001.
- SHARMA, D. *et al.* An insight into current treatment strategies, their limitations, and ongoing developments in vaccine technologies against herpes simplex infections. **Vaccines**, [s.l.], v. 11, n. 2, p. 206, 2023.
- SPEAR, P. G.; LONGNECKER, R. Herpesvirus entry: an update. **Journal of virology**, [s.l.], v. 77, n. 19, p. 10179-10185, 2003.
- STANBERRY, L. R. *et al.* Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 347, n. 21, p. 1652-1661, 2002.
- STANFIELD, B. A. *et al.* Intramuscular vaccination of guinea pigs with the live-attenuated human herpes simplex vaccine VC2 stimulates a transcriptional profile of vaginal Th17 and regulatory Tr1 responses. **Vaccine**, [s.l.], v. 36, n. 20, p. 2842-2849, 2018.
- TAVAKOLIAN, S. *et al.* Detection of Enterovirus, Herpes Simplex, Varicella Zoster, Epstein-Barr and Cytomegalovirus in cerebrospinal fluid in meningitis patients in Iran. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, [s.l.], v. 35, n. 7, p. e23836, 2021.
- TOMAR, S. *et al.* HSV-2 Meningitis in a Young Woman Presenting with Acute Tonsillitis. **Annals of Indian Academy of Neurology**, [s.l.], v. 25, n. 6, p. 1188-1189, 2022.
- TRUJILLO-GÓMEZ, J. *et al.* Biofire FilmArray Meningitis/Encephalitis panel for the aetiological diagnosis of central nervous system infections: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. **E Clinical Medicine**, [s.l.], v. 44, 2022.
- VAUGON, E. *et al.* Diagnostic accuracy of rapid one-step PCR assays for detection of herpes simplex virus-1 and-2 in cerebrospinal fluid: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, [s.l.], v. 28, n. 12, p. 1547-1557, 2022.
- VIDAL, L. R. R. *et al.* Enterovirus and herpesviridae family as etiologic agents of lymphomonocytic meningitis, Southern Brazil. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 69, p. 475-481, 2011.

WALD, A. *et al.* Safety and immunogenicity of long HSV-2 peptides complexed with rhHsc70 in HSV-2 seropositive persons. **Vaccine**, [s.l.], v. 29, n. 47, p. 8520-8529, 2011.

WANG, L. P. *et al.* Etiological and epidemiological features of acute meningitis or encephalitis in China: a nationwide active surveillance study. **The Lancet Regional Health– Western Pacific**, [s.l.], v. 20, 2022.

WHITLEY, R. J.; LAKEMAN, F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 414-420, 1995.

WIJESINGHE, V. N. *et al.* Current vaccine approaches and emerging strategies against herpes simplex virus (HSV). **Expert Review of Vaccines**, [s.l.], v. 20, n. 9, p. 1077-1096, 2021.

WONG, K. T. *et al.* The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, [s.l.], v. 67, n. 2, p. 162-169, 2008.