

# Atualização no tratamento das afecções oculares por herpes simples vírus

## *Update on the treatment of herpetic eye disease*

Paulo Elias C. Dantas\*

Infecção ocular por herpes simples vírus (HSV) vem adquirindo significativa importância como problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Tal importância pode ser demonstrada em números, tais como:

- 500.000 casos novos por ano nos EUA <sup>1</sup>.
- Incidência de 8,4 casos novos por cada 100.000 pessoas por ano (1950-1982) <sup>2</sup>, que foi recentemente descrita ser 10 vezes maior em pacientes submetidos a transplante de córnea (1,2 por 1.000 pessoas/ano) <sup>3</sup>.
- Prevalência de 149 casos por 100.000 pessoas <sup>4</sup>.
- Recorrência ocular em 40% dentro dos primeiros 5 anos <sup>4</sup>.
- Recorrência após transplante de córnea varia de 21 a 47% <sup>5</sup>.
- 95% da população com mais de 60 anos é soropositivo para HSV tipo 1 e carrega o vírus latente nos gânglios sensoriais <sup>3</sup>.
- HSV tem sido associado à falência primária de transplante de córnea em alguns casos <sup>6</sup>.

O melhor entendimento da patogênese das infecções por HSV tem permitido evoluções no tratamento específico, com introdução de novas e potentes drogas que, por sua seletividade e especificidade, apresentam maior eficácia e segurança.

Propomos breve revisão e atualização sobre a terapêutica atual das infecções por HSV e as tendências futuras da farmacologia antiviral.

---

### ANTIVIRAIS

---

Quimicamente, os antivirais (em sua maioria) apresentam estrutura semelhante à da timidina, um dos quatro blocos formadores do DNA, material genético do HSV (Figura 1). Como mecanismo básico de ação antiviral, substituem a timidina durante o processo de crescimento ou de replicação viral, produzindo DNA com pseudoestrutura, de modo a eliminar a capacidade infecciosa e destrutiva do HSV.

---

\* Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo. Seção de Córnea e Doenças Externas  
O autor não tem interesse comercial ou proprietário sobre os produtos e fármacos citados.

---

**Idoxiuridina (5-iodo-2-desoxiuridina) ou IDU:** Introduzida como terapia antiviral por Kaufmann et al. <sup>7</sup> em 1962, foi o primeiro antimetabólito a ser usado no tratamento da ceratite por HSV, com taxa de cura de até 75%. É análoga da timidina e seu mecanismo de ação se deve à incorporação de sua fração trifosfato ao DNA viral, diminuindo a produção do vírion. Por ser pouco seletiva, compromete também o DNA das células do hospedeiro, produzindo vários efeitos colaterais como ceratite epitelial "punctata" tóxica, retardo na cicatrização epitelial, conjuntivite folicular, oclusão de pontos lacrimais e reação de hipersensibilidade. Solúvel em água, não apresenta boa difusão nas lesões mais profundas. Também é freqüente resistência viral a IDU, que é percebida clinicamente quando não há melhora da lesão herpética (pelo padrão fluoresceínico) 14 dias após iniciado tratamento com IDU. É importante lembrar que IDU interage com ácido bórico, formando precipitados na córnea, diminuindo sua efetividade. Pode ser usado sob forma de pomada a 3% 5 vezes ao dia por 7 a 14 dias.

**Nome comercial:** IDU pomada a 3% (Allergan-Frumtost)

**Vidarabina (9-β-D-arabinofuranosiladenina) ou Ara-A:** Análogo das purinas, é obtido da fermentação de culturas de *Streptomyces antibioticus*. Seu mecanismo de ação é semelhante ao do IDU. O Ara-A, sob ação das quinases celulares, é convertido em sua forma trifosfato ativa (Ara-ATP), que é incorporada ao DNA viral, atuando como finalizadora da cadeia viral. O Ara-A não necessita da timidinaquinase para ser fosforilado, o que o torna eficaz em casos de resistência aos demais antivirais, como o aciclovir. Usado sob forma de pomada 5 vezes ao dia por 14 a 21 dias, não está disponível para uso no Brasil.

**Nome comercial:** Vira-A 3% pomada oftálmica (Park-Davis, Morris Plains, New Jersey, USA)

**Trifluorotimidina (5-trifluorometil-2-desoxiuridina) ou F3T:** Por ser hidrófilo e lipossolúvel, apresenta melhor penetração através da córnea que Ara-A e IDU. Análoga da timidina, precisa ser fosforilada pela timidinaquinase celular e viral para ser transformada em sua forma ativa trifosfato.

Tem menor toxicidade celular para o hospedeiro, pois, por inibição enzimática celular, ocorre maior concentração da droga nas células infectadas que nas não infectadas. Em tratamentos prolongados pode produzir reações adversas semelhantes às do IDU, porém de menor intensidade. É o antiviral mais utilizado nos EUA. Sob forma de colírio a 1%, deve ser usada 9 vezes ao dia por 14 a 21 dias. Sob a forma de pomada, deve ser usada 5 vezes ao dia por 14 a 21 dias.

**Nome comercial:** Viroptic 1% colírio (Burroughs Wellcome, North Carolina, USA) - disponível por importação  
Zost pomada (Allergan-Frumtost, Brasil)

**Aciclovir (9-[2-hidroxi-2-(metilguanina)]guanina):** Análogo da guanosina, apresenta potente atividade seletiva sobre as células infectadas, pois só é ativado para sua forma fosforilada pela timidinaquinase e DNA-polimerase viral. A forma trifosfato ativa se encontra em concentrações 40 a 100 vezes maiores nas células infectadas que nas células saudáveis, inibindo a replicação do DNA viral e produzindo poucos efeitos colaterais. Apresenta melhor ação que o IDU<sup>8</sup> e F3T<sup>9</sup> e efeitos semelhantes às do Ara-A, quanto a taxa de cura e resolução dos sintomas<sup>10</sup>. Recentes estudos, entretanto, têm mostrado aumento dos casos de resistência do HSV ao Aciclovir, principalmente em pacientes imunodeprimidos<sup>11,12</sup>. Pode ser usado por via oral, intravenosa e tópica. Seu principal efeito colateral, quando usado por via sistêmica, é a alteração da função renal por cristalização e depósito do fármaco nos rins de pacientes com grau insuficiente de hidratação ou com função renal comprometida.

Por sua potente seletividade e baixa toxicidade é, atualmente, o antiviral de escolha para o tratamento das diferentes formas de apresentação do HSV em humanos.

**Nome comercial:** Zovirax pomada oftálmica 3% (Glaxo-Wellcome Laboratório, Brasil)

Zovirax comprimidos de 200 e 400 mg (Glaxo Wellcome Laboratório, Brasil)

Aviral comprimidos de 200 mg (Laboratório Hosbon, Brasil)

**Ganciclovir (9-[1-3-dehidroxi-2-propoxi]metilguanina) ou DHPG:** Muito semelhante ao Aciclovir em relação ao mecanismo de ação, foi usada inicialmente no tratamento de pacientes imunodeprimidos portadores de infecção por citomegalovírus<sup>13</sup>. Atua de duas maneiras: inibição competitiva da DNA-polimerase viral e por incorporação direta dentro do DNA viral. Tem amplo espectro de atividade, incluindo vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, adenovírus, vírus do herpes zoster e herpesvírus tipo 1 e 2. Sua eficácia, tolerância e penetração intraocular têm sido demonstrada em estudos experimentais de ceratite herpética em coelhos<sup>14,15</sup>. Em sua mais nova forma galênica de apresentação, gel a 0,15% 5 vezes ao dia por 7 a 14 dias, apresenta mesmo efeito terapêutico e melhor tolerância para uso tópico que aciclovir pomada<sup>16,17</sup>. Usada por via sistêmica, induz à neutropenia de leve a moderada em 54% dos pacientes<sup>18</sup>. Não é comercializada no Brasil sob a forma de gel.

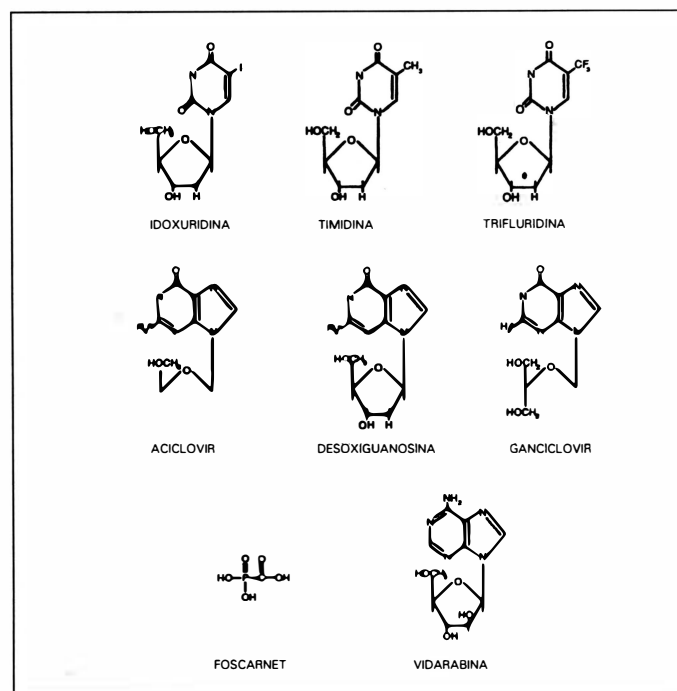


Fig. 1 - Estrutura dos principais antivirais usados em Oftalmologia.

**Nome comercial:** Virgan gel 0,15% (Transphito S.A., Clermont-Ferrand, França)

**Bromovinildesoxiuridina ou BVDU 0,1%:** Análogo da timidina com alta potência e seletividade contra HSV-1 e varicela zoster vírus (VCZ), inibe ambos em concentrações de 0,001 a 0,01 mg/L, enquanto que seus efeitos citotóxicos são observados com concentrações de 50-100 mg/L. Uma vez convertida em forma trifosfato, BVDU inibe a DNA-polimerase viral, com maior afinidade pela célula infectada que pelo DNA do hospedeiro. Estudos de curta e longa duração têm mostrado que BVDU é seguro e eficaz no tratamento de ceratite dendrítica, geográfica e estromal por HSV-1<sup>19,20</sup>. Panda et al.<sup>21</sup> demonstraram que BVDU tem efeito terapêutico mais eficaz que IDU, F3T e Aciclovir no tratamento da doença herpética epitelial não complicada de início recente e não tratada previamente. Usada em forma de pomada a 1% 5 vezes ao dia por 14 a 21 dias. Não está disponível comercialmente no Brasil.

**Valaciclovir (VACV):** Pró-droga do Aciclovir (éster L-valil do Aciclovir), atua contra HSV-1, HSV-2 e VCZ. Usada por via oral, converte-se por ação da valaciclovir-hidrolase em aciclovir, que por sua vez sofre a ação da timidinaquinase viral, transformando-se na forma trifosfato ativa com biodisponibilidade absoluta de 54%<sup>22</sup>. A biodisponibilidade do Valaciclovir oral é consideravelmente maior que aquela obtida pelo Aciclovir oral, havendo portanto necessidade de menores dosagens diárias. Pode ser usada em dosagens que

variam de 500 a 1000 mg 2 vezes ao dia por 5 a 10 dias. Em pacientes imunocomprometidos a dosagem recomendada é de 2 comprimidos de 500 mg 3 vezes ao dia por 07-14 dias <sup>23</sup>.

**Nome comercial:** Valtrex comprimidos de 500 mg (Glaxo Wellcome, Brasil)

**Famciclovir (FCV):** Derivado sintético acíclico da guanina é a pró-droga do antiherpético de uso sistêmico Penciclovir (PCV). Usada por via oral, apresenta melhor absorção que o Aciclovir, convertendo-se em PCV com biodisponibilidade absoluta de 77% <sup>24</sup>. Apresenta efetividade semelhante ao Aciclovir para tratamento de doença herpética em pacientes imunocomprometidos. Sua dosagem é de 500 mg via oral 3 vezes ao dia por 7 dias em indivíduos imunocomprometidos e 125 mg via oral 2 vezes ao dia por 5 dias em indivíduos normais <sup>25</sup>. É eliminado por via renal, portanto ajuste na dosagem é necessário em pacientes com função renal comprometida. O Famciclovir tem vida média intracelular "in vitro" de 10 a 20 horas em células contaminadas por HSV-1 e 2 respectivamente, em contraste com a vida média do Aciclovir que é de 0,7 a 1 hora em células infectadas por HSV-1 e 2 <sup>26</sup>.

**Nome comercial:** Famvir comprimidos de 125 mg  
Famvir comprimidos de 250 mg (Smith-Beecham)

---

#### TRATAMENTO ADJUVANTE

---

##### Interferon

Logo após a descoberta do Interferon <sup>27</sup>, acreditava-se que esta partícula protéica era um antiviral específico de largo espectro, atóxico e não-antigênico. Porém, só após a purificação do interferon leucocitário humano (15 anos após sua descoberta), foi possível avaliá-la clinicamente e laboratorialmente. Usado isoladamente demonstrou ser ineficaz em vários estudos <sup>28,29</sup>, porém em outros mais recentes, o tratamento combinado, seja com debridamento mecânico <sup>30</sup> ou antiviral sintético, como F3T <sup>31</sup> ou aciclovir <sup>32,33</sup>, mostrou ser bastante eficaz com 100% de cicatrização em 3-4 dias de tratamento. Minkovitz e Pepose <sup>34</sup> propõem tratamento combinado com aciclovir em doença herpética ocular refratária em paciente imunossuprimido. Não há na literatura estudos de longa duração, duplo-cego, placebo-controlado e aleatório comparando interferon isolado ou em combinação com outros antivirais. Usado sob forma de colírio 12 milhões de un/ml 3x/dia.

**Nome comercial:** Roferon-A (Roche, Brasil) 3 a 9 milhões de unidades/ml

Interferon  $\alpha$ -2b humano recombinante (Biosintética, Brasil)  
Intron-A (Schering-Plough, Brasil)

---

#### DROGAS SOB INVESTIGAÇÃO

---

**Prostaglandina A2 (PGA2):** Apresenta atividade antiviral *in vitro* em concentrações que não alteram a viabilidade

celular do hospedeiro <sup>35</sup>. O espectro antiviral inclui tanto RNA quanto DNA-vírus, mas seu exato mecanismo de ação não é conhecido. Em recente estudo, PGA2 mostrou ser ativo contra HSV *in vitro*, mas seus efeitos pró-inflamação parecem ser maiores e deletérios que seu efeito benéfico <sup>36</sup>. Não é comercializada no Brasil.

**Nome comercial:** PGA2 (Cayman Chemical Co, Ann Arbor, Michigan/USA)

**Oxetanocina Carbocíclica G 0,1% (C.OXT-G):** Novo componente antiviral, em cuja composição a guanina aparece ligada a um anel ciclobutano. Apresenta atividade contra HSV, VCZ, CMV, Epstein-Barr e HIV. Inibe a DNA-polimerase viral após ser convertida para a forma trifosfato por ação da timidinaquinase viral, entretanto pode apresentar outro mecanismo de ação já que é efetiva contra CMV, que é timidinaquinase negativo. Shiota et al. <sup>37</sup>, em estudo clínico não controlado ou aleatório em pacientes com ceratite dendrítica e geográfica tratados com C.OXT-G 0,1% colírio (preparado por um dos autores) aplicado 5 vezes/dia, demonstraram cicatrização das lesões corneais dendríticas em média de 4,7 dias (desvio-padrão de 2,1) e nas geográficas de 6,2 dia (desvio-padrão de 2,3). Não foram observadas reações adversas a C.OXT-G. Estudo anterior em modelo experimental em coelhos mostrou que C.OXT-G 0,1% colírio aplicada 10 vezes ao dia apresenta excelente efeito terapêutico sobre HSV <sup>38</sup>. Não disponível comercialmente.

**Oryzacistatina 1 (OC-1):** Vários vírus requerem clivagem protéica para se tornar maduros e infectantes. Tal fenômeno pode ser especificamente inibido pela ação dos chamados inibidores de proteinase <sup>39</sup>. OC-1, cistatina obtida da semente do arroz, apresentou atividade antiviral *in vivo* semelhante ao aciclovir em recente estudo <sup>40</sup>, porém *in vitro* foi necessário dosagem 50 vezes maior que de Aciclovir para obter concentração inibitória contra HSV-1. Apresenta baixa toxicidade ocular. Não disponível comercialmente.

**BILD 1263:** A ribonucleotídeo redutase (RR) do HSV-1 é fator virulento importante necessário para neurovirulência, virulência ocular e reativação da doença. A ativação da RR requer a associação de duas subunidades distintas, a R1 e a R2. A associação destas subunidades é inibida pela presença de um peptídeo homólogo ao carboxil chamado experimentalmente de BILD 1263. Tratamento de ceratite herpética experimental em coelhos com BILD 1263 5% mostrou ser eficaz na prevenção de recidivas e na cura da doença ativa, sem apresentar toxicidade para o epitélio corneal <sup>41</sup>.

**9-(4-hidroxibutil)-N2-fenilguanina ou HBPG:** Inibidor da timidinaquinase, vem sendo testado experimentalmente em macacos infectados com HSV-1, com finalidade de diminuir a recorrência da doença viral <sup>42,43</sup>.

**Propranolol:** Bloqueador dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, em modelo experimental diminuiu a população viral na lágrima

ma, córnea e gânglio trigeminal, diminuindo conseqüentemente a incidência de reativação da doença viral <sup>44</sup>.

## FUTURO DO TRATAMENTO DA DOENÇA HERPÉTICA OCULAR

**Imunoterapia com fator de transferência:** Técnica de tratamento imunomodulador que permite, através da injeção subcutânea de fator de transferência específico para HSV, controlar crises de recorrência e diminuir sua frequência <sup>45,46</sup>.

**Vacina:** A inoculação de vírus HSV inativados pelo calor parece ser promissora. LUPIDON (Bruschettini), vacina antiherpética tipo H contra HSV-1 mostrou, em estudo comparativo com grupo controle tratado com Aciclovir, atividade estimulatória seletiva sobre os linfócitos T CD4 <sup>47</sup>, com redução clínica das recorrências, atenuação dos sintomas e aumento do intervalo entre as crises de recorrência. Estudo multicêntrico aleatório se faz necessário para concluir sobre sua eficácia e segurança.

**Transferência de anticorpo monoclonal específico para glicoproteína D viral:** Importante componente do capsídeo viral, a glicoproteína D tem sido alvo de muita atenção, pois sua importância para a iniciação da infecção viral e o fato de anticorpos para a glicoproteína D diminuírem a disseminação do HSV em olhos de coelhos, torna esta modalidade de tratamento muito interessante e promissora <sup>48,49</sup>.

**Fator básico de crescimento de fibroblasto:** Usado experimentalmente por seu efeito antiinflamatório, mostrou-se efetivo em diminuir a severidade da ceratite herpética estromal e neovascularização corneal <sup>50</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- US Department of Health and Human Services. External ocular infections and inflammatory disease. In: Vision research: a national plan 1983-1987 (NIH publication nº 83-2472), Washington, DC, National Eye Institute, 1983.
- Liesegang TJ. A community study of ocular herpes simplex. *Curr Eye Res* 1991;10(Suppl):111-5.
- Remeijer L, Doornemba P, Gerards DJM et al. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmol* 1997;104:648-52.
- Lee SY, Laibson PR. Medical management of herpes simplex ocular infections. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36:85-97.
- Sterk CC, Jager MJJ, Berg MS. Recurrent herpetic keratitis in penetrating keratoplasty. *Documenta Ophthalmol* 1995;90:29-33.
- Cockerham GC, Krafft AE, McLean IW. Herpes simplex virus in primary graft failure. *Arch Ophthalmol* 1997;115:586-9.
- Kaufman HE, Martola EL, Dohlman C. Use of 5-iodo-2-deoxyuridine (IDU) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol* 1962;68:223-38.
- Colin J. Superficial herpes simplex keratitis - a double-blind comparative trial of acyclovir and idoxuridine. *Nouv Press Med* 1981;10:2969-75.
- La Lau C, Oosterhuis J, Versteeg J et al. Acyclovir and trifluorothymidine in herpetic keratitis. A multicenter trial. *Br J Ophthalmol* 1982;66:506-8.
- Collum LMS, Logan P, McAuliffe-Curtin D et al. Randomised double-blind trial of acyclovir and adenine arabinoside in herpes simplex amoeboid corneal ulceration. *Br J Ophthalmol* 1985;69:847-50.
- Erllich KS, Mills J, Chatis P et al. Acyclovir resistant herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *N Eng J Med* 1989;320:293-6.
- Sonkin PL, Baratz KH, Frothingham R et al. Acyclovir resistant herpes simplex keratouveitis after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1992;99:1805-8.
- Markham A, Falch D. Ganciclovir. An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection. *Drugs* 1994;48:455-84.
- Shiota H, Naito T, Mimura Y. Antiherpes simplex virus effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine in rabbit cornea. *Curr Eye Res* 1987;6:241-5.
- Trousdale MD, Nesburn AB, Willey DE et al. Efficacy of BW759 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine against herpes simplex virus type 1 keratitis in rabbits. *Curr Eye Res* 1984;3:1007-15.
- Hoh HB, Harley C, Claone C et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: A multicenter study. *Br J Ophthalmol* 1996;80:140-3.
- Colin J, Hoh HB, Easty DL et al. Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan 0,15%) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Cornea* 1997;16(4):393-9.
- Spector SA, Weigenst T, Pollard RB et al. A randomised controlled study of intravenous ganciclovir therapy for cytomegalovirus peripheral retinitis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1993;168:557-63.
- Maudgal PC, Missotten L, De Clercq E et al. (E)-5-(2-bromovinyl)-2-deoxyuridine in the topical treatment of herpes simplex keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1981;216:261-8.
- Maudgal PC, Dieltiens M, De Clercq E et al. Topical bromovinyldeoxyuridine treatment of herpes simplex keratitis. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1985;44:247-56.
- Panda A, Das GK, Khokhar S, Rao V. Efficacy of four antiviral agents in the treatment of uncomplicated herpetic keratitis. *Can J Ophthalmol* 1995;30:256-8.
- Weller S, Blun MR, Donnetti T et al. Pharmacokinetics of the acyclovir prodrug valaciclovir after escalating single and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharm Ther* 1993;54:595-605.
- Perry CM, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infection. *Drugs* 1996;52:754-72.
- Pue HD, Benet LZ. Pharmacokinetics of famciclovir in man. *Antivir Chem Chemother* 1993;4:47-55.
- Luber AD, Flaherty JF Jr. Famciclovir for treatment of herpesvirus infections. *Ann Pharmacother* 1996;30:978-85.
- Cumpacker C. The pharmacological profile of famciclovir. *Semin Dermatol* 1996;15:14-26.
- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B* 1957;147:258-67.
- Sundmacher R, Cantell K, Hang P, Newmann-Haefelin D. Interferon-Prophylaxe von Dendritica-Rezidiven bei lokale Steroidtherapie. *Ber Dtsch Ophthalmol Ger* 1977;75:344-6.
- Sundmacher R, Cantell K, Hang P, Newmann-Haefelin D. Role of debridement and interferon in the treatment of dendritic keratitis. *Albrecht v Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1978;207:77-82.
- Coster DJ, Falcon MG, Cantell K, Jones BR. Clinical experience of human leukocyte interferon in the management of herpetic keratitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1977;97:327-9.
- Sundmacher R, Cantell K, Newmann-Haefeli D. Combination therapy of dendritic keratitis with trifluorothymidine and interferon. *Lancet* 1978;ii:687.
- Colin J, Chastel C, Renard G, Cantell K. Combination therapy for dendritic keratitis with human leukocyte interferon and acyclovir. *Am J Ophthalmol* 1983;95:346-8.
- De Konieg EWJ, van Bijsterveld OP, Cantell K. Combination therapy for dendritic keratitis with acyclovir and alpha-interferon. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1866-8.
- Minkovitz JB, Pepose JS. Topical interferon alpha-2 treatment of herpes simplex keratitis resistant to multiple antiviral medications in an immunosuppressed patient. *Cornea* 1995;14:326-30.
- Santoro MG, Benedetto G, Carruba E et al. Prostaglandin A compounds as antiviral agents. *Science* 1980;209:1032-4.
- O'Brien WJ, Taylor JL, Ankel H, Sitenga G. Assessment of antiviral activity, efficacy, and toxicity of prostaglandin A2 in a rabbit model of herpetic keratitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2327-31.
- Shiota H, Nitta K, Naito T et al. Clinical evaluation of carbocyclic oxetanocin G eyedrops in the treatment of herpes simplex corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 1996;80:413-5.

38. Shiota H, Nitta K, Naito T et al. Effect of carbocyclic oxetanocin on herpetic keratitis. *Chemother* 1992;40:841-2.
39. Klenk HD, Garten W. Host cell proteases controlling virus pathogenicity. *Trends Microbiol* 1994;2:39-43.
40. Aoki H, Akaike T, Abe K et al. Antiviral effect of oryzacystatin, a proteinase inhibitor in rice, against herpes simplex virus type 1 in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:846-9.
41. Brandt CR, Spencer B, Imesch P et al. Evaluation of a peptidomimetic ribonucleotide reductase inhibitor with a murine model of herpes simplex virus type 1 ocular disease. *Antimicrobiol Agents Chemother* 1996;40:1078-84.
42. Kaufman HE, Varnell ED, Wright GE et al. Effect of 9-(4-hidroxybutyl)-N2-phenylguanine (HBPg), a thymidine kinase inhibitor, on clinical recurrences of ocular herpetic keratitis in squirrel monkeys. *Antiviral Res* 1996;33:65-72.
43. Gebbhardt BM, Wright GE, Xu H et al. 9-(4-hidroxybutyl)-N2-phenylguanine (HBPg), a thymidine kinase inhibitor, suppresses herpes virus reactivation in mice. *Antiviral Res* 1996;30:87-94.
44. Gebbhardt BM, Kaufman HE. Propanolol supresses reactivation of herpesvirus. *Antiviral Res* 1995;27(3):255-61.
45. Meduri R, Campos E, Scorolli L et al. Efficacy of transfer factor in treating patients with recurrent ocular herpes infections. *Biotherapy* 1996;9:61-6.
46. Estrada-Parra S, Chávez-Sánchez R, Ondarza-Aguillera R et al. Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type 1. *Arch Med Res* 1995;26:s87-92.
47. De Maria A, Tundo P, Romao A, Grima P. Anti-HSV-1 herpes vaccination by Lupidon H: Preliminary results. In *Advances in mucosal immunology*, ed. by J. Mestecky et al, Plenum Press, New York 1995;1599-600.
48. Staats HF, Oakes JE, Lausch RN. Anti-glycoprotein D monoclonal antibody protects against herpes simplex virus type 1-induced diseases in mice functionally depleted of selected T-cell subsets of asialo GM1+ cells. *J Virol* 1991;65:6008.
49. Inoue Y, Oh JO, Minasi P. Protective effect of anti-glycoprotein D antibody on herpetic chorioretinitis in newborn rabbits. *Curr Eye Res* 1991;10:159.
50. Gamus D, Romano A, Rubinstein M, Savion N. Moderation of herpetic stromal keratitis by basic fibroblast growth factor. *Exp Eye Res* 1996;63:1-8.



### **T & M Equipamentos Médicos Ltda.**

Av. Prestes Maia, 241 - 8º andar - salas 815/ 817  
CEP 01031 - 001 - São Paulo - SP

Responsáveis: Miguel Toro Aguilar e Antônio Paulo Moreira

#### **REPRESENTANTES EXCLUSIVOS PARA O BRASIL DAS EMPRESAS:**

- MARCO OPHTHALMIC INC. - USA  
*Lâmpadas de fenda - Refractor - Ceratômetro -  
Lensômetro - Microscópios cirúrgicos - Perímetros  
Yag Laser e Auto perimetro*
- SONOMED INC. - USA  
*Completa linha de ultrassons para oftalmologia:  
Biômetros - Egógrafo e Paquímetro*
- KONAN CAMERA RESEARCH - JAPAN  
*Microscópios cirúrgicos - Microscópio Specular  
e Cell Analysis System*
- EAGLE - Lentes intraoculares

#### **DISTRIBUIDORES PARA O BRASIL:**

- HGM - MEDICAL LASER SYSTEMS  
*Completa linha de Argon Laser e Yag Laser*
- NIKON OPHTHALMIC INSTRUMENTS  
*Auto-refrator - Camera retinal - Tonômetro de  
aplanação e demais equipamentos oftalmológicos*
- WELCH ALLYN  
*Retinoscópios - Oftalmoscópios - etc.*

#### **NACIONAIS:**

- XENÔNIO
- SIOM

**NOVOS  
TELEFONES**

**Assistência Técnica:** completa para os equipamentos das empresas representadas.

#### **Solicite atendimento ou informações:**

São Paulo: T & M - tel.: (011) 229-0304 - Fax: (011) 229-6437

Disk Lentes - tels.: (011) 228-5122 / 228-5448

Ribeirão Preto: Disk Lentes - tel.: (016) 635-2943 - Fax: (016) 636-4282