

ASPECTOS TERAPÊUTICOS DAS INFECÇÕES CAUSADAS PELO VÍRUS HERPES SIMPLES TIPO 1

Therapeutic aspects of infections caused by Herpes Simplex Virus Type-1

TAGLIARI, N. A. B.
KELMANN, R. G.
DIEFENTHALER, H.

Recebimento: 15/03/2011 – Aceite: 25/05/2012

RESUMO: O Herpes Labial é uma doença recorrente que afeta 40% da população mundial. Por ser um patógeno comum, transmitido pela saliva, o HSV-1 gera lesões periorais, sendo a gengivostomatite herpética a manifestação clínica bucal mais frequente. Para muitos, uma recidiva representa apenas um incômodo; contudo, para indivíduos imunodeprimidos, como HIV positivos, esta infecção está associada ao aumento da morbidade e mortalidade. Até o momento não há terapêutica eficaz na cura das infecções causadas pelo HSV-1; os tratamentos existentes tem a finalidade de minimizar crises instaladas e espaçar o aparecimento de novas manifestações. Fármacos antivirais como aciclovir, valaciclovir e fanciclovir, estão sendo associadas à corticóides, a fim de reduzir o processo inflamatório. Pesquisas tem demonstrado o potencial de outras substâncias, principalmente extratos vegetais com potente atividade antiviral e uma promissora terapia de imunização através de vacinas de DNA. Esses tratamentos, em conjunto com a terapia à base de laser, são propostas promissoras para diminuir o número de recidivas e espaçá-las num maior período possível. Desta forma, esta pesquisa revisa protocolos de tratamento disponíveis, bem como perspectivas futuras e terapias não-farmacológicas para o tratamento e prevenção do herpes labial, já que se trata de um quadro comum no contexto dos estabelecimentos farmacêuticos.

Palavras-chave: Herpes labial. HSV-1. Tratamento. Antivirais.

ABSTRACT: Herpes Labialis is an infection caused by herpes simplex virus (HSV-1). It is a recurrent disease which affects 40% of the world population. It can be transmitted by saliva, and causes small sores in or around the mouth named gingivostomatitis. The reappearance of infections can be associated

with the increase of morbidity and mortality in immunodeficient patients, such as HIV positive patients. There is no current effective treatment to cure of HSV-1 infections, the available treatments are intended to minimize the crisis and delay new episodes. The effective antiviral medications include acyclovir, valacyclovir, famciclovir and others. These drugs can be associated with corticosteroids in order to reduce the related inflammation. Studies have demonstrated antiviral potential effects of some compounds, such as plant extracts and DNA vaccines. These treatments and laser therapy might be promising strategies for recurrent infections. Therefore, this study intends to review the available treatment protocols as well as future perspectives and non-pharmacological therapies for herpes labialis, once it is an usual pathology in pharmaceutical practice.

Keywords: Herpes labialis. HSV-1 Treatment. Antiviral drugs.

O Vírus do Herpes Simples (HSV) é um patógeno humano comum, classificado em HSV-1 e HSV-2, ambos com estruturas semelhantes, mas antigenicamente diferentes. O HSV-1 caracteriza-se por quadros extragenitais, disseminando-se através da saliva infectada ou lesões periorais ativas, enquanto que o HSV-2 envolve quadros perigenitais. Contudo, devido ao comportamento sexual, o vírus tipo 1 pode ser encontrado nas infecções genitais e o tipo 2 em infecções orais e/ou periorais (TRINDADE et al., 2007).

Embora se apresente como uma infecção de curso rápido está frequentemente relacionada a complicações no tratamento de pacientes imunocomprometidos, nas condições de agente oportunista (CURTA; SIMÃO; SEGER, 2008; HAYDERI et al., 2010).

Fisiopatologia da Infecção pelo Vírus do Herpes Simples

Durante a gengivostomatite herpética o vírus penetra nos nervos sensitivos periféricos e migra pelos axônios até os gânglios sensitivos regionais (gânglio trigêmio), onde permanece em latência até ser rompido por

fatores desencadeantes, como infecções, excesso de radiação UV, estresse, trauma local, alterações hormonais no período menstrual e quadros de febre. O vírus então migra para as células da pele e/ou mucosa ocasionando lesões vesiculares (FICARRA; BIEK, 2009; SAWAIR et al., 2010).

Inicialmente, a mucosa afetada desenvolve vesículas puntiformes que se rompem rapidamente, formando inúmeras lesões pequenas e avermelhadas, dando lugar a úlceras de fundo amarelado com zona edemaciada e eritematosa, extremamente dolorosas (TRINDADE et al., 2007; SLEZÁK et al., 2009). A erupção é geralmente associada a formigamento, queimação e desconforto, bem como náuseas e febre (SINGH et al., 2005). A infecção acontece com maior frequência na área de vermelhidão e na pele adjacente dos lábios (HAYDERI et al., 2010).

Nos casos brandos, o ciclo viral estende-se entre 5 a 7 dias e nos graves até 2 semanas (TRINDADE et al., 2007). Em geral, o episódio dura 7 a 10 dias e está totalmente curado, sem intervenção, no prazo de 21 dias (SINGH et al., 2005).

Em pacientes portadores de HIV, em tratamento de neoplasias malignas, em farmacoterapia com corticosteróides por

longos períodos, em doenças auto-imunes, transplantados ou diabéticos descontrolados, a infecção pelo HSV-1 manifesta-se com maior frequência, se comparada aos pacientes imunocompetentes, devido a debilidade do sistema imunológico (SOUZA et al., 2000).

Terapia Farmacológica

Entre os principais fármacos antivirais disponíveis para a administração sistêmica estão: aciclovir, valaciclovir, penciclovir, fanciclovir, ganciclovir, foscarnet e cidofovir. Alguns deles, porém, são reservados a pacientes imunocomprometidos com quadro severo de herpes simples.

Quanto aos fármacos de uso tópico, atualmente são aprovadas terapias com aciclovir, penciclovir e docosanol. No entanto, o tratamento demonstra limitada eficácia e necessidade de múltiplas aplicações em um período prolongado, enquanto que a administração por via oral parece ser mais eficaz com um número menor de doses (MORREL; SPRUANCE; GOLDBERG, 2006). A dificuldade no tratamento se justifica em função de que a aplicação e penetração cutânea dos fármacos por via tópica pode ser dificultada pelas barreiras físicas e químicas representadas pela rede de fibrina, células epiteliais necrosadas e tecido conjuntivo ulcerado com exsudato e infiltrado inflamatório exuberante. A utilização de medicação local funciona como limitação de contato das lesões herpéticas com as mãos, língua e lábios, prevenindo a autoinoculação de áreas vizinhas (CONSO-LARO; CONSOLARO, 2009).

Aciclovir

Aciclovir é o fármaco de escolha da classe de antivirais devido à maior seletividade de ação, baixa toxicidade e boa eficácia, é contra-indicado apenas nos casos de hiper-

sensibilidade aos seus componentes (BRASIL, 2008). Além de possuir uma potente ação antiviral seletiva, é inibidor potente e específico da DNA-polimerase viral. Dois pró-fármacos do aciclovir foram sintetizados: o valaciclovir e o fanciclovir, para os quais há vantagem de administração de apenas uma ou duas doses (TRINDADE et al., 2007).

O aciclovir tem reduzido o tempo de cicatrização da lesão por 5 a 6 dias e duração da dor por 3 a 4 dias, quando indicado para pacientes imunocomprometidos (PIERRE; BARTLETT; SCHLOSSER, 2009; VASUDEVAN; BAHAL; RAGHAV, 2009).

Sua administração pode ser por via oral, intravenosa ou tópica. O tratamento pode ser iniciado até 5 dias após o início do surto, mantido até que não surjam novas lesões (TRINDADE et al., 2007; NASSER et al., 2008). O protocolo para a administração de aciclovir, via oral, em adultos e crianças maiores de 2 anos, consiste em doses de 200 mg, 5 vezes ao dia, durante 5 dias ou período superior se aparecerem lesões durante o tratamento (BRASIL, 2008). Estudos demonstram que dosagens entre 200mg à 400mg, administradas 5 vezes ao dia, diminuem o tempo de cura de 1 a 1,5 dias quando comparado ao placebo (PIERRE; BARTLETT; SCHLOSSER, 2009). A apresentação intravenosa do aciclovir é reservada a pacientes com lesões severas e extensas de HSV-1 ou com disseminações, ou ainda complicações neurológicas (TRINDADE et al., 2007).

Náusea e vômito, diarreia, epigastralgia, erupções cutâneas, fadiga, prurido e cefaléias são descritos como efeitos adversos mais relatados, porém não comuns (BRASIL, 2008). É importante ressaltar que durante o tratamento deve-se aumentar a ingestão hídrica, a fim de evitar precipitação do aciclovir nos túbulos renais; ter cautela na administração em idosos e pacientes com insuficiência renal, além de evitar o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos.

Valaciclovir

Valaciclovir é um pró-fármaco do aciclovir. Quando administrado por via oral, apenas 15-21% permanecem inalterados após metabolismo hepático e intestinal. Por outro lado, 63% do valaciclovir converte-se em aciclovir com absorção plasmática após 15 minutos da ingestão. Essas propriedades aumentam sua biodisponibilidade em até 3 a 5 vezes, em relação ao aciclovir, potencializando seu efeito (PIERRE; BARTLETT; SCHLOSSER, 2009).

O protocolo para tratamento com valaciclovir requer doses de 500mg duas vezes ao dia em pacientes imunocompetentes portadores de herpes simples recorrente peribucal, e intrabucal: 1 comprimido de 500mg a cada 12 horas por 5 dias, tomadas a cada surto necessariamente (TRINDADE et al., 2007).

Nos casos em que a recorrência das manifestações tornar-se frequente, utiliza-se um protocolo preventivo à base de valaciclovir com 1 comprimido de 500mg por dia, durante 4 a 6 meses, conforme a intensidade e frequência das manifestações. Entretanto, na maioria das situações, 10 dias é o tratamento suficiente, ou ainda, até a reepitelização completa das lesões herpéticas recorrentes (CONSOLARO; CONSOLARO, 2009).

A terapia supressiva com valaciclovir oral mostrou-se mais eficaz do que sua terapia episódica na redução da frequência do herpes labial recorrente e em prolongar o tempo da primeira repetição (GILBERT, 2007b).

Estudo piloto associando valaciclovir e gel de clobetasol, demonstrou a possibilidade de adição de corticosteróides a um agente antiviral, porém nesse caso, maiores estudos precisam confirmar a segurança e a eficácia dessa abordagem (HULL et al., 2009).

Fanciclovir

O fanciclovir é um pró-fármaco do penciclovir; tem sua utilização aprovada para pacientes imunocompetentes e imunodeprimidos. Comparado ao placebo, mostrou um tempo médio de cicatrização das lesões vesiculares primárias reduzido em cerca de 2 dias (PIERRE; BARTLETT; SCHLOSSER, 2009).

Quanto ao esquema terapêutico oferece regime de dosagem de dose única de 1500 mg ou 2 doses de 750 mg administradas geralmente em um único dia, facilitando a adesão do paciente ao tratamento (CHACKO; WEINBERG, 2007).

L-Lisina

A L-lisina, um dos oito aminoácidos essenciais, em especial, apresenta efeito expressivo sobre a redução da replicação do vírus HSV-1. Antagonizando a arginina, atua na inibição da replicação viral, encurtando o percurso e a duração da doença (SINGH et al., 2005).

Um estudo mostrou redução média de 49% no ciclo das lesões e uma redução de 63% na incidência, em um ano. A L-lisina tem como função, entre outras, participar da reparação tecidual, estimular o crescimento através da síntese dos hormônios do crescimento e auxiliar na produção de anticorpos, explicando, desta forma, a diminuição no tempo do ciclo das lesões (PEDRAZINI et al., 2007). A mistura de L-lisina e zinco também parece ser indicada para reduzir o número de recorrências (PIERRE; BARTLETT; SCHLOSSER, 2009).

Cabe salientar que não há estudos recentes indicando a utilização de L-Lisina e apesar

de parecer seguro, não há testes de toxicidade à longo prazo em humanos (GABY, 2006).

Docosanol

Um estudo analisou docosanol creme 10% aplicado 5 vezes ao dia até a redução das lesões *versus* placebo e verificou uma redução de 18 horas no tempo de cicatrização durante o tratamento, comparado ao grupo controle (GILBERT, 2007a; PIERRE; BARTLETT; SCHLOSSER, 2009).

Segundo Treister e Woo (2010), o creme docosanol é eficaz e seguro para o tratamento tópico de herpes labial em adultos imunocompetentes, com pouco ou nenhum risco de desenvolvimento de resistência, devido ao seu mecanismo de ação, que seria a inibição da replicação viral, interferindo nos eventos iniciais referentes à penetração do vírus nas células-alvo.

Penciclovir

Penciclovir creme 1% é indicado para diminuir o tempo de cura e a duração da dor. Estudos mostraram uma redução no tempo médio de cicatrização de 7 a 2 dias, comparados ao placebo. Porém não houve diferença significativa quando comparado ao aciclovir tópico (PIERRE; BARTLETT; SCHLOSSER, 2009).

Associação com corticóides

A adição de um corticosteróide tópico à um creme antiviral supõe melhora no resultado clínico, por estar relacionado a reação cutânea inflamatória (HULL; BRUNTON, 2010).

Um estudo piloto utilizando uma combinação de uso tópico de aciclovir 5% e

hidrocortisona 1% avaliou 1.443 pacientes com lesões causadas pelo vírus do herpes simples. A aplicação do creme 5 vezes ao dia, durante 5 dias, impediu a progressão das lesões, diminuiu o tempo de cicatrização e reduziu significativamente a área da lesão cumulativa comparado ao uso isolado de aciclovir e de placebo (HULL et al., 2010). Entretanto, o estudo não avalia a utilização isolada do corticosteróide tópico.

Em estudo semelhante, houve uma diminuição significativa na recorrência de lesões ulcerosas e no tempo de cicatrização a partir da utilização da combinação tópica de aciclovir 5% e hidrocortisona 1%, demonstrando que essa associação pode ser segura e eficaz para o tratamento precoce do vírus do herpes simples em adultos imunocompetentes (PIERRE; BARTLETT; SCHLOSSER, 2009; HULL; BRUNTON, 2010).

Vacinas

Estudos visando à prevenção das infecções levaram a produção de duas vacinas, a Lupidon H® para o HSV-1 e a Lupidon G® para o HSV-2, que contém formas inativadas do vírus do herpes e são obtidas pela inoculação de HSV inativados pelo calor. Apesar de ainda não existirem estudos satisfatórios, há a possibilidade de serem eficazes apenas na infecção primária (TRINDADE et al., 2007).

Um problema especial no desenvolvimento de vacinas específicas está no fato do HSV permanecer latente no tecido nervoso, que tem a mínima capacidade de expressão antigênica (CURTA; SIMÃO; SEGER, 2008).

A vacina DISC (*Disabled Infectides Singles Cycle*) foi desenvolvida com partículas infectivas incapacitadas para mais de um ciclo replicativo, mas capazes de induzir resposta imunológica celular e humoral exatamente como o vírus selvagem. Animais vacinados com HSV-1 DISC mostraram

proteção estatisticamente significativa contra primoinfecção herpética e quadros recorrentes. Quadros semelhantes foram observados em modelos animais utilizando HSV-2 DISC com redução de 98,6% na recorrência da doença (SLEZÁK et al., 2009).

O estudo clínico para profilaxia e terapia imune usando uma vacina de DNA contra HIV parecem ser bem tolerado nos seres humanos, até agora nenhum estudo apresentou efeitos adversos significativos (CURTA; SIMÃO; SEGER, 2008).

Outras Abordagens Terapêuticas

Em casos onde há infecção secundária por bactérias, o esquema terapêutico é a base de amoxicilina, associado topicamente às pomadas à base de sulfato de neomicina + bacitracina (CONSOLARO; CONSOLARO, 2009).

Há indícios de que o extrato da planta amazônica *Uncaria tomentosa*, conhecida popularmente como Unha-de-Gato, tenha ação sobre as lesões do herpes simples. Além da potente atividade anti-inflamatória, contém glicosídeos do ácido quinóico que revelaram, em estudos *in vitro*, relevante atividade antiviral (CALDAS et al., 2010; SOUZA; CIMERMAN, 2010).

Uma pesquisa comparando a atividade anti-herpética do extrato aquoso e etanólico de derivados de *Cajanus cajan* (L.) Millsp, mostrou um considerável efeito do extrato etanólico sobre o HSV antes da adsorção das células; no entanto, não tem efeito sobre a replicação do vírus intracelular (ZU et al., 2010). Segundo Schneider et al. (2010), o extrato hidroalcoólico de *Echinacea pallida* parece interferir na infecção viral pelo HSV-1, protegendo as células contra a infecção. A planta brasileira *Araucaria angustifolia*, utilizada tradicionalmente como cicatrizante, também apresentou atividade anti-herpética

in vitro, através do extrato hidroetanólico das folhas, tornando-se uma possível nova alternativa para a terapia antiviral (FREITAS et al., 2009).

Um estudo piloto avaliou a administração de ácido ascórbico associado a uma solução de lignina por via oral. Os pacientes que começaram o tratamento com ácido ascórbico associado a lignina nas primeiras 48 horas do início dos sintomas não desenvolveram lesões características de HSV-1 (LOPEZ et al., 2009).

Administrado topicamente na forma de gel, 1,5-pentanediol, apresentou melhor efeito terapêutico nos sintomas, tais como vesículas e dor, entretanto mostrou-se ineficaz na profilaxia da recorrência dos episódios de herpes (BUSH et al., 2009).

Pesquisas com a finalidade de prever os padrões individuais de resposta antiviral através do interferon-lambda também estão sendo realizadas, já que suspeita-se que o mesmo pode ter relação com o desenvolvimento de recorrência da infecção pelo HSV-1 em pacientes imunocompetentes, e assim, melhorar as intervenções profiláticas e terapêuticas (PICA et al., 2010).

Terapia Não-Medicamentosa

Terapias não-medicamentosas são constantemente avaliadas para os casos de infecção pelo HSV-1 e podem ser consideradas promissoras para o alívio dos sintomas e rápida extinção da lesão.

Tratamentos sintomáticos também são utilizados, como bochechos com água morna e bicarbonato de sódio, e modificações na dieta, que ajudam a diminuir a dor e o desconforto. Ainda, como alternativa terapêutica podem ser usados solução de sulfato de zinco à 0,025%, azul de metileno tópico, altas doses de vitaminas e gelo (MACEDO; PEREIRA, 2004; PIERRE; BARTLETT; SCHLOSSER, 2009).

Anti-sépticos com propriedades antivirais ou outras associações, combinadas com a administração sistêmica de medicamentos antivirais provaram contribuir para o sucesso da terapia (GONZALEZ; HERNANDEZ; ESTEVEZ, 2008; SLEZÁK et al., 2009; SPERANDIO et al., 2009).

Laser

O tratamento das lesões herpéticas com diversos tipos diferentes de laser tem sido investigado. O efeito bioestimulante do laser está baseado na hiperpolarização em nível de membrana celular, porque se transforma em ATP (Adenosina Trifosfato) e acelera os processos metabólicos, contribuindo para o fortalecimento da ação das células defensivas (BELLO-SILVA et al., 2010; MAROTTI et al., 2010).

O laser de baixa potência parece produzir um efeito de analgesia na zona irradiada. Interferindo na mensagem elétrica a nível local, inibindo a transmissão do estímulo doloroso, equilibra o potencial da membrana em repouso, favorecendo a fibrinólise e interagindo no processo de reparação das feridas, atuando como antiinflamatório e analgésico (PEDRAZINI et al., 2007; CARVALHO et al., 2009). Essas propriedades somadas ao seu poder bioestimulante diminuem o desconforto logo após a primeira aplicação e aceleram a reparação (TRINDADE et al., 2007; GONZÁLEZ; HERNANDÉZ; ESTEVEZ, 2008).

No estudo de Pedrazini e colaboradores (2007), 50% dos pacientes foram tratados com laser e 50% tratados com aciclovir via oral. Observou-se cura mais rápida no grupo de utilização do laser.

Outra opção considerada uma alternativa não invasiva de terapia da dor, modulação da inflamação e de cicatrização do herpes labial é a terapia de laser diodo. Supõe-se que a irradiação atue na fase final da replicação

do HSV-1, limitando a disseminação do vírus célula a célula, e sobre a resposta imune do hospedeiro em desbloquear a supressão de mediadores pró-inflamatórios nas células epiteliais infectadas (DONNARUMMA et al., 2010).

Iontoforese

A iontoforese é definida como o uso de uma corrente elétrica direta para introdução de íons de sais solúveis nos tecidos do corpo, muito utilizada para melhorar a penetração de moléculas através da pele. Estudos *in vitro* têm demonstrado o aumento do transporte transdérmico de aciclovir através da utilização dessa técnica (MORREL; SPRUANCE; GOLDBERG, 2006; XU et al., 2009).

Um estudo com a finalidade de melhorar a aplicação tópica de aciclovir, *in vivo*, em ratos, através da iontoforese, mostrou níveis elevados do fármaco nas camadas da pele formando uma espécie de depósito do fármaco, que persistiu durante 2 a 3 dias (SIDDOJU et al., 2011).

Contudo, para aumentar a eficácia do tratamento é importante considerar aspectos farmacocinéticos da formulação. Shukla et al. (2009), quantificando a exposição do aciclovir na derme pelo método da iontoforese, observaram que a formulação em gel proporciona maiores concentrações do fármaco, comparado à formulação do creme neutro, o que poderia resultar em melhor resposta clínica.

Apesar de poucas informações sobre desvantagens ou efeitos adversos do método, há relatos de ligeira sensação elétrica e queimaduras leves, que cicatrizam sem necessidade de tratamento (MORREL; SPRUANCE; GOLDBERG, 2006).

Considerações Finais

Embora a infecção pelo HSV tenha um curso rápido e represente apenas um incômodo doloroso para a maioria das pessoas, esse agente está frequentemente relacionado a complicações no tratamento de pacientes com sistema imunológico debilitado, onde é comum haver ocorrência de outros patógenos associados.

Até o momento não há terapêutica eficaz contra o HSV-1, porém os tratamentos existentes ajudam a minimizar crises instaladas, aliviar o desconforto e espaçar o aparecimento de novas manifestações.

A terapia deve iniciar aos primeiros sintomas, considerando as respostas em pacientes com mecanismos imunológicos normais ou comprometidos. A seleção de antivirais deve priorizar eficácia, baixa toxicidade e comodidade de esquema de administração.

Apesar de ser o fármaco de escolha para o tratamento das infecções herpéticas, o aciclovir possui algumas limitações quanto a sua utilização, como a ocorrência de resistência viral, principalmente em pacientes imuno-comprometidos. Atualmente, está sendo substituído por seus análogos pela conveniência do regime terapêutico. Por terem maior biodisponibilidade, tanto o fanciclovir quanto o valaciclovir, oferecem terapias com apenas uma ou duas doses, utilizadas normalmente em um único dia, o que se traduz em maior adesão do paciente ao tratamento.

A lisina mostrou-se uma alternativa eficaz na diminuição da duração da doença. No entanto, sua utilização seria útil como auxílio na terapia, já que é passível de ingestão pela

alimentação e que não há estudos recentes sobre sua eficácia clínica.

O tratamento tópico, apesar de menor efetividade, se comparado ao sistêmico, além de agir na cura da lesão, cria uma barreira física que evita a contaminação pelo vírus. O docosanol e o penciclovir são alternativas eficazes na terapia tópica através do tempo médio de cicatrização.

Muitos estudos estão sendo realizados com substâncias que buscam a cura efetiva da doença, bem como a redução do ciclo viral e a diminuição de recidivas. Vacinas que buscam a prevenção das infecções, a associação de corticóides a fármacos antivirais, atuando na reação inflamatória da lesão, inúmeras plantas ricas em substâncias com atividade antiviral, como é o caso da *Uncaria tomentosa*, recentemente lançada no mercado como novo fitoterápico capaz de reduzir a inflamação e diminuir as lesões decorrentes da infecção do HSV, fármacos relacionados com a atividade do interferon-lambda, são exemplos de pesquisas que buscam a terapia efetiva da doença.

Tratamentos não-farmacológicos também têm sido investigados. O laser de baixa potência, por exemplo, parece produzir um efeito de analgesia na zona irradiada e além de diminuir o desconforto logo após a primeira aplicação, reduz o período de manifestação da doença e apresenta a vantagem de não causar resistência viral.

Além de promoverem desconforto, as crises recorrentes comprometem também a estética facial, prejudicando o indivíduo em suas relações sociais, por isso a necessidade de novas terapias mais efetivas e o controle dos fatores desencadeantes, melhorando a qualidade de vida do paciente.

AUTORES

Núbia Augusta Bergamin Tagliari - Farmacêutica do Curso de Especialização em Farmacologia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI- Erechim. E-mail: nubergamin@uri.com.br.

Regina Gendzelevski Kelmann - Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Helissara Diefenthaler - Docente do Curso de Farmácia e do Curso de Especialização em Farmacologia da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI- Erechim.

REFERÊNCIAS

BELLO-SILVA, M. S. et al. Low-and high-intensity lasers in the treatment of herpes simplex vírus 1 infection. **Photomedicine and Laser Surgery**, Larchmont, v. 28, n. 1, p. 135-139, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2008: Rename 2006**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

BUSH, R. et al. Therapeutic effect of 1,5-pentanediol for herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Advances in Therapy**, Metuchen, v. 26, n.7, p. 719-727, 2009.

CALDAS, L. Q. A. et al. *Uncaria tomentosa* in the treatment of the herpes labialis: randomized double-blind Trial. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 57-59, 2010.

CARVALHO, R. R. et al. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: an in vivo study. **Lasers in Medical Science**, London, v. 25, n. 3, p. 397-402, 2009.

CHACKO, M.; WEINBERG, J. M. Fanciclovir for cutaneous herpes virus infections: an update and review of new single day dosing indications. **Cutis**, New York, v. 80, n. 1, p. 77-81, 2007.

CONSOLARO, A.; CONSOLARO, M. F. Diagnóstico e tratamento do herpes simples recorrente peribucal e intrabucal na prática ortodôntica. **Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, Maringá, v. 14, n. 3, p. 16-24, 2009.

CURTA, J. C.; SIMÃO, R. C. G.; SEGER, J. Vacina de DNA contra doenças infecciosas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 3, p. 187-191, 2008.

DONNARUMMA, G. et al. Inhibition of HSV-1 replication by laser irradiation: possible mechanism of action. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, Chieti, v. 23, n. 4, p. 1167-1176, 2010.

FICARRA, G.; BIREK, C. Oral Herpes Simplex Vírus Infection in Pregnancy: What Are the Concerns? **Journal of the Canadian Dental Association**, Toronto, v. 75, n.7, p.523-526, 2009.

FREITAS, A. M. et al. Antiviral activity-guided fractionation from *Araucaria angustifolia* leaves extract. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 126, n. 3, p. 512-517, 2009.

GABY, A. R. Natural Remedies for *Herpes simplex*. **Alternative Medicine Review**, Saindpoint, v. 11, p. 93-101, 2006.

GILBERT, S. C. Management and prevention of recurrent labialis in immunocompetent patients. **Herpes**, Worthing, v. 14, n. 3, p. 56-61, 2007a.

GILBERT, S. C. Suppressive therapy *versus* episodic therapy with oral valacyclovir for recurrent herpes labialis: efficacy and tolerability in an open-label. **Journal of Drugs in Dermatology**, New York, v. 6, n. 4, p. 400-405, 2007b.

GONZALEZ, B. M.; HERNANDEZ, A.; ESTEVEZ, A. Tratamiento del herpes simple labial con láser de baja potencia. **Colombia Médica**, Cali, v. 39, p. 175-181, 2008.

HAYDERI, L. et al. Severe herpes simplex virus type-I infections after dental procedures. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 16, n. 1, p.15-18, 2010.

HULL, C. M.; BRUTON, S. The role of topical 5% acyclovir and 1% hydrocortisone cream (Xerese™) in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. **Postgraduate Medicine**, Minneapolis, v. 122, n. 5, p. 1-6, 2010.

HULL, C. M. et al. Early treatment of cold sores with topical ME-609 decreases the frequency of ulcerative lesions: a randomized, double-blind, placebo-controlled, patient-initiated clinical trial. **Journal of the American Academy of Dermatology**, St. Louis, v. 17, 2010.

HULL, C. et al. Valacyclovir and topical clobetasol gel for the treatment of herpes labialis: a patient-initiated, double-blind, placebo-controlled pilot trial. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Amsterdam, v. 23, n. 3, p. 263-267, 2009.

LOPEZ, B. S. et al. A clinical pilot study of lignin-ascorbic acid combination treatment of herpes simplex virus. **In Vivo**, Athens, v. 23, n. 6, p. 1011-1016, 2009.

MACEDO, M.; PEREIRA, A. R. Plantas medicinais usadas para tratamentos dermatológicos em comunidades da Bacia do Alto Paraguai, Mato Grosso. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 14, n.1, p. 40-44, 2004.

MAROTTI, J. S. et al. High-intensity laser and photodynamic therapy as a treatment for recurrent herpes labialis. **Photomedicine and Laser Surgery**, Larchmont, v. 28, n. 3, p. 439-444, 2010.

MORREL, E. M.; SPRUANCE, S. L.; GOLDBERG, D. I. Topical iontophoretic administration of acyclovir for the episodic treatment of herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinic-initiated trial. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 43, n. 4, p. 460-467, 2006.

NASSER, M. et al. Acyclovir for treating herpetic gingivostomatitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, v. 4, 2008.

PEDRAZINI, M. C. et al. Efeito da lisina na incidência e duração das lesões de herpes labial recorrente. **Revista Gaúcha de Odontologia**, Porto Alegre, v. 55, n. 1, p. 7-10, 2007.

PICA, F. et al. Interferon-lambda in immunocompetent individuals with a history of recurrent herpes labialis. **Antiviral Therapy**, London, v. 15, n. 5, p. 737-743, 2010.

PIERRE, S. A.; BARTLETT, B. L.; SCHLOSSER, B. J. Practical management measures for patients

- with recurrent herpes labialis. **Skin Therapy Lett**, Vancouver, v. 14, n. 8, p. 1-3, 2009.
- SAWAIR, F. A. et al. Epidemiologic aspects of recurrent herpes labialis among Jordanian University students. **Saudi Medical Journal**, Riyadh, v. 31, n. 7, p. 808-813, 2010.
- SCHNEIDER, S. et al. Anti-herpetic properties of hydroalcoholic extracts and pressed juice from *Echinacea pallida*. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 76, n. 3, p. 265-272, 2010.
- SHUKLA, C. et al. In vivo quantification of acyclovir exposure in the dermis following iontophoresis of semisolid formulations. **Journal of Pharmaceutical Science**, Amsterdam, v. 98, n. 3, p. 917-925, 2009.
- SIDDOJU, S. et al. Acyclovir in skin depot characterization following in vivo iontophoretic delivery. **Skin Research and Technology**, Copenhagen, v. 12, n.2, 2011.
- SINGH, B. B. et al. Safety and Effectiveness of an L-Lysine, Zinc, and Herbal-Based Product on the Treatment of Facial and Circumoral Herpes. **Alternative Medicine Review**, Saindpoint, v. 10, n. 2, p. 123-127, 2005.
- SLEZÁK, R. et al. Infections of the oral mucosa caused by herpes simplex virus. **Klinická Mikrobiologie a Infekční Lékarství**, v. 15, n. 4, p. 131-137, 2009.
- SOUZA, A. L.; CIMERMAN, S. *Uncaria tomentosa* (Cat's claw): uma potencial estratégia terapêutica para herpes labial. **Revista Panamericana de Infectologia**, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 51-57, 2010.
- SOUZA, L. B. et al. Manifestações orais em paciente com AIDS em uma população brasileira. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 79-85, 2000.
- SPERANDIO, F. F. et al. Photodynamic therapy for the treatment of recurrent herpes labialis: preliminary results. **General Dentistry**, Chicago, v. 57, n. 4, p. 415-419, 2009.
- TRINDADE, A. K. F. et al. Herpes simplex labial: um desafio terapêutico. **Comunicação em Ciências Saúde**, Brasília, v. 18, n. 4, p. 307-314, 2007.
- TREISTER, N. S.; WOO, S. B. Topical n-docosanol for management of recurrent herpes labialis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, Londres, v. 11, n. 5, p. 853-860, 2010.
- VASUDEVAN, B.; BAHAL, A.; RAGHAV, V. Herpes labialis manifesting as recurrent erythema multiforme and solitary ulcer on face. **Journal of Global Infectious Diseases**, Flórida, v. 1, n. 1, p. 48-50, 2009.
- XU, Q. et al. Ion-exchange membrane assisted transdermal iontophoretic delivery of salicylate and acyclovir. **Journal of International Pharmaceutical Practice**, London, v. 369, n.1-2, p. 105-113, 2009.
- ZU, Y. et al. Comparative study on the antiherpetic activity of aqueous and ethanolic extracts derived from *Cajanus cajan* (L.) Millsp. **Forschende Komplementärmedizin**, Basel, v. 17, n. 1, p. 15-20, 2010.

