

Mickaël Pinho Sousa Rodrigues

Tratamento sistémico da infeção pelo Vírus Herpes Simples tipo 1 - revisão sistemática.

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Mickaël Pinho Sousa Rodrigues

Tratamento sistémico da infeção pelo Vírus Herpes Simplex tipo 1 - revisão sistemática.

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Mickaël Pinho Sousa Rodrigues

Tratamento sistémico da infeção pelo Vírus Herpes Simplex tipo 1 - revisão sistemática.

Dissertação apresentada à Universidade Fernando Pessoa,

como parte dos requisitos para a obtenção do Grau de

Mestre em Medicina Dentária.

Mickaël Pinho Sousa Rodrigues

RESUMO

Objetivo: Avaliar criticamente estudos individuais sobre a terapêutica antiviral sistêmica para o tratamento da infecção pelo Vírus Herpes Simples tipo 1 (HSV), no sentido de estabelecer uma recomendação que oriente o médico dentista na decisão clínica e contribuir para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os parâmetros comparados incluem o tipo de antivírico, posologia, o tempo de recorrência da lesão, a evolução da dor e o tempo de cicatrização.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica de artigos científicos publicados em diversas bases de dados eletrônicas *B-on*, *PubMed*, *ScienceDirect*. este trabalho foi realizado seguindo o método *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)*, critérios de inclusão e exclusão foi introduzidos e devidamente identificados, tendeu-se abranger estudos de maior evidência científica de acordo com a literatura bibliográfica disponível.

Resultados: Foram encontrados 2161 artigos potencialmente elegíveis. Após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, 7 artigos de estudos de ensaios clínicos randomizados duplamente cegos comparativos foram considerados elegíveis. Os estudos analisados demonstraram que os antivíricos sistêmicos contendo valaciclovir, famciclovir e o aciclovir são benéficos e seguros para o tratamento da infecção do HSV, a sua eficácia é maior quando introduzida durante o período prodrômico.

Conclusão: Recomenda-se a introdução da terapêutica sistêmica por via oral na fase prodrômica da infecção pelo HSV-1 (primeiras 12 horas). A seleção de um determinado antivírico sistêmico em detrimento de outro não é clara, contudo, o valaciclovir revela-se mais eficaz no que respeita ao tempo de recorrência da lesão, ou seja, a recorrência da lesão aparece numa fase mais tardia. Doses elevadas de curta duração apresentam-se mais eficazes, melhoram a adesão do doente à terapêutica e aumentam o intervalo de tempo entre os episódios de recorrência, estando associadas a poucos efeitos adversos.

Palavras-Chaves: aciclovir; valaciclovir; famciclovir; vírus herpes simples tipo 1; herpes vírus; lesão herpética; infecção herpética; *herpes labialis*; terapêutica sistêmica; antiviral.

ABSTRACT

Purpose: To critically evaluate individual studies on systemic antiviral therapy for the treatment of Herpes Simplex Virus type 1 infection in order to establish a recommendation to guide the dentist in clinical decision making and contribute to improving the quality of life of patients. The parameters compared include the type of antiviral, dosage, the time of lesion recurrence, pain evolution, and healing time.

Methodology: Literature search of scientific articles published in several electronic databases B-on, PubMed, ScienceDirect. this work was performed following the PRISMA method (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), inclusion and exclusion criteria were introduced and properly identified, we tended to cover studies of greater scientific evidence according to the available literature.

Results: 2161 potentially eligible articles were found. After applying the exclusion and inclusion criteria, 7 articles of double-blind, comparative randomized controlled trials were considered eligible. The analyzed studies showed that systemic antivirals containing Valaciclovir, Famciclovir and Acyclovir are beneficial and safe for the treatment of HSV infection, their efficacy is higher when introduced during the prodromal period.

Conclusion: According to the literature, there is some controversy regarding the selection of a particular systemic antiviral over another, it is argued that a high dose of short duration may be effective and lead to increased patient compliance and an increased time interval between recurrence episodes and are associated with few adverse effects. There is a need for further comparative studies. The studies indicate that systemic therapy should be introduced in the prodromal period (first 12h).

Key words: acyclovir; valacyclovir; famciclovir; penciclovir; herpes simplex virus type 1; herpes virus; herpetic lesion; herpetic infection; herpes labialis; systemic therapy; antiviral.

DEDICATÓRIA

À minha querida avó que dedicou a sua vida em prol dos seus filhos e netos, que me ajudou muito no meu percurso pessoal e acadêmico, “uma mulher de vida” que sempre me protegeu e que sempre esteve do meu lado independentemente das circunstâncias,

À minha madrinha, por ter estado sempre presente quando precisei dela em qualquer momento da minha vida, pelo “coração de ouro” que ela possui, por ter estado sempre pronta a sacrificar-se pela sua família, por ser a mulher a mais guerreira que alguma vez encontrei na vida,

À minha filha, que sem dúvida, não só dedico este trabalho, mas também a minha própria vida, o meu real motor, aquela que me permite “levantar da cama de manhã” e lutar pelos meus objetivos, sem ela, jamais teria chegado a alcançar a minha meta, gostaria que ela fosse tão dedicada ou mais do que eu no estudo, não consigo encontrar as palavras suficientemente forte para descrever o amor que sinto por ela, o meu sonho principal é que ela consiga ter sucesso na sua vida, assim sim, é que vai realmente dar-me a sensação de ter cumprido minha missão,

À minha mãe, que sem dúvida dedicou sua vida para mim e para a minha filha, um real pilar na minha vida, tive a imensa sorte de ter sido criado com muito amor e carinho, sempre lutou para que possa usufruir do melhor desta vida, uma real lutadora e para mim uma verdadeira influência positiva, “aprendeu-me a não aguardar que a tempestade passa, mas saber dançar debaixo da chuva”, por ser uma mulher de garra e motivadora,

À minha esposa, que ajudou-me bastante no meu percurso de vida, nunca deixou de apoiar-me e sempre respeitou as minhas escolhas, por ser uma excelente parceira e sobretudo uma excelente mãe, contribuiu bastante para que todos os meus objetivos se tornassem possíveis de alcançar,

À minha falecida bisavó que, quando criança me ensinou a rezar o terço antes de adormecer, que acordava de noite para observar se estava tudo bem comigo, se tinha a cabeça bem colocada na minha almofada ou se estava coberto adequadamente, que me ensinou a respeitar e ser respeitado, gostaria que ela estivesse presente para lhe oferecer “o fruto que ela semeou”,

A todas as pessoas da minha família que acreditaram nas minhas capacidades e que me ajudaram diretamente ou indiretamente para que este sonho seja realizável, ao meu falecido avô, pai, Tia Elisabeth, Tio Fernando, Tia Brigitte, à minha afilhada e primos que apesar da distância, vocês estarão sempre presentes no meu coração, dedico-vos este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer em primeiro lugar a Universidade Fernando Pessoa, por ter me ter aberto as portas do conhecimento, por ter contribuído para o meu desenvolvimento pessoal e intelectual, ter dado a capacidade de pensar mais e melhor a cada dia,

Quero igualmente agradecer a Professora Otília Lopes e a Professora Maria Inês Guimarães por toda a ajuda e na orientação necessária para levar a cabo a realização deste trabalho, por ter sido disponível sempre que podiam,

A todos os Docentes desta maravilhosa faculdade pela partilha de conhecimento científico teórico-prático, contribuindo dessa forma para que consiga pensar mais e melhor a cada dia que passa, todas as áreas deste curso tornou possível desenvolver o meu próprio espírito crítico, podendo desta forma fazer com que atua da melhor maneira em prol da população,

Aos responsáveis e colaboradores da Biblioteca Ricardo Reis, que me permitiu passar todo o tempo necessário para angariar novos conhecimentos através dos livros em formato papel ou digital atualizados e disponíveis,

Aos funcionários dos contínuos presentes na Universidade Fernando Pessoa, nomeadamente, Sr. Vasconcelos, Sr. Resende, Sr. Pereira, Sr. Filipe pela sua extrema gentileza e disponibilidade, foi um prazer imenso de ter conhecido e ter partilhado algumas conversas do “dia-a-dia” principalmente na entrada da faculdade ao nascer do sol,

A todas as funcionárias da secretaria da faculdade das ciências da saúde, nomeadamente, à Patrícia, Tânia e Andreia pela sua extrema simpatia e capacidade de organização, sempre prontas para ajudar e com profissionalismo,

Aos responsáveis do refeitório da faculdade da UFP de ciências e da saúde, às senhoras gémeas que servia as minhas refeições com extrema simpatia e agrado e por sempre ter me tratado da mesma maneira ao longo destes anos de vida académica, isto é, com respeito e dignidade,

Às assistentes das clínicas dentárias pelo profissionalismo e gentileza que marcaram a minha passagem nesta faculdade, nomeadamente, Cristina, Andreia, Vanessa, Lúcia, Vânia e Suzana,

À minha binómia, Marine Henriette Veronique Salaun por ter estado sempre presente, atualizada e extremamente profissional durante às aulas clínicas e pela nossa amizade.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
DEDICATÓRIA	vii
AGRADECIMENTOS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
ÍNDICE DE TABELAS	xiii
ABREVIATURAS	xiv
I. INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e Métodos	2
II. DESENVOLVIMENTO	4
1. Apresentação dos resultados	4
III. DISCUSSÃO	12
IV. CONCLUSÃO	15
BIBLIOGRAFIA	16
ANEXOS	21

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis (PRISMA).....	22
Figura. 2 Avaliação metodológica dos ensaios clínicos randomizados	

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Processo evolutivo característico das lesões induzidas pela infecção por HSV-1.	21
Tabela 2. Estratégia População, Intervenção, Comparação, Outcome (PICO) para a formulação da questão.....	21
Tabela 3. Tabela dos Resultados	21

ABREVIATURAS

ACV	Aciclovir
cm	Centímetro
Eas	Efeitos Adversos
EUA	Estados Unidos de América
FCV	Fanciclovir
FDI	Federação Dentária Internacional
g	Gramma
GHE	Gengivoestomatite Herpética
GHP	Gengivoestomatite Herpética Primária
h	Hora
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLR	Herpes Labial Recorrente
HSV	Vírus Herpes Simples
HSV-1	Vírus Herpes Simples Tipo 1
HSV-2	Vírus Herpes Simples Tipo 2
ITT	Intenção de Tratar
mg	Miligrama
Mitt	Intenção de Tratar Modificada
PCV	Penciclovir

PICO	População, Intervenção, Comparação, <i>Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
VCV	Valaciclovir

I. INTRODUÇÃO

O Vírus Herpes Simples Tipo 1 (HSV-1) é responsável pela infecção oral e perioral mais frequente ao nível dos tecidos moles queratinizados. O vírus da Herpes Simples pode apresentar dois serotipos diferentes: o HSV-1 e o HSV-2. Enquanto o primeiro está associado a lesões localizadas na região perioral e na cavidade oral, o segundo está associado a infecções genitais recorrentes (Siegel, 2002).

A exposição inicial de um indivíduo sem anticorpos ao vírus é denominada de infecção primária, esta pode ser subclínica (quadro clínico assintomático) ou clínica. Com a infecção oral pelo HSV-1, o vírus permanecerá num estado de latência no Gânglio de *Gasser* ou gânglio do trigêmeo. Quando há recorrência da infecção, o vírus migra através dos axônios dos neurônios sensitivos e atinge a mucosa ou a pele (Neville *et al.*, 2004). O vírus pode manifestar-se devido a diversos fatores, como por exemplo, fatores emocionais (stress, ansiedade e/ou depressão), imunossupressão, exposição aos raios ultravioletas, estado febril, entre outros. A transmissão do HSV-1 ocorre através do contato direto com as lesões ou saliva infetada de indivíduos sintomáticos ou assintomáticos, podendo ser transmitido para outras regiões do corpo ou até mesmo para outros indivíduos (Pires, 2012).

A Gengivoestomatite Herpética Primária (GHP) é a primeira infecção oral pelo HSV-1, geralmente afeta crianças de aproximadamente 6 meses a 6 anos de idade, embora também possa afetar adultos que não tenham sido expostos anteriormente ao HSV-1, maior incidência em mulheres. A doença raramente ocorre antes dos primeiros seis meses de vida, uma vez que os recém-nascidos mantêm elevados números de anticorpos maternos (Stemmer *et al.*, 2005).

A Gengivoestomatite Herpética caracteriza-se por lesões ulcerativas da gengiva e mucosa oral e com frequência é acompanhada de vesículas periorais. As manifestações clínicas regridem espontaneamente, quase por completo, num período de dez a quatorze dias (Chiarelli, Raul e Scortegagna, 2008). A severidade da mesma depende do grau de replicação viral, da resposta do hospedeiro e da evolução para o estado de latência (Lawall *et al.*, 2005).

No que respeita à infecção recorrente pelo HSV-1, o início das lesões pauta-se por uma fase prodrómica caracterizada por dor, sensação de queimadura, formigamento, ou prurido, com uma duração aproximada de cerca de seis horas, seguindo-se o aparecimento de vesículas que, geralmente, se localizam nos lábios, em número de três a cinco, com um tempo de evolução de quarenta e oito horas. As vesículas evoluem para úlceras e crostas nas seguintes setenta e duas

a noventa e seis horas. O tempo de evolução até à cura decorre em 8 a 10 dias (Nahmias e Norrild, 1979).

As terapêuticas com antivíricos nucleosídeos ficaram disponíveis no início da década de 1980 e atualmente são amplamente utilizados para aliviar os sintomas causados pela infeção recorrente pelo HSV-1 e acelerar o desaparecimento das lesões associadas. Os antivíricos mais frequentemente utilizados para o tratamento da HSV-1 recorrente incluem: Aciclovir (ACV), Fanciclovir (FCV) e Valaciclovir (VCV). Os antivíricos são seguros e apresentam benefícios, como por exemplo, na diminuição do tempo de cura, na supressão da lesão ou no bloqueio do desenvolvimento da mesma, no aumento do tempo de recorrência, apresentado efeitos adversos ligeiros (Chen *et al.*, 2016).

Neste contexto, emergem questões prementes de análise:

Serão os antivíricos tópicos (em creme) suficiente para dar resposta aos efeitos causados pelo vírus?

Qual será a terapêutica sistémica que apresenta as melhores características para aumentar o intervalo de tempo entre os episódios de recorrência da infeção pelo HSV-1?

Qual o antivírico que apresenta maior biocompatibilidade contribuindo assim para uma redução da duração da dor e dos efeitos indesejáveis?

Em que fase da evolução da lesão se deve introduzir a terapêutica sistémica para uma maior eficácia e qual a justificação?

Pelo exposto, pretende-se com esta revisão sistemática avaliar criticamente estudos individuais sobre a terapêutica antiviral sistémica para o tratamento da infeção pelo Vírus Herpes Simples tipo 1, no sentido de estabelecer uma recomendação que oriente o médico dentista na decisão clínica e a dar resposta à seguinte questão de investigação: qual terapêutica sistémica oferece melhores propriedades para o tratamento da infeção pelo vírus herpes tipo 1?

1. Materiais e Métodos

Para a realização desta revisão sistemática pretende-se responder à uma questão clínica previamente enunciada. Para conseguir proporcionar uma resposta apropriada utilizou-se a

estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, *Outcome*). Recorreu-se ao diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para a seleção de artigos a incluir neste trabalho (figura 1 em anexo).

Foi realizada uma extensa pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrónicas, tais como *ScienceDirect*, *B-On*, *PubMed* entre o início do mês de setembro de 2021 e fevereiro de 2022. Utilizaram-se os seguintes termos de pesquisa: *Aciclovir*; *Valaciclovir*; *Famciclovir*; *Penciclovir*; *Herpes Virus Simplex Type 1*; *herpes labialis*; *systemic therapy*, *antiviral drug*, assim como a combinação das palavras através dos marcadores Booleanos ‘AND’, ‘OR’. Foram igualmente incluídos na pesquisa, livros sobre a temática e artigos que se encontravam descritos na bibliografia de alguns artigos selecionados. Na pesquisa bibliográfica efetuada incluíram-se artigos em formato de ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, revisões sistemáticas, estudos caso-controlo, estudos em população adulta feminina e masculina, artigos integrais, sem limite temporal, população seropositivo pelo HSV-1, artigos científicos em idioma português, inglês, espanhol e/ou francês.

Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: doentes oncológicos, transplantados, pacientes seropositivos pelo Vírus da Imunodeficiência Humana imunodeprimidos, estudos em animais ou *in-vitro* e/ou artigos incompletos.

A avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão foi realizada mediante a utilização de uma ferramenta da Cochrane (Cochrane risk of bias tool) para ensaios clínicos controlados randomizados.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Apresentação dos resultados

Os resultados seguidamente descritos encontram-se na tabela 1 em anexo. O ensaio clínico randomizado duplamente cego placebo-controle realizado em 2002, nos Estados Unidos de América por David Baker e Dore Eisen, avaliou a eficácia do uso do Valacyclovir (VCV) para a prevenção da recorrência do Herpes Labial. Foram realizados dois estudos idênticos, aleatórios, duplo-cegos e em grupo paralelo para avaliar a eficácia do VCV oral 500 mg em 49 doentes *versus* 49 doentes a receber um placebo uma vez por dia durante 16 semanas. Os doentes que incluíram este estudo eram homens e mulheres maiores de 18 anos que testaram seropositivo para o vírus herpes simples tipo 1 pela técnica *Western Blot test* e tinha uma história de pelo menos 4 recorrências de herpes labial no ano anterior. Vinte e oito pacientes (60%) do grupo VCV em comparação com apenas 18 doentes (38%) do grupo placebo eram livre de recorrência ao longo do período de tratamento de 16 semanas ($P=.041$). O tempo médio para a primeira recidiva foi significativamente maior com o grupo VCV 13,1 semanas em comparação com o grupo placebo 9,6 semanas ($P=.016$). Este estudo aponta que havia 24 doentes com recidiva total no grupo VCV em comparação com 41 doentes no grupo que utilizavam placebo. Em relação aos efeitos adversos durante o tempo que decorreu o estudo, a sua incidência foi ligeiramente inferior no grupo VCV com 22 eventos, isto é, 33% dos doentes em comparação com o grupo placebo com 29 eventos, isto é, 39% dos pacientes. Os efeitos indesejáveis mais comuns em ambos os grupos era dor de cabeça, todas as ocorrências de dores de cabeça foram relatadas como sendo ligeiros.

Um estudo coordenado por Laiskonis *et al.*, em 2002, realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente-cego. No total, 429 doentes foram recrutados em 31 locais na Dinamarca, Noruega, Finlândia e Lituânia. Durante o período de recrutamento 308 doentes eram elegíveis para iniciar o tratamento aquando de uma recidiva facial causada pelo HSV. Os doentes eram convidados a iniciar a terapêutica com VCV, 1.000 mg duas vezes ao dia por 1 dia ou 500 mg duas vezes ao dia por 3 dias, para tratamento de um episódio facial de HSV. Os autores deste estudo avaliaram como desfecho primário a supressão das lesões e como desfecho secundário incluíram episódio e resolução da dor e cicatrização da lesão, tinham igualmente por objetivo afirmar que 1000 mg duas vezes ao dia por 1 dia não era pior ou equivalente do que 500 mg de VCV 3 vezes ao dia por 3 dias. Os doentes foram instruídos a iniciar o tratamento o mais rápido possível após o início dos sintomas prodrómicos de um surto recorrente de HSV

facial e antes do desenvolvimento de quaisquer sinais clínicos visíveis. Em ambos os grupos do tratamento, 99% dos doentes aderiram ao estudo. Em 304 doentes tratados segundo o protocolo pré-definido em ambos os grupos, 44% dos indivíduos tinham as lesões totalmente suprimidas, por outro lado 47% desenvolveu lesões clássicas (vesículas e crostas) em ambos os grupos do tratamento. Os demais episódios 9% foram considerados “parcialmente suprimidas” (o desenvolvimento foi bloqueado no estágio de vesícula sem formação de crosta). Para os doentes que iniciaram o tratamento dentro de 6 h dos primeiros sintomas, as taxas de supressão da lesão foram semelhantes às da população com intenção de tratar em 45,9% e 48,5% em ambos os grupos. Naqueles cujo tratamento começou no estágio de mácula ou antes, as taxas foram maiores em 50,4% e 55,8%, respetivamente. No que diz respeito ao desfecho secundário foram encontrados resultados quase idênticos para os dois grupos de tratamento, o tempo médio para a cicatrização de lesões situa-se entre 5.0 e 5.8 dias em 47% dos doentes com lesões clássicas para os regimes de 1000 mg duas vezes ao dia durante 1 dia e 500 mg duas vezes ao dia durante 3 dias, respetivamente, e não diferiram significativamente. Da mesma forma, os valores médios para resolução de episódios foram de 3,1 dias. Para a duração da dor, os valores médios que foram encontrados era 1.5 dias em ambos os grupos e não foram encontrados resultados estatisticamente significativos em ambos os regimes de tratamento. Ao todo, 33 doentes (11%) relataram efeitos adversos, a maioria foram considerados leves e moderados possivelmente associada à terapêutica, os efeitos mais relatados foram as náuseas, dores de cabeça, calafrios e diarreia numa percentagem há volta dos 2% dos indivíduos em ambos os grupos.

Num ensaio clínico piloto duplo-cego aleatório realizado, em 2003, por Chosidow *et al.*, em França, teve por objetivo principal avaliar a administração de dose única de VCV em 500, 1000 ou 2000 mg, destinado a avaliar a eficácia e tolerabilidade de uma única dose de VCV em herpes facial recorrente administrado durante a fase prodrómica do herpes facial e se o mesmo apresentava benefício. Doentes elegíveis eram homens ou mulheres com idades compreendidas entre os 18 anos ou mais que tenham experimentado três ou mais recidivas de herpes facial nos 12 meses anterior para ser elegíveis no estudo. Os doentes tinham de ser capazes de iniciar o tratamento nas 2h período após o início da fase prodrómica da sua próxima recidiva. Não lhes foi permitida a utilização de qualquer tratamento local ou cosmética durante esta mesma fase do *herpes facialis*. Os doentes elegíveis foram então randomizados em uma relação de 1: 1 : 1 para um dos grupos de tratamento: VCV 500 mg, 1000 mg ou 2000 mg como dose única. Neste estudo 348 pacientes eram rastreados em 52 locais em França. Destes pacientes, 249 doentes eram incluídos no estudo, 96 não tiveram recidiva após 6 meses de acompanhamento. Entre

esta população, 92% apresentava *herpes labialis*, este estudo mostrou que uma única dose de VCV 2000 mg ou 1000 mg não mostraram qualquer diferença em relação ao grupo dos 500 mg em termos de taxas de supressão da lesão, mas admitiram que estavam conscientes que havia falta de um grupo placebo para comparação dos resultados, e, expressaram igualmente que no grupo com 500mg de VCV a taxa de episódios abortados era mais elevada (39%) do que originalmente estimado (25%), levando a uma subestimação do estudo. Os autores admitiram ainda que seria interessante investigar o efeito de um regime VCV de 1 ou 2 dias ou mais, em comparação com placebo, no que diz respeito à avaliação de episódios da supressão de lesões, duração, dor/desconforto e qualidade de vida, respetivamente.

Noutro ensaio clínico randomizados multicêntrico controlados por placebo duplamente cegos, realizado em 2003, nos Estados Unidos de América, por Spruance *et al.*, efetuaram dois estudos idênticos. Este estudo avaliou a duração do episódio (eficácia), a prevenção e/ou bloqueio de herpes labial e a sua segurança quanto aos possíveis efeitos adversos. O estudo nº1 foi realizado em 20 centros nos Estados Unidos, o estudo nº2 em 18 centros nos Estados Unidos e 6 no Canada. Os indivíduos saudáveis com uma história clínica de herpes labial recorrente e que sofreram pelo menos três episódios no ano passado foram recrutados. Durante o período de estudo, os sujeitos concordaram em abster-se de qualquer uso de medicamento durante a fase prodrómica ou uso de agentes anti-herpéticos tópicos ou sistémicos, de medicamentos anti-inflamatórios, e da utilização de quaisquer tratamentos tópicos na área da lesão (cosméticos, bálsamos labiais, protetores solares, etc.). O consentimento informado por escrito foi obtido de pacientes que foram então submetidos a um rastreio de elegibilidade com um historial médico, exame físico, e análises de sangue para valores laboratoriais. Foi realizado um teste de gravidez em todos os sujeitos do sexo feminino com potencial de procriação. Os sujeitos elegíveis foram aleatorizados em 1:1:1 rácio para um dos seguintes grupos: 2 g de VCV duas vezes por dia durante 1 dia (VCV 1 dia), 2 g de VCV duas vezes por dia durante 1 dia seguido de 1 g de VCV duas vezes por dia durante 1 dia (VCV 2 dias), ou placebo correspondente. O medicamento em estudo foi fornecido como cápsulas de 500 mg de VCV e placebo correspondente, os sujeitos foram instruídos a iniciar o tratamento nos primeiros sintomas durante a fase prodrómica, antes do primeiro sinal clínico de uma potencial lesão herpética. Um total de 1.524 e 1.627 doentes foram randomizados em estudos 1 e 2, respetivamente. A população alvo elegível para o estudo incluía 902 sujeitos no estudo 1 e 954 sujeitos no estudo 2. Os doentes eram principalmente de raça caucasiana (91% a 96%) e feminino (71% a 79%), com uma idade média entre 36 a 38 anos, com uma média de 5 a 6 episódios de recorrências de herpes labial. Ambos os estudos

mostraram uma redução significativa da duração mediana e média do episódio com o regime de tratamento com VCV de 1 ou 2 dias, em comparação com o do placebo. No estudo 1, a diferença de tratamento em relação ao placebo para a duração média do episódio foi de 1,0 dias (P 0,001) e 0,5 dias (P 0,009) para o tratamento de 1 e 2 dias, respetivamente. Do mesmo modo, diferenças de tratamento versus placebo para a duração média do episódio foram 1,1 dias (P 0,001) e 0,7 dias (P 0,008) para os grupos de tratamento de 1 e 2 dias, respetivamente. As diferenças de tratamento semelhantes foram observadas no estudo 2. Aumentos na proporção de indivíduos nos quais o desenvolvimento de lesões de herpes labial foi prevenido e/ou bloqueado foram observados em ambos os regimes de tratamento quando comparados ao placebo. No estudo nº1, um maior número de indivíduos obteve prevenção e/ou bloqueio de lesões de herpes labial do que as do grupo placebo, mas as diferenças de tratamento não foram estatisticamente significativas, em relação ao estudo nº2, uma proporção maior de indivíduos (8%) em ambos os grupos de tratamento tiveram prevenção e/ou bloqueio de lesões de herpes labial do que aqueles no grupo placebo. De acordo com os dados obtidos de duração do episódio (todas as lesões), o tempo para cicatrização da lesão (apenas para lesões vesiculares) mostrou que os regimes de VCV de 1 e 2 dias reduziram significativamente a cicatrização em comparação com placebo. As diferenças medianas ou médias de tratamento em relação ao placebo foram de aproximadamente 1 dia para ambos os grupos de tratamento com VCV, e foram observados resultados semelhantes entre os estudos. O tratamento com VCV proporcionou um tempo significativamente menor (aproximadamente meio-dia) para a cessação da dor e/ou desconforto em comparação ao placebo. Resultados semelhantes foram observados nos grupos de tratamento de 1 e 2 dias e entre os estudos. Quanto aos efeitos adversos relacionados ao medicamento (considerados pelo investigador como atribuíveis à terapêutica) foram semelhantes entre os grupos de tratamento em ambos os estudos. Os efeitos adversos mais comumente relatados foram cefaleia, náusea e diarreia. De todos eles, apenas a cefaleia apareceu mais elevada nos dois grupos de tratamento com VCV em comparação com placebo (um aumento de 4 a 5%). Todos os outros efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Nenhum efeito adverso grave foi relatado em nenhum dos ensaios. Anormalidades laboratoriais clínicas (dados não mostrados) foram infrequentes e semelhantes entre os tratamentos.

Posteriormente, um ensaio clínico randomizado, duplamente-cego, placebo-controle, realizado em 2006, nos Estados Unidos da América por Spruance *et al.*, avaliou a eficácia e segurança de tratamentos de dose única de um dia de FCV. O estudo foi realizado em 28 centros nos Estados

Unidos, 10 centros no Canadá e 3 centros na Austrália de outubro de 2003 a janeiro de 2005. Um total de 1.417 doentes foram selecionados, dos quais 1.376 preencheram os critérios de admissão, foram randomizados e receberam a medicação do estudo. Ao todo, 701 doentes apresentaram sintomas de recorrência e iniciaram a medicação do estudo e foram analisados na população de segurança (ITT) intenção de tratar, estes pacientes iniciaram a terapêutica com FCV 1500 mg uma vez (dose única) ou 750 mg duas vezes ao dia por 1 dia ou placebo dentro de 1 hora desde o início dos sintomas prodrômicos de um episódio de Herpes labial. A cicatrização das lesões foi monitorizada diariamente e por visitas clínicas frequentes. Ao todo, 477 doentes desenvolveram vesículas (população com intenção de tratar modificada) que incluiu todos os doentes que desenvolveram lesões de herpes labial vesicular durante o tratamento. 375 pacientes desenvolveram vesículas e não tiveram grandes violações de protocolo (população PP), as violações mais comuns estavam relacionadas ao descumprimento das instruções da medicação do estudo, como iniciar a medicação mais de 1 hora após o início dos sintomas prodrômicos, tomar a segunda dose no horário inadequado ou omitir completamente a segunda dose. Os doentes que preencheram os critérios de entrada foram randomizados em uma proporção de 1:1:1 para receber uma dose única de FCV (1500 mg), um dia de FCV (750 mg duas vezes ao dia) ou placebo correspondente para tratar a recorrência subsequente de herpes labial. Após iniciar a medicação do estudo, eles foram solicitados a retornar à clínica dentro de 24 horas para avaliação clínica inicial e, em seguida, diariamente por 3 dias consecutivos. Doentes com lesões persistentes foram solicitados a retornar em dias alternados até que suas lesões cicatrizassem. Caso os doentes apresentassem apenas sintomas prodrômicos, sem o aparecimento de lesões de herpes labial, eram orientados a retornar ao ambulatório por pelo menos 3 dias, ou até que os sintomas desaparecessem. O tempo de cicatrização da lesão foi registado no diário do paciente e também pelas observações dos profissionais do estudo na clínica. Para a análise dos dados, foi registada uma avaliação do investigador do tempo de cicatrização que considerou tanto os achados na clínica quanto os estágios de mudança descritos no diário do paciente. As primeiras lesões que apareceram foram designadas como lesões primárias. Lesões secundárias foram definidas como lesões que se desenvolveram além e em 1 ou mais dias após as lesões primárias e que estavam localizadas a pelo menos 1 cm das lesões primárias.

Ambos os regimes de FCV reduziram significativamente o tempo de cicatrização das lesões primárias de herpes labial vesicular (a variável primária de eficácia) na população mITT em comparação com placebo. Resultados semelhantes foram obtidos para a população PP. Foram

observados efeitos do tratamento de 1,8 a 2,2 dias. Ambos os regimes de FCV reduziram significativamente o tempo de cicatrização de todas as lesões vesiculares. Em relação ao Tempo para resolução da dor e sensibilidade uma dose única de 1500 mg de FCV reduziu ($P=.001$) o tempo para resolução da dor e sensibilidade (tempo médio, 1,7 dias vs 2,9 dias; HR, 1,56; IC 95%, 1,25-1,94) em comparação com placebo e foi marginalmente mais eficaz ($P = .046$) do que duas doses de FCV na resolução da dor e sensibilidade. O tempo para resolução da dor e sensibilidade não diferiu significativamente ($P = .054$) entre FCV (750 mg) duas vezes ao dia e placebo (mediana, 2,1 vs 2,9 dias; HR, 1,25; IC 95%, 1,00-1,56). Quanto aos efeitos adversos (EAs) em ambos os grupos de FCV foram semelhantes aos do grupo placebo. No geral, os EAs foram infrequentes e de gravidade leve a moderada. A cefaleia ocorreu em 22 pacientes (9,7%), 16 pacientes (7,3%) e 17 pacientes (6,7%) nos grupos de FCV em dose única (1500 mg), em um único dia (750 mg duas vezes ao dia) e placebo, enquanto a náusea ocorreu em 5 doentes (2,2%), 5 doentes (2,3%) e 10 doentes (3,9%), respetivamente.

Um ensaio randomizado duplamente-cego controlado por placebo em 1987, conduzido por Wayne Raborn et al. nos Estados Unidos de América, avaliou a eficácia da utilização do aciclovir (ACV) sistémico. Os doentes foram avaliados de acordo com a perda da crosta da lesão e da redução e do tamanho da área da lesão entre o dia 1 e o dia 5. Foram realizados testes de cultura em 210 doentes para comprovar que eram seropositivos ao vírus do herpes labial cumprindo assim os critérios de elegibilidade. No total, apenas 149 doentes completaram 3 episódios, e foram convidados para o ensaio comparativo, 529 episódio de herpes labial tinha sido tratado ou por cápsulas de placebo ou ACV durante 27 meses. foram convidados a tomar 200mg administrada de ACV 5 vez por dia ou placebo. Foram seguidos através de três episódios de herpes labial enquanto tomava um placebo ou ACV. O tratamento dos doentes do primeiro episódio começou dentro de 12 horas após o início dos sintomas (pródromo). No entanto, para os episódios dois e três, os pacientes iniciaram a terapêutica dentro de 1 hora após a descoberta dos sintomas. Os tratamentos dos doentes iniciaram com os primeiros 12 horas após o início dos sintomas na fase prodrómica. Outros doentes iniciaram a terapêutica dentro de 1 hora após a descoberta dos sintomas. As lesões por herpes foram avaliadas diariamente na clínica durante os primeiros 5 dias e de dois em dois dias, até serem cicatrizado. A dor causada pela lesão foi avaliada e classificada em cada visita à clínica como nenhuma, ligeira (vagamente consciente da lesão), moderada (constantemente consciente da lesão), ou grave (o desconforto da lesão interferia com as atividades diárias). O Número, tipo, tamanho e localização das lesões como bem como a tolerância às drogas foram avaliadas em cada visita clínica. Além disso, a fase

(macular, papular, vesiculado, mole ou duro, crosta, inchaço residual, ou cicatrizada) foi registado. A cura completa foi definida como perda de crosta sem evidência de inflamação ou inchaço residual.

Encontrou-se uma diferença significativa entre o grupo placebo e o grupo de aciclovir ($P < .05$) a favor do grupo de ACV para o tempo da perda de crosta, existe uma ligeira tendência positiva para o grupo do ACV para a redução do tempo de dor, duração para a cura, e para uma menor área da lesão no 5º dia. A área da primeira lesão no primeiro dia foi maior para o grupo do ACV do que para o grupo do placebo. Ao examinar a alteração na área da primeira lesão desde o dia 1 ao dia 5 e comparando o tratamento dos grupos por análise de covariância, descobriu-se que o grupo do ACV mostrou uma melhoria significativa ($P < .05$) em comparação com o grupo placebo. Ao testar a mudança na primeira área de lesão do primeiro dia em relação ao dia 5 pela análise da covariância mostrou uma diminuição significativa da área lesionada ($P < .05$) no grupo do ACV.

Um ensaio clínico randomizado duplamente cego realizado em 1984, por Spruance, conduzidos em dois locais, na Faculdade de Medicina da Universidade de Utah e a Universidade de Michigan *School of Dentistry* nos Estados Unidos de América, em cada centro, a população estudada foi recrutado de entre indivíduos com uma história clínica típica de herpes labial recorrente (episódios de lesões vesiculares na borda vermelha dos lábios ou da pele perioral) confirmados por cultura do vírus pelo menos uma vez anteriormente. Recipientes com cápsulas de ACV ou placebo suficientes para o tratamento foi encomendado com base numa tabela de números aleatórios. Dois terços dos participantes receberam ACV e um terço recebeu placebo. O regime de tratamento foi de duas cápsulas (400 mg) cada 4 h enquanto se está acordado (5 vezes por dia) durante 5 dias. Pensava-se que tendo a maioria dos participantes a receber o tratamento potencialmente ativo ia melhorar a inscrição de doentes. Cada doente foi instruído a começar a medicação dentro de 1 h após os primeiros sinais ou sintomas de doença. Se uma lesão foi descoberta pela primeira vez ao acordar ou estava no estado vesicular ou úlcera fase em que foi observado pela primeira vez, o doente foi instruído a não tratar essa lesão, mas para esperar pelo próximo episódio. Os doentes foram instruídos a regressar à clínica para a sua primeira visita de estudo no prazo de 24 h após o início medicação. Os doentes eram avaliados diariamente na clínica até à lesão de úlcera e depois de dois em dois dias até que a lesão fosse curada. Lesão, dor, área, e fase foram anotados em cada visita. A dor causada pela lesão foi pontuada como nenhuma, leve, moderada ou grave. As pessoas com dores leves eram

consideradas vagas e conscientes do desconforto da lesão. doentes com dor moderada estavam sempre a par da lesão. Os doentes com dores fortes tinham desconforto de lesão suficiente em intensidade para interferir com as atividades diárias como comer, beber e falar. A área da lesão foi produto para medidas de comprimento e largura das dimensões da lesão em relevo. No ensaio clínico foram fornecidas cápsulas a 333 doentes, dos quais 174 trataram um episódio aparente de herpes labial (114 com cápsulas de ACV, 60 com placebo). Os dois grupos eram comparáveis no que diz respeito a características demográficas e fase de lesão no início de tratamento. O tratamento foi iniciado dentro de 1 hora de um novo episódio para 168 (97%) dos doentes com exceção de 4 doentes que receberam placebo e 2 doentes que receberam ACV. As características utilizadas para caracterizar o desenvolvimento da lesão incluíam a proporção de doentes com as seguintes fases: macular, papular, e lesões clássicas, a área de lesão e o número de doentes que desenvolveram dor. Este estudo indica que o tratamento com ACV oral não teve qualquer efeito benéfico sobre estas variáveis. Em controverso, os doentes que receberam ACV desenvolveram lesões ligeiramente maiores, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. Verificou-se que havia falta de efeito do fármaco sobre o desenvolvimento da lesão e era evidente em ambos centros de estudo. A resolução da lesão foi avaliada a partir da área no dia 5, nos seguintes parâmetros: a duração da dor, e duas medidas de cura das lesões. O tratamento oral com ACV efetuou uma redução de 34% na média de duração da dor (2,5 dias vs. 3,8 dias para placebo; $P = .01$). Havia uma tendência para o benefício do fármaco no tempo médio de cura para a perda de crosta dura (6,8 dias vs. 7,5 dias para placebo $P = .17$). O tempo de cicatrização da pele normal não foi reduzido em tratamento com ACV, e não houve efeito aparente por tratamento medicamentoso na área da lesão média no quinto dia. No entanto, entre as medidas de resolução da lesão, era aparente um aumento dos benefícios da terapêutica com ACV. Em pacientes que receberam ACV, a duração média da dor (2,5 dias vs. 3,9 dias para placebo, $P = .02$) e tempo médio de cura até à perda de crosta (5,8 dias vs. 7,9 dias para placebo $P = .03$) foram significativamente mais curtos entre aqueles que iniciaram o tratamento com ACV na fase de lesão papular, ocorreu uma tendência para o benefício da droga, mas os resultados não foram estatisticamente significativos média da duração da dor, (2,5 dias vs. 3,6 dias para placebo, $P = .36$) e o tempo médio de cura até à perda da crosta, (8,0 dias vs. 7,2 dias para placebo, $P = .52$). A duração média de crostas duras foi reduzida 38% entre o grupo de ACV (83 horas vs. 133 horas para placebo, $P = .01$) enquanto a média da duração do inchaço residual foi aumentada 200 % (30 horas vs. 133 horas para placebo, $P = .02$), o que significa que a duração do estágio entre macular e as lesões papulares não foram influenciadas pelo fármaco.

III. DISCUSSÃO

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática perfazem o número de sete e todos são ensaios clínicos randomizados duplamente cegos. Segundo (Mata et al., 2008) são estudos que apresentam a maior evidencia científica (nível de evidência 1). Em cada estudo foram avaliados vários parâmetros dos antivíricos usados no tratamento da infeção pelo HSV-1, nomeadamente, o princípio ativo, a sua posologia, o número e a distribuição dos doentes, a idade média, o tipo de estudo, os efeitos adversos e o desfecho. Os estudos revelam que as terapêuticas sistémicas com antivíricos, por via oral, em doses elevadas e de curta duração são benéficos e seguros no tratamento da infeção pelo HSV-1, contribuem para uma maior adesão do doente (Fangman et al., 2016) e estão descritos poucos efeitos adversos.

O VCV foi o princípio ativo estudado em quatro dos ensaios clínicos, o ACV em dois e o FCV em apenas um.

O tamanho da amostra no grupo de intervenção e no grupo de controlo é semelhante nos diferentes estudos, exceto no estudo de (Spruance et al., 1990) (114 no grupo de intervenção vs 60 no grupo controlo). Em relação á distribuição dos participantes, em ambos os grupos, pelas faixas etárias, os resultados são semelhantes.

No que respeita aos efeitos adversos, no estudo de Raborn et al., 1987 e Chosidow et al., 2003 não foram mencionados efeitos adversos, no estudo de Laiskonis et al., 2002 e Spruance et al., 2006 os autores destacaram que foram encontrados efeitos adversos como, enxaqueca, náuseas e cefaleias. Além desses efeitos adversos previamente enunciados Baiker and Eisen, 2002 e Spruance et al., 2003 destacaram ainda, obstipação intestinal, xerostomia, flatulência e dispepsia.

Todos os autores defendem que a terapêutica sistémica deve ser introduzida nas fases iniciais da infeção – período prodrómico, logo nas primeiras 12 horas, aquando do aparecimento dos primeiros sintomas, para uma melhor eficácia.

Comparando os estudos conduzidos por Raborn et al., 1987 e Spruance et al., 1990 cujo princípio ativo utilizado foi o ACV, embora com posologias diferentes, obtiveram-se resultados favoráveis no que diz respeito à redução do tempo médio da dor e na redução da intensidade da dor em comparação com o grupo controlo. Esses resultados foram estatisticamente significativos, o nível de significância para comparações e correlações foi .05. Em relação ao tempo médio para a perda das crostas duras, também foram encontrados resultados

estatisticamente significativos em relação ao grupo controle. No estudo de Spruance et al., 1990, a duração do edema, isto é, a duração do estágio entre a fase macular e as lesões papulares não foi influenciada pelo fármaco $P=0.02$.

Um ensaio randomizado duplamente cego realizado por Spruance e seus colaboradores em 2006 utilizando o FCV como princípio ativo para esse estudo comparativo, observaram que o FCV reduziu o tempo de cicatrização das lesões primárias e de todas as lesões vesiculares ($P=0.001$) em relação com o grupo controle. Adicionalmente, verificaram uma redução da dor e sensibilidade (tempo médio, 1,7 dias vs 2,9 dias; HR, 1,56; IC 95%, 1,25-1,94), e demonstraram que a administração do FCV numa dose única de 1500mg para o tratamento de infeções recorrentes por HSV apresentava melhores resultados do que 750mg duas vezes ao dia em comparação com o grupo controle.

Os autores dos ensaios clínicos randomizados que utilizaram o VCV como princípio ativo (Baiker and Eisen, 2002; Laiskonis et al., 2002; Spruance et al., 2003; Chosidow et al., 2003), na sua maioria, encontraram resultados diferentes para os respetivos desfechos que estavam a ser avaliados durante os seus respetivos estudos.

Baiker and Eisen, em 2002, avaliaram principalmente o tempo de recorrência da lesão e recidiva. Concluíram que 28 pacientes (60%) do grupo VCV em comparação com apenas 18 pacientes (38%) do grupo controle ficaram livres de recorrência ao longo do período de tratamento de 16 semanas ($P=0.041$); o tempo médio para a primeira recidiva foi significativamente maior para o grupo VCV (13,1 semanas) em comparação com o grupo controle (9,6 semanas) ($P=0.016$); e a recidiva no grupo VCV foi significativamente menor quando comparado com o grupo controle (24 vs 41).

Laiskonis e seus colaboradores, em 2002, utilizaram dois regimes diferentes de VCV e avaliaram como desfecho primário a supressão das lesões e como desfecho secundário incluíram episódio e resolução da dor e cicatrização da lesão. Destaca-se que os pacientes que iniciaram o tratamento dentro das 6h após o aparecimento dos primeiros sintomas as taxas de supressão da lesão foram semelhantes às da população com intenção de tratar apresentando 45,9% e 48,5% em ambos os grupos, naqueles cujo tratamento começou no estágio de mácula ou antes, as taxas foram maiores em 50,4% e 55,8%, respetivamente. O tempo médio para a cicatrização de lesões situa-se entre 5 a 6 dias em 47% dos doentes com lesões clássicas. Os valores médios para resolução de episódios foram de 3 dias. Para a duração da dor, os valores

médios encontrados foram 1.5 dias, mas não foram encontrados resultados estatisticamente significativos.

Um ensaio randomizado coordenado por Chosidow e colaboradores tiveram como objetivo principal avaliar a eficácia e tolerabilidade de uma única dose de VCV em HSV recorrente administrado durante a fase prodrómica do HSV, para isso, compararam a administração de uma dose única de VCV com diferentes posologias e avaliaram o benefício. Em termos de taxas de supressão da lesão demonstraram que uma dose única de VCV não apresentavam qualquer diferença entre eles, como desfecho secundário foi avaliado o tempo de cicatrização, que corresponde ao momento do início da terapia até o momento da perda da crosta.

Os autores deste estudo admitiram que faltava um grupo placebo-controle para comparar os resultados que obtiveram, um estudo que, segundo os mesmos autores, foi subestimado quando verificaram que nos seus resultados 500mg de VCV a taxa de episódios de supressão da lesão era mais elevada (39%) do que originalmente estimado (25%).

Outro ensaio randomizado duplamente cego realizado por Spruance e seus colaboradores em 2003 avaliou como desfecho principal a duração do episódio (eficácia), a prevenção e/ou bloqueio de herpes labial, ambos os estudos mostraram uma redução significativa da duração mediana e média do episódio com tratamento VCV em comparação com placebo o que está de acordo com o desfecho apresentado por Laiskonis e colaboradores. Verificou-se também um aumento na proporção de indivíduos nos quais o desenvolvimento de lesões de herpes labial foi prevenido e/ou bloqueado quando comparado o grupo placebo, desfecho esse que podem ser comparados com o estudo realizado por Baker e Eisen, em 2002. Destaca-se que neste estudo houve uma redução significativa no tempo de cicatrização em comparação com o grupo placebo tal como se verifica no estudo levado a cabo pelo mesmo autor, quando realizou o estudo com o princípio ativo FCV. Proporcionou um tempo significativamente menor (aproximadamente meio-dia) para a cessação da dor e/ou desconforto em comparação com o placebo tal como foi encontrados no desfecho no estudo conduzido pelos autores (Raborn et al., 1987; Spruance et al., 1990) que usaram como princípio ativo o ACV em diferentes posologias e encontraram resultados comparativos no que diz respeito a este desfecho.

IV. CONCLUSÃO

Os antivíricos sistémicos são benéficos e seguros para o tratamento pela infeção pelo HSV-1, estando associados a poucos efeitos adversos. Relativamente à posologia, uma dose alta e de curta duração parece ser eficaz, contribui para a adesão à terapêutica por parte do doente e a um aumento do intervalo de tempo entre os episódios de recorrência. Os estudos indicam que a terapêutica sistémica deve ser introduzida na fase prodrómica (primeiras 12h). No que diz respeito aos desfechos apresentados, não se consegue propor um antivírico “*gold-standart*” em detrimento de outro, sendo que mais estudos comparativos são necessários para que se possa obter uma resposta concreta à nossa questão.

Todavia, o VCV apresenta resultados positivos em relação aos outros antivirais no que diz respeito ao tempo de recorrência da lesão de acordo com os resultados apresentados, aparentemente os estudos demonstram que a recorrência da lesão aparece numa fase mais tardia.

BIBLIOGRAFIA

- Amir, J., *et al.* (1997). Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *British Medical Journal*, 314(7097), p. 1800.
- Arduino, P. G., e Porter, S. R. (2006). Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Diseases*, 12(3), pp. 254-270.
- Bacon, T. H., *et al.* (2003). Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(1), pp. 114-128.
- Baker, D., e Eisen, D. (2002). Valacyclovir for prevention of recurrent herpes labialis: 2 double-blind, placebo-controlled studies. *Cutis*, 71(3), pp. 239-242.
- Cassady, K. A., e Whitley, R. J. (1997). New therapeutic approaches to the alphaherpesvirus infections. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 39(2), pp. 119-128.
- Chen, F., *et al.* (2017). Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 46(8), pp. 561-568.
- Chiarelli, M., Rau, L. H., e Scortegagna, A. (2008). Acute herpetic gingivostomatitis. Report of a case. *Revista de Odontologia*, 16(32), pp. 20-22.
- Chosidow, O., *et al.* (2003). Valaciclovir as a single dose during prodrome of herpes facialis: a pilot randomized double-blind clinical trial. *British Journal of Dermatology*, 148(1), pp. 142-146.
- Consolaro, A., e Consolaro, M. F. M. (2009). Diagnóstico e tratamento do herpes simples recorrente peribucal e intrabucal na prática ortodôntica. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, 14(3), pp. 16-24.
- Consolaro, A., e Vasconcelos, M. (1984). Etiopatogenia do herpes simples: uma revisão. *Estomatologia e Cultura Bauru*, 14(1/2), pp. 68-73.
- Dalkvist, J., *et al.* (1995). Herpes simplex and mood: a prospective study. *Psychosomatic Medicine*, 57(2), pp. 127-137.

- Darville, J. M., *et al.* (1998). Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in a bone marrow transplant population. *Bone Marrow Transplantation*, 22(6), pp. 587-589.
- Davies, P. W., *et al.* (2005). Oral herpes simplex reactivation after intrathecal morphine: a prospective randomized trial in an obstetric population. *Anesthesia & Analgesia*, 100(5), pp. 1472-1476.
- De Clercq, E., e Field, H. J. (2006). Antiviral prodrugs—the development of successful prodrug strategies for antiviral chemotherapy. *British Journal of Pharmacology*, 147(1), pp. 1-11.
- Elion, G. B., *et al.* (1977). Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 74(12), pp. 5716-5720.
- Ellis, M. N., *et al.* (1989). Orofacial infection of athymic mice with defined mixtures of acyclovir-susceptible and acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(3), pp. 304-310.
- Emmert, D. H. (2000). Treatment of common cutaneous herpes simplex virus infections. *American Family Physician*, 61(6), pp. 1697-1704.
- Erlich, K. S. (1997). Management of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Western Journal of Medicine*, 166(3), pp. 211-215.
- Erlich, K. S., e Mills, J. (1985). Chemotherapy for herpes simplex virus infections. *Western Journal of Medicine*, 143(5), pp. 648-655.
- Fatahzadeh, M., e Schwartz, R. A. (2007). Human herpes simplex labialis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 32(6), pp. 625-630.
- Hamuy, R., e Berman, B. (1998). Treatment of herpes simplex virus infections with topical antiviral agents. *European Journal of Dermatology*, 8(5), pp. 310-319.
- Hasler-Nguyen, N., *et al.* (2009). Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection. *BMC Dermatology*, 9(1), pp. 1-10.

- Kiderman, A., *et al.* (2002). How successfully do general practitioners diagnose herpetic gingivo-stomatitis clinically?. *British Journal of General Practice*, 52(479), pp. 481-482.
- Laiskonis, A., *et al.* (2002). Valacyclovir in the treatment of facial herpes simplex virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(Supplement_1), pp. S66-S70.
- Lawall, M. A., *et al.* (2005). Primary herpetic gingivostomatitis in adult: case report. *Revista Odonto Ciência*, 2013, pp. 191-4.
- Martín, J. M., Villalón, G., e Jordá, E. (2009). Update on the treatment of genital herpes. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 100(1), pp. 22-32.
- McLaren, C., *et al.* (1985). Drug resistance patterns of herpes simplex virus isolates from patients treated with acyclovir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 28(6), pp. 740-744.
- Moher, D., *et al.* (2009). PRISMA 2009 flow diagram. *The PRISMA statement*, 6(1000097), pp. 1-1371.
- Morfin, F., Frobert, E., e Thouvenot, D. (2003). Apport du laboratoire en cas de résistance à l'aciclovir des virus herpes simplex et varicelle zona. *Annales de Biologie Clinique*, 61(1), pp. 33-40.
- Naesens, L., e De Clercq, E. (2001). Recent developments in herpesvirus therapy. *Herpes: the Journal of the International Herpes Management Forum*, 8(1), pp. 12-16.
- Nahmias, A. J., e Norrild, B. (1979). Herpes simplex viruses 1 and 2—basic and clinical aspects. *Disease-a-Month*, 25(10), pp. 1-49.
- Neville, B., *et al.* (2004). *Patologia oral e maxilofacial*. Elsevier Brasil.
- Pires, E. M. S. G. (2012). Diretrizes Assistenciais: Gengivoestomatite herpética em crianças. Disponível em: http://medsv1.einstein.br/diretrizes/primeiro_atendimento/Gengivoestomatite%20Herp%C3%A9tica%20Em%20Crian%C3%A7as.pdf. (consultado dia 22/03/2022).
- Raborn, G. W., *et al.* (1987). Oral acyclovir and herpes labialis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of the American Dental Association*, 115(1), pp. 38-42.

Rey, J. M. G., *et al.* (2002). Gingivoestomatitis herpética primaria en un paciente de 65 años. *Medicina Oral*, 7(3), pp. 180-183.

Rodu, B. (1993). New approaches to the diagnosis of oral soft-tissue disease of viral origin. *Advances in Dental Research*, 7(2), pp. 207-212.

Siegel, M. A. (2002). Diagnosis and management of recurrent herpes simplex infections. *The Journal of the American Dental Association*, 133(9), pp. 1245-1249.

Smith, L. H. (1985). Chemotherapy for Herpes Simplex Virus Infections – Medical Staff Conference, University of California, San Francisco. *Western Journal of Medicine*, 143, pp. 648-655.

Spruance, S. L. (1984). Pathogenesis of herpes simplex labialis: excretion of virus in the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, 19(5), pp. 675-679.

Spruance, S. L., *et al.* (2003). High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(3), pp. 1072-1080.

Spruance, S. L., *et al.* (2006). Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(1), pp. 47-53.

Stemmer, A. C., *et al.* (2005). Herpes simples no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS—estudo epidemiológico. *Revista Odonto Ciência*, 20(50), pp. 372-378.

Tilliss, T. S., e McDowell, J. D. (2002). Differential diagnosis: is it herpes or aphthous. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 3(1), pp. 1-15.

Treister, N. S., e Lerman, M. A. (2007). Acute oral ulcerations. *The Journal of the American Dental Association*, 138(4), pp. 499-501.

Urquí, A.C., *et al.* (2006). Cartas ao Editor: Gingivoestomatitis Complicada. *Anales de Pediatría*, 65(4), pp. 384-392.

Wildy, P. (1973). Herpes: history and classification. In: Kaplan, A. S. (ed.)(1973). *The herpesviruses*. Academic Press, New York, p. 1-25.

Woo, S. B., e Challacombe, S. J. (2007). Management of recurrent oral herpes simplex infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103, pp. s12-e1.

Woo, S. B., e Sonis, S. T. (1996). Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *The Journal of the American Dental Association*, 127(8), pp. 1202-1213.

Spruance, S. L., J. C. B. Stewart, N. H. Rowe, M. B. McKeough, G. Wenerstrom, and D. J. Freeman. 1990. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir. *J. Infect. Dis.* 161:185–190.

ANEXOS

Tabela 1. Processo evolutivo característico das lesões induzidas pela infeção por HSV-1.

Período prodrómico: (1º a 2ª dia)	Infeção primária: Irritabilidade, cefaleias, disfagia, linfadenopatia regional Infeção recorrente: desconforto, ardência, tumefação, formigueiro e tensão
Fase inicial: (3º a 4º dia)	Oralgia, inflamação dos tecidos moles (gengiva lábios, língua, mucosa jugal, palato, faringe, amígdalas)
5º a 7º dia	Vesículas, úlceras dolorosas
8º a 14º dia	Cicatrização sem deixar cicatriz

Tabela 2. Estratégia População, Intervenção, Comparação, Outcome (PICO) para a formulação da questão.

População	Masculina e feminina com idade média superior a 18 anos
Intervenção	Antiviral sistémico
Comparação	Antiviral sistémico (posologia) ou Placebo
Outcome	Supressão da lesão; Tempo de recorrência; Efeitos adversos; Tempo de cura; Duração e intensidade da dor/desconforto

Figura 1. Diagrama de fluxo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis (PRISMA).

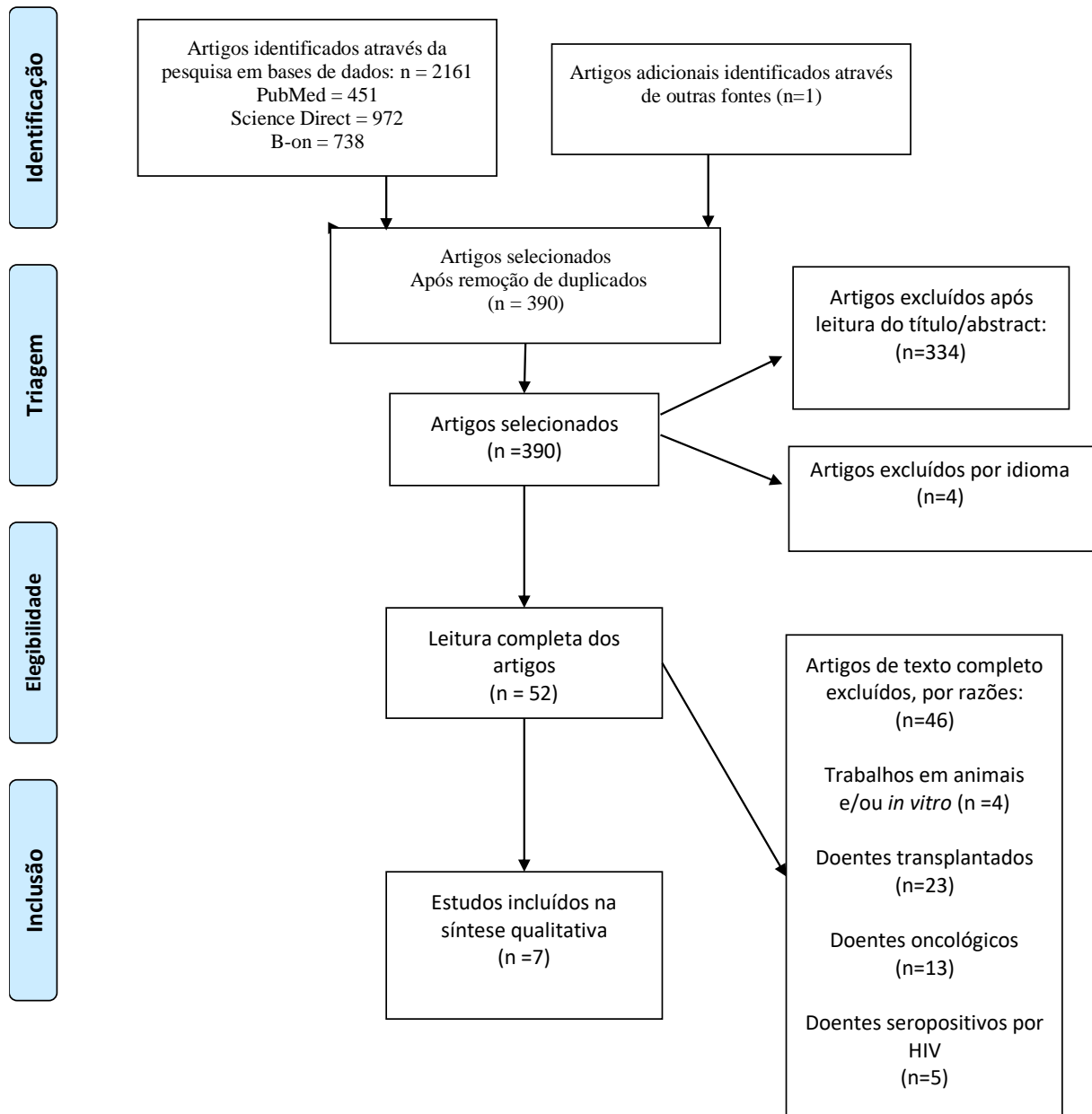


Tabela 3. Tabela dos Resultados

Autor	Princípioativo	Nº de Pacientes	Idade média	Tipo de estudo	Efeitos adversos	Início do tratamento após recorrência	Outcome
Raborn et al. (1987)	ACV 200mg 5X/dia durante 5 dias vs Placebo	N= 210 (inicial) N = 149 aderiram ao estudo	Grupo ACV: 34.6 Grupo placebo: 35.3	Ensaio clínico randomizado duplamente cego controlado por placebo	Nenhum mencionado	Dentro da fase prodrómica	Tempo da perda de crosta Redução do tempo da dor Redução da duração para acura Menor área lesionada no 5º dia (P < .05) resultados estatisticamente significativos
Spruance et al. (1990)	ACV 400mg 5X/dia durante 5 dias vs Placebo	N= 174 (inicial) Grupo ACV: N= 114 Grupo placebo: N= 60 N= 168 (97%) aderiram ao estudo	Grupo ACV: 36 (18-74) Grupo placebo: 36 (21-65)	Ensaio clínico randomizado duplamente cego controlado por placebo	Irritação; hipoestesia; parestesia	Dentro da fase prodrómica Dentro da fase papular	Redução média da dor em 34% (2,5 dias vs. 3,8 dias para placebo; P=.01) Redução da duração média da dor (2,5 dias vs. 3,9 dias para placebo P=.03) Resultados estatisticamente significativos Redução do tempo médio de cura para perda de crosta dura (6,8 dias vs. 7,5 dias para placebo P=.17) Resultados estatisticamente não significativos Redução da duração da dor (2,5 dias vs 3,6 dias para placebo P=.36) Redução do tempo médio da cura até perda da crosta (8,0 dias vs 7,2 dias para placebo P=.52) Resultados estatisticamente não significativos Redução do tempo médio da perda das crostas duras em 38% (83 horas vs 133 horas para placebo P=.01) Duração do inchaço foi aumentada a 200% (30 horas vs 133 horas para placebo P=.02) duração do estágio entre macular e as lesões papulares não foram influenciadas pelo fármaco.
Spruance et al. (2006)	Grupo 1: FCV 1500mg 1X/dia (dose única) durante 1 dia ou placebo. Grupo 2: 750mg 2X/dia ou placebo.	N= 1417 selecionados inicialmente N= 1.376 preencheram os critérios de admissão N= 454 1500mg de FCV N=466 750mg de FCV N= 456 placebo N= 701 sintomas de recorrência	Grupo FVC 1500mg: 39.0 Grupo 750mg: 38.5 Grupo placebo: 39.0	Ensaio clínico randomizado duplamente cego controlado por placebo	Enxaqueca; náuseas; cefaleias	Dentro da fase prodrómica	Ambos os regimes de FCV reduziram significativamente o tempo de cicatrização das lesões primárias em comparação com placebo (1,8 vs 2,2 para placebo) Ambos os regimes de FCV reduziram significativamente o tempo de cicatrização de todas as lesões vesiculares (resultados semelhantes) uma dose única de 1500 mg de FCV reduziu o tempo para resolução da dor e sensibilidade (tempo médio, 1,7 dias vs 2,9 dias; HR, 1,56; IC 95%, 1,25-1,94) em comparação com placebo e foi significativamente mais eficaz (P = .046) do que duas doses de FCV na resolução da dor e sensibilidade. (P=.001) O tempo para resolução da dor e sensibilidade não diferiu significativamente (P = .054) entre FCV (750 mg) duas vezes ao dia e placebo (mediana, 2,1 vs 2,9 dias; HR, 1,25; IC 95%, 1,00-1,56). Tempo para a resolução da dor numa única dose de 1500- mg de FCV reduziu o tempo para a resolução da dor e da sensibilidade (tempo médio, 1,7 dias vs 2,9 dias; HR, 1,56; 95% CI, 1,25-1,94) (P \ 001) em comparação com placebo e foi significativamente mais eficaz (P = .046) do que duas doses de FCV na resolução da dor. O tempo para a resolução da dor e da não diferem significativamente (P = .054) entre FCV (750 mg) duas vezes por dia e placebo (mediana, 2,1 vs 2,9 dias; HR, 1,25; 95% CI, 1,00-1,56).

Tratamento sistémico da infeção pelo Vírus Herpes Simples tipo 1 - revisão sistemática.

Chosidowet al. (2003)	VCV 500, 1000, 2000mg	N=348 (inicial) N= 249 (elegíveis)	Grupo 500mg: 40 ± 14 Grupo 1g: 40 ± 14 Grupo 2g: 43 ± 15	ensaio clínico piloto duplo-cego aleatório	Nenhum mencionado	Dentro da fase prodrómica	uma única dose de VCV 2000 mg ou 1000 mg não mostraram qualquer diferença em relação ao grupo dos 500 mg em termos de taxas de abortos da lesão 500mg de VCV a taxa de episódios suprimidos era mais elevada (39%) do que originalmente estimado (25%), levando a uma subestimação do estudo. Ambos os estudos mostraram uma redução significativa da duração mediana e média do episódio com tratamento VCV 1 ou 2 dias em comparação com placebo. Aumentos na proporção de indivíduos nos quais o desenvolvimento de lesões de herpes labial foi prevenido e/ou bloqueado foram observados em ambos os regimes de tratamento quando comparados ao placebo.
Spruance et al. (2003)	Estudo 1: VCV 2g, 2X/dia x 1 dia ou placebo Estudo 2: VCV 2g, 2X/dia x 1 dia e 1g 2X/dia x 1 dia ou placebo	Estudo 1: N= 1524 (inicial) N= 902 (elegíveis) Estudo 2: N= 1627 (inicial) N= 954 (elegíveis)	Estudo 1: VCV 2 dias: 38,0 (12-70) VCV 1 dia: 38,0 (12-72) Placebo: 36,5 (12-77) Estudo 2: VCV 2 dias 38,0 (12-82) VCV 1 dia 36,0 (12-79) Placebo: 37,0 (12-81)	Dois estudos randomizados controlados por placebo, multicêntricos	Enxaquecas; Náuseas; Diarreia; xerostomia; flatulência; dispepsia	Dentro do período prodrómico	<ul style="list-style-type: none"> VCV de 1 e 2 dias reduziram significativamente a cicatrização em comparação com placebo. <p>VCV proporcionou um tempo significativamente menor (aproximadamente meio-dia) para a cessação da dor e/ou desconforto em comparação ao placebo</p>
Baker and Eisen (2002)	VCV 500mg, 1X/dia durante 4 meses	N=98 no total Grupo VCV: N= 49	Grupo VCV: 36,9 (22,8–54,6)	ensaio clínico randomizado duplamente cego placebo-controlado	Enxaquecas; Obstipação intestinal	Dentro da fase prodrómica	Vinte e oito pacientes (60%) do grupo VCV em comparação com apenas 18 pacientes (38%) do grupo placebo eram livre de recorrência ao longo do período de tratamento de 16 semanas (P=.041).
Laiskonis et al. (2002)	Estudo 1: VCV 1g, 2X/dia x 1 dia Estudo 2: VCV 500mg, 2X/dia x 3 dias	Grupo placebo: N=49 N= 429 (inicial) N= 308 (elegíveis) Grupo VCV 1g: N= 154 Grupo VCV 500mg: N=154 N=304 (99% aderiram ao estudo)	Grupo Placebo: 40,6 (21,0–55,4) Grupo 1: 36 (15–78) Grupo 2: 38 (18–71)	Estudo randomizado duplo-cego, multicentro	Enxaquecas; Náuseas; Diarreia	Dentro da fase prodrómica	<ul style="list-style-type: none"> O tempo médio para a primeira recidiva foi significativamente maior com o grupo VCV 13,1 semanas em comparação com o grupo placebo 9,6 semanas (P=.016). 24 doentes com recidiva total no grupo VCV em comparação com 41 doentes no grupo que utilizavam placebo. 44% dos indivíduos tinham as lesões totalmente abortadas, por outro lado 47% desenvolveu lesões clássicas (vesículas e crostas) em ambos os grupos do tratamento. Os demais episódios 9% foram considerados “parcialmente suprimidas” as taxas de aborto da lesão foram semelhantes às da população com intenção de tratar em 45,9% e 48,5% em ambos os grupos. Naqueles cujo tratamento começou no estágio de mácula ou antes, as taxas foram maiores em 50,4% e 55,8%, respetivamente. o tempo médio para a cicatrização de lesões situa-se entre 5.0 e 5.8 dias em 47% dos doentes com lesões clássicas para os regimes de 1000 mg duas vezes ao dia durante 1 dia e 500 mg duas vezes ao dia durante 3 dias, respetivamente, e não diferiram significativamente. <p>os valores médios para resolução de episódios foram de 3,1 dias. Para a duração da dor, os valores médios que foram encontrados era 1.5 dias em ambos os grupos e não foram encontrados resultados estatisticamente significativos em ambos os tratamentos</p>

Figura. 2 Avaliação metodológica dos ensaios clínicos randomizados

	Geração de sequência aleatória	Ocultação de atribuição	Blinding de pessoas e pessoal	Blinding da avaliação do outcome	Relatório seletivo	Outros viéses
David Baker (2002)	+	+	+	+	?:	?:
O.Chosidow et al.(2003)	+	+	+	+	-	-
Spruance et al.(1990)	+	+	+	+	-	-
Spruance et al(2006)	+	+	+	+	-	-
Raborn et al. (1987)	+	+	+	+	-	-
Laiskonis et al.(2002)	+	+	+	+	-	-
Baker and Eisen (2003)	+	+	+	+	!	!

Figura. 2 Avaliação metodológica dos ensaios clínicos randomizados

Avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados. +: baixo risco; -: alto risco; ?: risco incerto