

# Herpes simplex: manifestações e tratamentos em odontopediatria

Milton Ngangwele Mutandu

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em  
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

Gandra, 21 de junho de 2021

Milton Ngangwele Mutandu

Dissertação conducente ao Grau de Mestre em  
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)

# **Herpes simplex: manifestações e tratamentos em odontopediatria**

Trabalho realizado sob a Orientação da Especialista Mestre Ana Filipa Gonçalves  
Gomes

## Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.



## Agradecimentos

À minha mãe, que fez tudo o que pode para que eu pudesse continuar os meus estudos em Portugal nos últimos cinco anos. Obrigado por seres um exemplo para os teus filhos.

À minha tia, que sempre me deu apoio mental e físico.

A meu irmão Jordy, estou feliz e orgulhoso por te ter como irmão mais velho, obrigado por todos os conselhos que me tens dado nos últimos 24 anos.

À minha irmã Ruth-Hermine, a nossa pequena génio! Feliz por te ver crescer e tornar-te a mulher em que te tornaste, estarei sempre orgulhoso de ti! E obrigado pela burocracia ;)

À Eleonore, Nina, Agathe, Philippine, Sarah, Ilona, Estelle,, Marie, Jessica, Salomé, Geoffrey, Hakim, Rony, Mickaël, Malek, Killian. Obrigado por seus 5 anos juntos, foi uma experiência incrível.

Ao "Scar" obrigado por estar sempre ao meu lado, em cada passo da minha vida.

Ao "Les copains" obrigado por esta amizade que dura há muitos anos agora. Feliz por ser seu amigo.

À minha orientadora, a Professora Ana Filipa Gonçalves Gomes, obrigado pela grande disponibilidade e muitos conselhos durante a redação de minha tese.



## Resumo

O vírus Herpes Simplex é um vírus de DNA composto por dois tipos: HSV-1 e HSV-2. Em geral HSV-1 está relacionado com a infecção oro-facial e HSV-2 para a área genital. Para o HSV-1 a infecção primária ocorre muitas vezes desde a infância e sua prevalência aumenta com a idade e baixo status socioeconómico.

Os objetivos desta revisão sistemática são entender em diferentes aspetos o vírus, as suas manifestações, ver os tratamentos instituídos para a criança e como é utilizado para fins médicos de investigação.

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed usando as palavras-chave e as suas combinações e foram reunidos um total de 16 artigos considerados relevantes.

Este estudo irá resumir os aspectos gerais do vírus do herpes, principalmente o HSV1, as suas propriedades, sua estrutura, o seu modo de transmissão, e as complicações devidos ao herpes. Vários estudos avaliaram a prevalência do herpes, quando relacionada com outras doenças e com o nível socioeconómico baixo, mas também avaliaram fatores tais como a eficácia dos antivirais, e a utilização para fins terapêuticos, em crianças com cancro.

Este vírus está presente nos 5 continentes. Mas manifesta-se mais nas populações com nível socioeconómico baixo. O seu diagnóstico pode ser complicado devido à sua associação com outras doenças e à sua forte presença nas populações. Os antivíricos e as terapias alternativas, demonstraram a sua eficácia. O progresso científico permitiu a utilização de HSV como tratamento em pacientes com cancro pediátrico, permitindo a abertura a novos caminhos e vias de exploração.

Palavras-chave: "herpes simplex", "HSV1", "herpetic gingivostomatitis", "children", "oral".

## Abstract

Herpes Simplex virus is a DNA virus composed of two types: HSV-1 and HSV-2. In general, HSV-1 is related to the oro-facial infection and HSV-2 to the genital area. For HSV-1, primary infection occurs many times since childhood and its prevalence increases with age and low socioeconomic status.

The objectives of this systematic review are to understand in different aspects the virus, its manifestation, see the treatments instituted for the child and how it is used for medical purposes.

The bibliographic search was performed in the PubMed database using the keywords and their combinations. A total of 16 articles considered relevant were collected.

This study will summarize the general aspects of herpes virus, mainly HSV1. Its properties, its structure, its mode of transmission and complications due to herpes. Several studies have evaluated the prevalence of herpes, when related to other diseases, and low socioeconomic level. But they also evaluated factors such as the effectiveness of antivirals, and the use of herpes for therapeutic purposes, in children with cancer.

This virus is present on 5 continents. But it manifests more in populations at low socioeconomic level. Its diagnosis may be complicated due to its association with other diseases and its strong presence in populations. Antivirals and alternative therapies have proven their effectiveness. Scientific progress has allowed the use of HSV as a treatment in pediatric cancer patients. This opens the way for new exploration routes.

Keywords: "herpes simplex", "HSV1", "herpetic gingivostomatitis", "children", "oral".

## Índice geral

<b>1</b>	<b><i>Introdução</i></b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><i>Objetivo e hipóteses</i></b> .....	<b>3</b>
<b>3</b>	<b><i>Metodologia</i></b> .....	<b>3</b>
<b>4</b>	<b><i>Resultados</i></b> .....	<b>5</b>
<b>5</b>	<b><i>Discussão</i></b> .....	<b>17</b>
	5.1.1 História natural da infeção, apresentação HSV-1.....	17
	5.1.2 Método de diagnóstico .....	20
	5.1.3 Tratamentos.....	23
	5.1.4 Alternativa terapêutica .....	25
	5.1.5 As formas graves .....	26
	5.1.6 Utilização de HSV para fins terapêuticos .....	27
<b>6</b>	<b><i>Conclusão</i></b> .....	<b>28</b>
<b>7</b>	<b><i>Bibliografia</i></b> .....	<b>29</b>

## Índice de figuras e tabelas

Figura 1: Diagrama de fluxo da estratégia de busca utilizada neste estudo.

Tabela 1: Modelos de pesquisa de antígenos

## Índice de acrónimos e abreviaturas

HSV : Herpes simplex

HSV1: Herpes simplex tipo 1

HSV2: Herpes simplex tipo 2

HSE: Encefalite herpética

RCT: Randomized controlled trial

VEB: Virus Epstein-Barr

pac: Pacientes

c/: com

P C/ : Paciente com

D: Dia

DA: Dermatite atópica

IgM: Imunoglobina M

IgG: Imunoglobina G

MeV: Sarampo

IS: Índice de sangue

LCR: Líquido cefalorraquidiano

TR: Taxa de risco

IC: Intervalo de confiança

EAs: Efeitos adversos

ACV: Aciclovir

VACV: Valaciclovir

EAGs: Eventos adversos graves

IPN: Idade pós-natal

DP: Concentrações em estado estacionário para 50% do intervalo de dosagem >3 mg/L

PMA: Procriação medicamente assistida

Pb SNC: Problema no sistema nervoso central

HLR: Herpes labial recorrente

OMS: Organização Mundial da Saúde

VZV: varicella-zoster vírus

PL: punção lombar

FOI: Febre de origem indeterminada



## 1 Introdução

O vírus do herpes simplex é um vírus de DNA cujos dois tipos conhecidos, Herpes simplex tipo 1 e Herpes simplex tipo 2, apresentam alto grau de homologia, mas diferenciados por critérios estruturais e epidemiológicos (1).

O grau de homologia entre HSV1 e HSV2 resulta em reatividade cruzada significativa entre as glicoproteínas antígenicamente relacionadas dos dois tipos de HSV(2).

O vírus penetra numa circunstância vulnerável da membrana cutâneo-mucosa e multiplica-se nas células epiteliais. Em seguida, ele desaparece e após mover-se através do nervo sensorial, atinge o gânglio nervoso correspondente, onde aparentemente permanece quiescente, porque a transcrição do genoma viral não resulta na expressão de proteínas virais(1).

A qualquer momento, sob diversas influências, o estado de latência pode ser rompido e o vírus chega por axónio centrífugo para recolonizar o território cutâneo- mucoso onde ocorreu a infeção primária (1).

Os seres humanos são o único reservatório natural conhecido do HSV, e estudos de soroprevalência indicam que as infeções por HSV-1 e HSV-2 são comuns em todo o mundo, em países desenvolvidos e em desenvolvimento (3).

Diferentes tipos de infeção têm sido identificados, a infeção primária, que geralmente ocorre na pele ou superfícies mucosas e pode ser clinicamente inaparente ou levar às características vesículas agrupadas e que na maioria das vezes corresponde ao HSV1. A infeção genital primária que é mais frequentemente assintomática ou não reconhecida ocorre em média uma semana após o contato, é mais sintomática nas mulheres e na maioria das vezes corresponde ao HSV2.

A infecção não primária inicial que é o primeiro contato infeccioso sintomático ou assintomático com o vírus HSV1 ou HSV2, em um sujeito previamente infectado com o outro tipo de vírus (1).

Nesta revisão estaremos mais interessados no HSV1 porque está mais presente em crianças e é ele que se manifesta na área oral, tal como a gengivoestomatite herpética aguda, por exemplo. Além disso, em casos raros, a infecção pelo HSV-1 pode progredir para condições mais graves e até fatais, como ceratite herpética, hepatite herpética e encefalite herpética (HSE). Os recém-nascidos são particularmente suscetíveis a desenvolver essas manifestações mais graves da doença HSV após uma infecção primária durante o nascimento (4).

O aciclovir é o agente antiviral mais frequentemente prescrito para o tratamento de infecções por HSV em recém-nascidos e bebês, está disponível para uso clínico há quase 3 décadas e demonstrou notável segurança e eficácia contra infecções leves a graves causadas por HSV e varicella-zoster virus em pacientes normais e imunocomprometidos, incluindo recém-nascidos(5). No entanto não é o único tratamento utilizado.

O HSV1 também pode ser usado para fins curativos. O Seprehvir (HSV1716), que é um vírus oncolítico do HSV-1, que já foi demonstrado ser bem tolerado em pacientes pediátricos quando administrado por via intratumoral (6).

Mesmo que a prevalência de anticorpos anti-HSV aumente com a idade a aquisição precoce da infecção é observada com HSV-1 em vez de HSV-2, e em pessoas de menor nível socioeconômico para HSV-1 e HSV-2. (2) Mulheres jovens que frequentam mais dias letivos e permanecem mais tempo na escola têm menor risco de contrair HIV e HSV-2 (7).

## 2 Objetivo e hipóteses

O objetivo é entender o vírus Herpes, as suas manifestações, ver os tratamentos instituídos para crianças e como é utilizado para fins de investigação.

Hipótese: Embora ainda esteja presente em países desenvolvidos e em desenvolvimento, o vírus do herpes continua a ser um perigo significativo para as crianças no século 21?

## 3 Metodologia

Foi realizada uma pesquisa literaria na base de dados Pubmed usando as seguintes combinações de palavras chave: (herpes simplex); (HSV1); (herpetic gingivostomatitis); (herpes simplex) AND (children) ;((herpes simplex) AND (children)) AND (oral); ((hsv1) AND (oral)) AND (children); (herpetic gingivostomatitis) AND (children).

Os critérios de inclusão foram considerados artigos publicados entre 2011 e 2021. Os Artigos são redigidos em inglês, francês e espanhol.

Os artigos referem o vírus do herpes em geral, mais especificamente em crianças, o seu desenvolvimento, as suas manifestações orais, o seu tratamento, bem como a sua prevalência.

Para selecionar os artigos relevantes, várias etapas foram realizadas, iniciando-se pela classificação por título e resumo e finalizando com a leitura completa de cada artigo. O total de artigos foi compilado para cada combinação de palavras-chave e, portanto, os duplicados foram removidas usando o gerenciador de citações de Mendeley. Uma avaliação preliminar dos resumos foi realizada para determinar se os artigos atendiam ao objetivo do estudo. Os artigos selecionados foram lidos e avaliados individualmente quanto ao objetivo deste estudo. Os seguintes fatores foram recuperados para esta revisão: nomes dos autores e ano de publicação, tipo de estudo, objetivos, idade e número de participantes, e seus resultados.

Outra pesquisa literária após a pesquisa PubMed foi realizada. Com artigos selecionados para introdução e discussão. Os artigos referem também o vírus do herpes em geral e para crianças, sendo a publicação mais antiga de 10 anos

Critérios de inclusão:

- Artigos publicados nos últimos 10 anos.
- Idioma francês, português e inglês.
- Artigos referentes a crianças

Critérios de exclusão:

- Artigos que são revisões sistemáticas
- Artigos que não referem o vírus herpes

#### 4 Resultados

As pesquisas identificaram um total de 584 estudos na PubMed. Após leitura dos títulos e resumos dos artigos, 542 foram excluídos por não se encontrarem nos critérios de elegibilidade. Os restantes 42 estudos potencialmente relevantes foram então avaliados. Desses estudos, 26 foram excluídos por não fornecerem dados relevantes considerando a finalidade do presente estudo. Assim, 16 estudos foram incluídos nesta revisão. Os artigos não selecionados para os resultados, mas que foram relevantes para o estudo, bem como algumas referências bibliográficas dos artigos selecionados foram utilizados para completar e apoiar a introdução e a discussão.

Dos 16 estudos selecionados, cinco (31,25%) avaliaram a eficácia dos antivírus em caso de herpes, dois (12,5%) verificam a prevalência de herpes associada a outras doenças, dois (12,5%) referem-se ao uso do HSV para fins terapêuticos, dois (12,5%) são casos clínicos, dois (12,5%) estudam a prevalência de herpes de acordo com o nível socioeconómico, e três (18,75%) tratam terapias alternativas.

No total, foram utilizados 30 artigos para a realização desta revisão

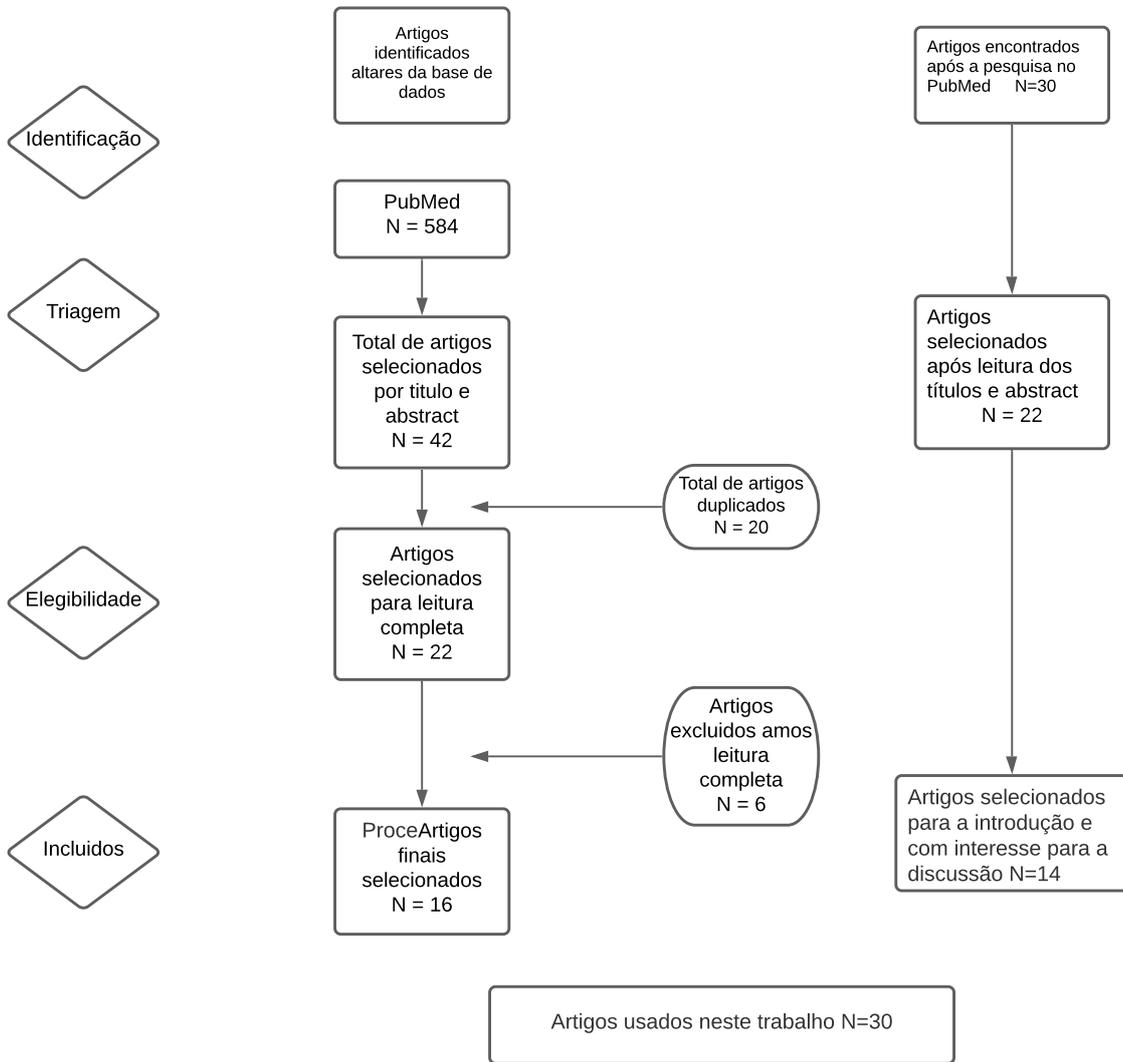


Figura 1: Diagrama de fluxo da estratégia de busca utilizada neste estudo

Autores e ano de publicação	Objetivos	Tempo de estudo	Idade e número de participantes	Resultados	Conclusão
Zhou et al. 2014	Determinar a prevalência do DNA do vírus do herpes humano no sangue de pacientes chineses com FOI.	2009-2012	151 crianças 35 adultos N =186	<p>DNA HSV : 63 (33,9%) dos pacientes com FOI Prevalência elevada por VEB e HSV-6 no PC/FOI</p> <p>HSV7/ VZV / HSV1 e 2 só no PC/FOI</p> <p>Coinfecção com HSV frequente em P C/ FOI</p> <p>Maioria dos P C/ HSV tem apenas febre Infeção C/VEB mais específico com hepatite + IS anormais</p> <p>HSV-6 mais específico C/ tosse HSV-7 mais específico C/ hepatite no FOI</p>	HSV estão associados a pacientes chineses especialmente crianças com FOI clássico.

Streby et al. 2017	Determinar a segurança da administração de HSV1716 a pacientes pediátricos com cancro.		18 anos N=9	<p>O toxicidade limitante de dose 6/8 P seronegativo HSV-1 no início: seroconversão no dia 28.</p> <p>6/9 PC/ HSV-1 genomas detetáveis por PCR em sangue periférico, aparece no dia +4</p> <p>2 PC/ reações inflamatórias</p> <p>O P C/ resposta objetiva para HSV1716</p>	<p>HSV1716 infratumoral é seguro e bem tolerado sem excreção viral em crianças / adultos jovens com cancro avançado agressivo. A virémia consistente com a replicação do vírus e reações inflamatórias transitórias é promissora para estudos futuros sobre HSV1716.</p>
Doare et al. 2015	Estabelecer o diagnóstico, para otimizar o tratamento com investigação rápida e cuidadosa, no caso de encefalite herpética.		9 meses e 15 dias	<p>PC/ 9 meses: PCR ao HSV negativo, deteção de autoanticorpos contra o recetor do neurotransmissor. P deficiente</p> <p>PC/15 dias: PCR ao HSV negativo. Nova encefalite herpética após profilaxia. Profilaxia antiviral por 3 anos. Aos 5 nenhum pb neuro cognitivos</p>	<p>Todas as crianças, independentemente da idade, devem ter uma amostra de LCR quando estiverem clinicamente bem.</p> <p>Assim que o aciclovir intravenoso em alta dose for iniciado, a investigação diagnóstica deve ser concluída para orientar a decisão de descontinuar a terapia antiviral. Isso inclui a avaliação dos resultados clínicos, microbiológicos, radiológicos e neurofisiológicos.</p>

Streby et al. 2019	Determinar a segurança da administração sistêmica do Seprehvir.	28D	11-30 anos  N=9	5 P sero negativo C/HSV-1 seroconversão no D 28.  4P C/HSV-1 concordo com replicação de vírus de novo D4  2P apresentou doença estável em resposta ao Seprehvir	Não foram observadas toxicidades limitantes de dose.  O Seprehvir intravenoso é bem tolerado sem disseminação viral em crianças e adultos jovens com cancro avançado.
Boguniewicz et al. 2013	Estudar o manejo de pacientes com dermatite atópica grave.		3 anos	Observação de Staphylococcus aureus sensível à meticilina e PCR positivo para HSV	Em pacientes com DA recalcitrante grave, o uso de aciclovir para herpes. E a associação de hidratação da pele e esteroides tópicos, pode melhorar a condição geral do paciente.
Li et al. 2019	Deteção e caracterização do vírus herpes simplex tipo 1 em casos confirmados de sarampo.	2006 ate 2015	6 m - 53 anos  N =695	37 casos C/ IgM espe para sarampo 27 casos C/ IgGs espe para sarampo IgM/IgG espe para HSV-1 : em 7 e 34 casos HSV1 IgG em PC/ coinfeção sarampo-HSV-1 > P saudável Mas O diff em PC/ IgG HSV-1 e PC/ MeV e MeV-HSV-1  AA MeV e HSV-1 detetado 40 e 39 esfregaços de garganta.	O HSV-1 não afeta a excreção de MeV em esfregaços da garganta; Mas pode ser que a infecção por MeV possa afetar a infecção e / ou reativação do HSV-1.  Mas à alta prevalência do HSV-1 na população e sua latência, pode subestimar o número de casos de coinfeção.

<p>Stoner et al. 2017</p>	<p>Para estimar a associação entre frequência escolar, abandono escolar e o risco de um incidente de HIV e infecção pelo vírus herpes simplex tipo 2 (HSV-2) em mulheres jovens.</p>	<p>3 anos</p>	<p>13 a 23 anos</p>	<p>O risco de infecção aumenta C/: tempo/ envelhecimento/ pouca escolaridade</p> <p>VIH: razão de risco (TR): 2,97; Intervalo de confiança de 95% (IC): 1,62, 5,45 HSV-2 (TR: 2,47; IC 95%: 1,46, 4,17)</p> <p>Abandono escolar: VIH: (TR 3,25 IC 95%: 1,67, 6,32)</p> <p>HSV-2: (TR 2,70; IC 95% 1,59, 4,59).</p>	<p>Mulheres jovens que frequentam a escola têm um risco menor de infecção por HIV e HSV-2. As intervenções destinadas a aumentar a frequência da frequência escolar e prevenir o abandono devem ser encorajadas para reduzir o risco de infecção.</p>
---------------------------	--	---------------	---------------------	--	---

<p>Block et al. 2011</p>	<p>Para explorar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética, de uma dose única de 1500 mg de famciclovir em adolescentes com herpes labial recorrente.</p>		<p>12 a 18 anos Segurança N = 53 Farmacocinética N=8</p>	<p>EAs: 12/53 P Tontura 3P Dor de cabeça 2P</p> <p>EAs foram relatados como leves ou moderados.</p> <p>EAs leves: dor de cabeça = 1P / polaciúria=1P / diarreia=1P / tontura=1P</p> <p>1 P/C : dor de cabeça e tontura</p> <p>Os perfis de concentração plasmática temporal média de penciclovir para 8P</p> <p>A média C max, média AUC 0-∞, depuração e t 1/2 para penciclovir foram 9,37 µg / ml (desvio padrão [SD]: 2,68), 31,8 µg · h / ml (SD: 5,53), 38,2 L / h (SD: 6,1) e 1,81 hora (SD: 0,22), respetivamente.</p> <p>Cmax penciclovir: 1H apos administração</p>	<p>Uma dose única de 1500 mg de famciclovir parece ser bem tolerada e moderadamente eficaz em adolescentes 24 horas após o início das feridas recorrentes. A segurança e a farmacocinética parecem ser semelhantes às de adultos e crianças de 6 a 12 anos de idade. Os resultados sugerem que a farmacocinética do famciclovir em adultos e adolescentes é linear na dose. Até uma dose de famciclovir de 1500 mg. Mas seriam necessários mais estudos com um grupo de controle para eficácia e tempo de cura.</p>
--------------------------	---	--	--	--	---

HSV-040 Study Group 2013	Comparar a ocorrência de eventos adversos graves (EAGs) em 12 meses, entre os recetores da vacina HSV e os recetores de solução salina (grupo de controle com placebo). Em meninas pré-adolescentes e adolescentes. A imunogenicidade da vacina contra o HSV também foi avaliada.	6 meses	10 a 17 anos	SAEs % = entre grupo HSV e solução salina SAEs % = HSV e grupo de controle agrupados Vacina : bem tolerada Incidência sintomas locais > no grupo HSV Concentração Anti gD > no HSV-1 seropo	A vacina contra HSV teve um perfil de segurança aceitável e foi bem tolerada e imunogénica quando administrada a meninas de 10 a 17 anos. Independentemente da idade ou condição de HIV e antes da vacinação contra HSV.
Smith et al. 2017	Descrever a segurança e farmacocinética do aciclovir intravenoso, em bebês prematuros com suspeita de infecção sistêmica por HSV.	9 meses	P:<45 dias N=32	38 EAs em 66% dos P proporção de lactentes com EA foi maior (90%) entre lactentes com IPN <14 dias e GA 23-29 semanas 1 EA rel C/ medicamento em estudo 4 SAEs: em4P PC/ SAEs > P 35 a 41 semanas de gestação 2 SAEs: mortes infantis  1 obito por causa: hiperglicemia não cetótica e um foi devido a seps.	As exposições simuladas ao aciclovir em bebês são semelhantes às exposições observadas em adultos. E a meta substituta de DP é alcançada em 91% dos bebês ≤ 41 semanas de MAP.  No geral, o aciclovir foi bem tolerado nesta pequena coorte de bebês prematuros e a termo gravemente enfermos.

<p>Polansky et al. 2018</p>	<p>Este estudo testou o efeito do Gene-Eden-VIR / Novirin no herpes oral.</p>	<p>36 meses</p>	<p>N=68</p>	<p>Gene-Eden-VIR / Novirin eficaz em 89,3% dos P</p> <p>O tratamento reduziu o número médio de surtos por ano de 6,0 e 3,6 nos grupos de controle para 2,0 no grupo de tratamento</p> <p>Gene-Eden-VIR / Novirin reduziu a duração média dos surtos de 9,8 e 5,8 dias nos grupos de controle para 3,2 dias no grupo de tratamento.</p> <p>O EA relatado.</p> <p>Gene-Eden-VIR / Novirin comparado com aciclovir e valaciclovir em 6 testes: Gene-Eden-VIR / Novirin &gt; maior eficácia.</p> <p>Gene-Eden-VIR / Novirin também : segurança &gt;</p>	<p>O tratamento supressivo ou preventivo à base de ervas Gene-Eden-VIR / Novirin reduziu com segurança a frequência e a duração dos surtos de herpes oral. Gene-Eden-VIR / Novirin é mais eficaz e seguro do que ACV e VACV.</p> <p>Primeiro estudo clínico que mostra que um tratamento natural é melhor do que os medicamentos principais, de uma grande categoria de medicamentos.</p>
-----------------------------	---	-----------------	-------------	---	---

Abdel-Naby Awad et al. 2018)	Para examinar a eficácia combinada de mel e suspensão de aciclovir em comparação com o aciclovir sozinho para o tratamento de HSGS em crianças pequenas.	2 anos	2 a 8 anos N=100	<p>Gpo de estudo: Resolução significativamente mais precoce das lesões orais herpéticas: 3D VS 6D</p> <p>Babando 2D vs 4 Diff a comer: 3D vs 8D</p> <p>Dor diminuída Febre desapareceu em ambos os grupos sem diferença estatisticamente significativa</p>	O uso combinado de mel e aciclovir oral. Pode produzir resultados favoráveis, em relação ao aciclovir isolado em crianças com gengivostomatite herpética primária.
Strand et al. 2012	Para avaliar a segurança da combinação de 5% de aciclovir e 1% Creme de hidrocortisona no tratamento de HLR em adolescentes imunocompetentes.	5D	12 a 17 anos N=134	<p>131 P: recorrência na 3+1 semanas apos última dose. 78P: recorrências não ulcerativas 53: recorrências ulcerativas. 131P: alcançaram a pele normal, sem sinais ou sintomas, na visita de acompanhamento</p> <p>53PC/: lesão herpética ulcerativa (media área max.) 39mm<sup>2</sup>. 5PC/ EAs: 2PC/ recorrências de afta secundaria 1PC/ inflamação no local de aplicação 1PC/: rinite infecciosa 1PC/ asma brônquica</p>	A combinação de Creme de hidrocortisona é bem tolerada no tratamento de HLR em adolescentes.

<p>David W. Kimberlin et al.  -2011</p>	<p>Determinar a eficácia a longo prazo e segurança do aciclovir.</p>	<p>12 meses</p>	<p>Recém nascido  N = 74</p>	<p>2 grupos n = 45 pb SNC n = 29 manifestação cutânea Tendência a neutropenia&gt; para grupo aciclovir.  As pontuações de desenvolvimento mental de Bayley em 12 meses melhoraram para pacientes que receberam aciclovir por períodos mais longos.</p>	<p>Terapia supressiva de aciclovir oral diminui o número de recorrências de lesões cutâneas após a doença neonatal por HSV.</p>
---	--	-----------------	--------------------------------------	--	---

Hopper et al. -2013	Estabelecer eficácia da lidocaína viscosa a 2%, no aumento da ingestão oral. Em crianças com doenças infecciosas dolorosas na boca em comparação com o placebo.	1 hora	6 meses a 8 anos  N = 100	lidocaína mediana : 8,49 ml / kg (intervalo interquartil 4,07, 13,84 ml / kg) Placebo = 9,31 ml / kg (intervalo interquartil 3,06, 15,18 ml / kg) Diferença em medianas de 0,82 mL / kg	A lidocaína viscosa não é superior a um gel de placebo com sabor, para melhorar a ingestão oral em crianças com úlceras bucais infecciosas dolorosas.
Mareri et al. -2013	Testar a hipótese nula, ou seja, não há associação de infeções por herpesvírus com urticária.	1 a 6 anos	1 meses a 15 anos  N = 74	Infeções específicas: em 26P e 9 crianças(casos de controlo)  Infeções únicas por herpes vírus: 24P e 4 casos de controlo  Casos de controlo: 10 HSV-6/ 8VEB/ 4 HSV1	As infeções por herpes vírus estão associadas à urticária aguda recorrente ou aguda.

Tabela 1: Dados relevantes recolhidos a partir dos estudos escolhidos

## 5 Discussão

### 5.1.1 História natural da infecção, apresentação HSV-1

O vírus do herpes simplex é composto de dois tipos o HSV1 e HSV2, que são vírus de DNA da família herpesviridae. Possuem um grau de homologia importante, mas diferem em níveis epidemiológicos e estruturais. Geralmente o HSV1 corresponde à infecção oro-facial e o HSV2 para a infecção na parte inferior do corpo mas quer o HSV1 e HSV2 podem infetar todas as regiões cutâneo-mucosas (1,8).

#### *1.1.1.1. Soroprevalência*

A Soroprevalência aumenta com a idade e estatuto socioeconómico baixo(9). Stoner et al. 2017 referem que, o nível socioeconómico dos doentes pode influenciar a contaminação nos adolescentes. O estudo revela que o risco de infecção aumenta com o tempo e o envelhecimento e em adolescentes com uma taxa de escolarização baixa. O risco relativo do VIH e do HSV-2 são de 2,97 e 2,47, respetivamente e o intervalo de confiança para ambas as infeções é de 95%. 1,62 e 5,45 para o VIH e 1,46 e 4,17 para o HSV-2. Foram observados resultados quase semelhantes nas mulheres jovens que abandonaram a escola, com um risco relativo de 3,25 para o VIH e 2,70 para o HSV-2. O intervalo de confiança permanece em 95% para os dois: 1,67 e 6,32 (VIH) e 1,59 e 4,59 (HSV-2). Quanto mais tempo os jovens frequentam a escola, mais diminui a incidência do HSV-2 e do VIH (7). De acordo com uma estimativa de 2016, a OMS diz que cerca de 67% da população mundial foi infetada pelo HSV1, dos quais 3,7 bilhões de pessoas com menos de 50 anos. A África foi o continente mais afetado e a América aquela com a prevalência mais baixa (10).

### *1.1.1.2. Transmissão*

O vírus só é transmitido entre os humanos e o seu tempo de sobrevivência no exterior é curto (11).

A contaminação com HSV1 ocorre em contacto direto com uma pessoa durante a primeira infeção com a excreção do vírus, durante uma recorrência ou durante uma excreção viral sintomática. É durante as primeiras horas de formação das vesículas que a quantidade excretada é mais importante. São necessários em média 8 dias e no máximo, 20 dias para a duração da excreção durante uma primeira infeção. A infeção genital do HSV1 é favorecida por atos sexuais oro/genitais. A contaminação também pode ser feita através de desporto de contato, sendo rara essa condição. No que diz respeito aos recém-nascidos, podem contaminar-se de três maneiras: in útero, durante o parto ou por contacto direto durante o período pós-natal. O risco de transmissão é muito baixo em mulheres que tiveram herpes genital antes da gravidez. Mas é quando o vírus é contraído pela primeira vez, é no final da gravidez que o risco aumenta (1,8,10,12). A infeção neonatal é causada por HSV2 em cerca de 2/3 dos casos. De acordo com a OMS, estima-se que o herpes neonatal ocorra em cerca de 10 em 100 000 nascimentos, o que a torna uma doença rara, mas grave e um risco permanente de incapacidade neurológica e mortalidade (10,12).

A excreção viral assintomática corresponde à deteção de HSV1 ou HSV2 na ausência de sinais funcionais ou de lesões visíveis pelo paciente ou pelo médico (8).

### *1.1.1.3. A primeira infeção*

A primeira infeção começa com uma infeção das células epiteliais mucosas ou cutâneas, favorecida por alterações no revestimento epitelial, também designada de gengivoestomatite, que corresponde à forma clínica em crianças (11). A replicação viral resulta em uma lise das células epiteliais e infeção das células nervosas sensoriais que inativa o território da pele. No entanto, os sintomas clínicos são menos graves num episódio inicial não primário do que numa infeção primária. A infeção primária provoca uma reação imunitária, mas o vírus não é erradicado e permanece para toda a vida. Esta infeção latente pode evoluir periodicamente para uma reativação. Os sintomas da recorrência são menos

importantes que os da infecção primária. A frequência da recorrência diminui com a idade. Embora ambos os vírus sejam capazes de infetar ambos os locais, o HSV1 parece mais adequado para a infecção e reativação no território oro-facial e o HSV2 para a infecção e reativação genital (12). Esta infecção primária é geralmente assintomática (13). Só em 10 a 15% dos indivíduos apresenta manifestações clínicas: uma gengiva-estomatite com apresentação de vesículas múltiplas na mucosa bucal e nos lábios (14). Mas também pode manifestar-se com angina, lesões ulceradas vesiculo-postuladas e febre e dificuldade em comer (11).

#### *1.1.1.4. Herpes recorrente*

Geralmente, o herpes recorrente pode aparecer em qualquer lugar, mas a reincidência ocorre no mesmo local, que corresponde à sede da infecção herpética primária. A frequência de recorrências diminui com a idade (1). Em geral, o herpes oro-facial recorrente situa-se na parte exterior do lábio, ou de forma menos comum ao nível do mento, da bochecha e vestibulo nas asas do nariz, podendo apresentar-se de forma atípica, como em glossite, genivostomatite difusa ou ainda ulceração oral única. Os fatores suscetíveis de desencadear a recorrência são múltiplos: stress, lesões tecidulares oro-faciais, febre, exposição aos raios ultravioletas, menstruação e fadiga. Embora a recorrência herpética possa ser invisível, a excreção de vírus é real (11).

#### *1.1.1.5. Gengivostomatite herpética aguda*

O vírus pode multiplicar-se rapidamente em caso de forte potencial de virulência e dar uma infecção clinicamente visível como a gengivostomatite aguda (15). Podem observar-se sinais de algia, de sensação de desconforto ou de bloqueio sentida no momento da alimentação, bem como da hipersialorreia que precede um período de incubação de 3/6 dias. Uma febre de cerca de 39°C e um estado de mal-estar geral acompanham o aparecimento da doença. A nível intra-oral observam-se na mucosa oral sinais de erosão relacionadas com um local

vermelho liso com erosão policíclica e frequentemente recoberta por uma parte esbranquiçada e ainda uma inflamação da gengiva com hemorragia. Nos lábios e no mento podem igualmente aparecer vesículas. Observa-se igualmente um mau hálito e dificuldades em alimentar-se. Poder acompanhar-se de adenopatias cervicais sensíveis, e podem também aparecer gengivas inflamadas com hemorragia. Em geral, a evolução é favorável entre 10 e 15 dias (1).

### 5.1.2 Métodos de diagnóstico

#### *1.1.1.6. Direto:*

-A técnica de amostragem, que consiste em recolher o líquido das vesículas e colocá-los em um esfregaço. As amostras devem chegar ao laboratório entre 2 e 4 horas idealmente (8).

-A cultura viral: Ela mostra o caráter infeccioso e o tipo do vírus, mas requer um laboratório equipado para isso. É reconhecido como o método de referência (8).

- Por pesquisa de antígenos:

Pode ser feito de duas maneiras (8):

	Vantagens	Desvantagens
Imunofluorescência	Tipagem de HSV Simples Rápido	Necessidade de um profissional para a interpretação dos resultados
ELISA	Leitura automática das densidades ópticas Rápido	Ausência de controlo da qualidade das colheitas Falsos positivos

Tabela 1: Modelos de pesquisa de antígenos

- Citodiagnóstico de Tzanck, por coloração de Wright

Consiste na coloração de células redondas com inclusões nucleares e citoplasmáticas. Esta técnica não diferencia infecções por zona de varicela e HSV, além de ser simples, rápida e barata (8,11).

- Pela PCR

A detecção do genoma viral, as condições de transporte e armazenamento têm menor impacto nos resultados. A amostra pode ser congelada a - 20 ° C mas existe a possibilidade de haver falsos positivos e falsos negativos (8).

#### *1.1.1.7.Indireto*

Corresponde à sorologia, mas em face de uma lesão a sorologia não tem importância para o diagnóstico. As sorologias não específicas do tipo de vírus correspondem aos kits encontrados na maioria dos laboratórios, no entanto o seu lugar ainda precisa ser avaliado (8).

#### *1.1.1.8.Diagnóstico diferencial*

Diagnóstico diferencial pode ser feito com:

Síndrome de Stevens-Johnson, aftose, estomatite, candidíase ou infecção por vírus Coxsackie. Durante esta primeira infecção pode associar-se uma obstrução nasal das vesículas perinasais e adenopatias cervicais e ainda angina herpética, ou rinite aguda (1).

#### *1.1.1.9. Herpes associada a outras doenças*

A infecção por herpes pode ser um fator etiológico para outras doenças.

Um estudo aleatório avaliou a relação entre herpes e febre de origem desconhecida na China. A maioria das crianças, 151 para 186 pacientes no total, tem uma ligação entre HSV e FOI, porque o DNA de HSV é detetado em 33,9% dos pacientes com uma febre de origem desconhecida. A infecção pelo HSV também era comum. Além disso, a maioria dos pacientes infectados com HSV apresenta apenas febre. Esta relação entre HSV e FOI tem sido observada, mas normalmente em crianças (16), o que pode sugerir que o herpes é um factor etiológico da FOI.

O herpesvirus também pode estar associado a outras doenças, como sugere o estudo de Mareri et al.2013. Com efeito, a relação entre a urticária aguda é revelada em doentes com idades compreendidas entre 1 e 15 anos. Ainda graças à deteção do DNA do HSV por PCR, um estudo demonstrou que o DNA de HSV estava presente em 65% dos pacientes com urticária e em 11% dos pacientes sem urticária, sugerindo que as infeções por herpes vírus estão associadas com urticária aguda ou recorrente (17). A sua demonstração no entanto, nem sempre é fácil.

O estudo de Li et al. 2019, estabeleceu uma relação entre o vírus do herpes e o sarampo. Foram detetados IgM e IgG em 37 e 27, respetivamente, dos 40 casos de sarampo. Paralelamente, foram detetados 7 casos de IgM e 34 casos de IgG. Um aumento de IgG HSV-1 é observado em pacientes com coinfeção com sarampo ou sarampo HSV1, que não estava presente no grupo saudável. Mas o número de títulos IgG HSV-1 manteve-se praticamente igual, entre as pessoas atingidas por MeV e MeV-HSV-1. Foram observados 40 ácidos nucleicos de MeV e 39 ácidos nucleicos durante uma colheita da orofaringe. O HSV-1 não afeta a excreção de MeV em esfregaços da garganta; mas pode ser que a infeção por MeV possa afetar a infeção e, ou reativação do HSV-1.

A alta prevalência do HSV-1 na população e sua latência, pode subestimar o número de casos de coinfeção (18). O mesmo foi observado no caso clínico de Boguniewicz et al.2013, onde o HSV foi detetado por meio de um teste de PCR, em uma criança de 3 anos com dermatite atópica com uma erupção eczematosa. A contaminação com HSV é

frequentemente impercetível em caso de dermatite atópica. Mas acima de tudo, o aspeto rompido das lesões do paciente, mesmo sem bolhas, deve fazer suspeitar do HSV (19).

### 5.1.3 Tratamentos

O aciclovir é o antiviral oral, frequentemente utilizado, com uma dosagem de 200 mg de aciclovir quatro vezes por dia, em intervalos de aproximadamente seis horas e de 400 mg de aciclovir para os pacientes imunocomprometidos, ou administração intravenosa.

A posologia é a mesma para crianças imunocomprometidos de 2 ou mais anos. Antes dos 2 anos deve receber metade da dose de adulto. A administração do aciclovir para o herpes neonatal é por administração intravenosa (20).

Esse tratamento deve ser acompanhado, se necessário, de medidas de rehidratação (8).

Para o herpes recorrente:

Tratamento sistêmico: Aciclovir 400 mg x 2 por dia

Outras medidas: informar sobre a história natural da infeção por HSV; avaliar os fatores desencadeantes ou circunstâncias; fornecer suporte psicológico; e por fim controlar a dor se necessário (8).

Embora os antivirais sejam amplamente utilizados, a sua eficácia continua a ser testada, Block et al.2011, que estudam a segurança e a farmacocinética de uma dose única de 1500 mg de famciclovir em pacientes de 12 a 18 anos com herpes labial recorrente. Doze em 53 pacientes tiveram efeitos adversos qualificados como leves ou moderados, 3 pacientes com tonturas e 2 dores de cabeça. Os chamados efeitos adversos moderados não estavam relacionados com o medicamento, ao contrário dos efeitos adversos ligeiros como cefaleias, polaquíúria, diarreia e tonturas. Uma dose única de 1500 mg de famciclovir parece ser bem tolerada e moderadamente eficaz em adolescentes 24 horas após o início das lesões recorrentes.

A segurança e a farmacocinética parecem ser semelhantes às de adultos e crianças de 6 a 12 anos de idade. Os resultados sugerem que a farmacocinética do famciclovir em adultos e adolescentes é linear na dose, até uma dose de famciclovir de 1500 mg.

Mas seriam necessários mais estudos com um grupo de controle para eficácia e tempo de cura (21).

O estudo de Smith e al. 2017 destaca a segurança do aciclovir intravenoso em bebês de 9 meses.

Observaram-se 38 efeitos adversos em 66% dos pacientes. A proporção de lactentes com efeitos indesejáveis era mais elevada nos lactentes com uma idade pós-natal inferior a 14 dias e com uma idade gestacional compreendida entre 23 e 29 semanas. Um efeito adverso estava relacionado com o medicamento em estudo. Além disso, 4 efeitos adversos graves foram observados em 4 pacientes, incluindo 2 que causaram mortes infantis.

Houve uma morte devido a hiperglicemia não-cetônica e um a septicemia. Os efeitos adversos graves foram superiores em pacientes de 35 a 41 semanas de gestação. Em geral o aciclovir é bem tolerado.

As exposições simuladas ao aciclovir em bebês são semelhantes às exposições observadas em adultos (22).

Strand et al. 2012 que realizaram um estudo para avaliar a inocuidade da associação de aciclovir a 5% e de hidrocortisona creme a 1% no tratamento do herpes labial recorrente em adolescentes imunocompetentes.

131 dos 134 pacientes tiveram recorrência após a última dose durante a visita pós-tratamento. 40,5% com úlceras repetidas e 59,6% não ulcerosas. Durante a visita de acompanhamento, 131 pacientes recuperaram a pele normal e 53 pacientes apresentaram uma lesão ulcerosa herpética de 39 mm (superfície média total lesão).

Também foi observada, um paciente com rinite infecciosa, um paciente com inflamação no local da aplicação, e um último com asma brônquica. Apesar disso, os acontecimentos adversos foram todos classificados como ligeiros ou moderados. O estudo concluiu que as adolescentes toleravam bem esta associação entre aciclovir e creme hidrocortisona (23).

De forma geral os antivirais são eficazes e bem tolerados mas existem alternativas terapêuticas.

#### 5.1.4 Alternativa terapêutica

A vacina é uma das alternativas aos tratamentos antivirais contra o herpes. Como apresentado no estudo de HSV-040 Study Grupo 2013, que experimentou a vacina em uma população de 10 a 17 anos, a percentagem de reações adversas graves foi praticamente igual entre o grupo HSV e a solução salina, ou entre os grupos HSV e o grupo de controlo. A incidência de sintomas locais observados foi superior no grupo HSV. A vacina contra HSV teve um perfil de segurança aceitável e foi bem tolerada e imunogénica quando administrada a meninas de 10 a 17 anos, independentemente da idade ou condição de HIV e antes da vacinação contra HSV(24). Polanski et al.2018 realizaram um estudo para testar a ação do Gee-Eden-VIR/Eorvin, plantas medicinais no herpes oral. O tratamento reduziu o número médio de surtos por ano de 6,0 ate 3,6 nos grupos de controle e ate 2,0 no grupo de tratamento. A duração média dos surtos foi reduzida de 9,8 ate 5,8 dias nos grupos de controle e ate 3,2 dias no grupo de tratamento. Além disso, o número de efeitos indesejáveis observado é nulo. Gene-Eden-VIR/ Novirin tem uma maior eficiência e segurança em comparação com o valaciclovir (25). Outros meios mais originais são também estudados como a associação de mel e aciclovir. Um estudo randomizado foi conduzido por Abdel-Naby Awad et al. 2018 para demonstrar a eficácia desta associação em 100 pacientes com idade entre dois e oito anos. No grupo de estudo, observou-se um desaparecimento das lesões orais herpéticas em 3 dias, ao contrário do que se verificou com o grupo de controlo em 6 dias. No grupo de estudo foram observados uma diminuição da dor, menor necessidade de analgésicos e uma melhor capacidade para comer e beber. Outros resultados significativos surgiram no grupo de estudo, como a produção de saliva, que durou 2 dias contra 4 e a dificuldade em comer, 3 dias contra 8. No entanto o estado febril desapareceu quase ao mesmo tempo para os dois grupos. Estes resultados demonstram a eficácia da associação mel e aciclovir em crianças com gengivostomatite herpética primitiva (26). A

lidocaína tópica também pode ser uma alternativa para crianças com úlceras orais, infecciosa e dolorosa. Hopper et al.2013 quiseram testar a sua eficácia através de um ensaio aleatório controlado por placebo que compara a lidocaína viscosa com um placebo. Observaram-se semelhanças, nomeadamente no que se refere à toma oral ao fim de uma hora. Com efeito, as medianas da lidocaína e do placebo são praticamente semelhantes, respectivamente, a 8,49 ml/kg e a 9,31 ml/kg. Não foram detetados efeitos adversos em nenhum dos dois grupos e observou-se também uma semelhança entre os resultados secundários a curto prazo. Concluíram que a lidocaína não é mais eficaz do que o gel placebo para ingestão oral em crianças com úlceras orais infecciosas dolorosas (27)

#### 5.1.5 As formas graves

As complicações da gengivoestomatite herpética podem ser: desidratação, herpes labial, panarício herpético, ceratite herpética, eczema Herpético e encefalite por HSV. A encefalite por herpes simplex é uma complicação perigosa da infeção por HSV e o seu diagnóstico nem sempre é evidente. No entanto, é importante detetá-la rapidamente devido à elevada incidência de morbi-mortalidade causada por esta doença, aspectos que foram observados no caso clínico de Doare et al.2014 (28).

Após uma primeira fase de tratamento, o HSV não foi detetado no líquido cefalorraquidiano durante o último teste PCR, mas a condição do paciente não melhorou totalmente, pois foram descobertos auto-anticorpos contra um recetor de neurotransmissor. O paciente ficou, portanto, com graves danos e necessita de cuidados diários e de alimentação por sonda. Para os recém-nascidos em estado febril com uma eventual septicemia deve-se considerar uma HSE neonatal. Isto deve conduzir à administração do aciclovir.

A taxa LCR deve ser considerada e efectuada uma nova PL em caso de dúvida sobre o resultado inicial. O balanço de diagnóstico, que inclui a avaliação dos resultados clínicos, microbiológicos, radiológicos e neurofisiológicos deve ser determinado quando o tratamento com aciclovir de alta dose é iniciado. Em caso de dúvida continuar o tratamento de 21 dias com aciclovir por via intravenosa. A profilaxia

a longo prazo melhora o prognóstico e reduz a taxa de reincidência da HSE, bem como as lesões cutâneas nos recém-nascidos. Para crianças mais crescidas, o HSE pode ser devido a imunodeficiência isolada. Os especialistas em doenças pediátricas infecciosas devem ser consultados se as crianças apresentarem uma possível imunodeficiência subjacente (28).

As outras complicações são:

-O herpes neonatal é raro, mas grave.

-Em pessoas imunodeprimidas lesões cutâneas-mucosas são extensas, necróticas, persistentes. Uma complicação pode levar a uma propagação visceral (1).

Em certos casos de complicação, o aciclovir continua a ser uma solução terapêutica, David W. Kimberlin et al.2011 realizaram um estudo sobre a eficácia do aciclovir nos seus pacientes. 45 dos 74 totais recém-nascidos tinham um problema no SNC e 29 uma doença da pele, dos olhos e da boca. Os pacientes com SNC afetado colocado no grupo para a remoção do aciclovir tiveram resultados de desenvolvimento mental de Bailey superior do que os do grupo placebo em 12 meses. Também foi observada uma tendência para mais neutropenia no grupo aciclovir. A eficácia do aciclovir foi demonstrada para os lactentes que sobrevivem a uma doença neonatal do SNC por HSV, quando seguem um tratamento supressivo com aciclovir oral durante 6 meses (29).

#### 5.1.6 Utilização de HSV para fins terapêuticos

Dois estudos avaliaram a utilização de HSV para fins terapêuticos: O grande conhecimento do herpes no homem permitiu a sua exploração para fins terapêuticos. Em doentes pediátricos com cancro, foram efetuados estudos para determinar a taxa de segurança aquando da administração de um vírus oncolítico para fins terapêuticos em doentes com cancro. Isto é o que fizeram Streby et al.2017 ao administrar 1 dose de HSV1716 a 8 pacientes e 2 doses a um paciente. Observou-se que nenhum paciente teve uma resposta objetiva ao HSV1716. Não foi observada qualquer toxicidade limitativa da dose. No 28º dia, seis dos oito doentes seronegativos HSV-1 tiveram seroconversão. Seis em cada nove pacientes tinham

genomas HSV-1 detetáveis pela PCR no sangue periférico aparecendo no quarto dia de acordo com a replicação do novo vírus. E dois pacientes tiveram reações inflamatórias. Estes factos demonstram a segurança intratumoral HSV1716 em crianças e jovens com cancro agressivo em estágio avançado (30).

Para aprofundar a segurança durante a administração sistémica de Sephevir (HSV1716) outro estudo foi realizado por Streby et al.2019, em 9 pacientes de 11 a 30 anos que foram incorporados neste estudo. Uma dose foi administrada em 7 pacientes e várias doses aos outros dois pacientes. Tal como no estudo anterior, não houve toxicidade limitativa da dose. Cinco doentes seronegativos do HSV-1 foram submetidos a seroconversão ao 28º dia. Quatro dos nove pacientes tinham genomas de HSV-1 detetáveis no sangue periférico aparecendo ao 4º dia de acordo com a replicação do novo vírus e dois pacientes tinham uma doença estável em resposta ao Seprehvir. Estes dados confirmaram o estudo realizado em 2017. O Seprehvir intravenoso é bem tolerado sem excreção viral em crianças e jovens adultos com cancro em fase avançada (6)

## **6 Conclusão**

O herpes é uma doença mundial que tem uma prevalência alta, mas importante na população com nível económico baixo. Muitas vezes é uma infeção benigna que pode revelar-se sob diferentes manifestações na criança. A literatura explica bem o seu modo de funcionamento e os diferentes tipos de tratamento, nomeadamente com os antivirais como o aciclovir, que mostraram de forma geral a sua eficácia curativa e preventiva, para as crianças imunodeprimidas. A sua dosagem é a mesma que no adulto e nas crianças com mais de 2 anos. Outros tratamentos com resultados promissores são estudados como a vacina. Mas nem sempre é fácil detetá-lo, especialmente quando relacionado com outras doenças. Cabe, portanto, aos pais e aos profissionais manterem-se vigilantes sobre as manifestações visíveis na criança. Em caso de dúvida, recomenda-se a cultura viral ou o teste PCR, dado o seu carácter benigno, embora algumas complicações permaneçam mortais nos recém-nascidos. Atualmente e para o futuro graças aos avanços científicos, a

infecção por herpes não parece perigosa para as crianças. Os vírus herpes simplex de terapia oncolítica possuem muitos atributos biológicos e funcionais que apoiam o seu uso em ensaios clínicos com tumores sólidos.

## 7 Bibliografia

1. Auteurs et membres du Collège des enseignants en dermatologie de France. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 oct 2012;139(11, Supplement):A3.
2. Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Infection. *Clin Microbiol Rev*. janv 2004;17(1):1-13.
3. Muller WJ, Zheng X. Laboratory Diagnosis of Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 mai 2019 [cité 29 mars 2021];57(5). Disponible sur: <https://jcm.asm.org/content/57/5/e01460-18>
4. Giraldo D, Wilcox DR, Longnecker R. The Type I Interferon Response and Age-Dependent Susceptibility to Herpes Simplex Virus Infection. *DNA Cell Biol*. mai 2017;36(5):329-34.
5. Whitley RJ. The use of antiviral drugs during the neonatal period. *Clin Perinatol*. mars 2012;39(1):69-81.
6. Streby KA, Currier MA, Triplet M, Ott K, Dishman DJ, Vaughan MR, et al. First-in-Human Intravenous Sereprevir in Young Cancer Patients: A Phase 1 Clinical Trial. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 6 nov 2019;27(11):1930-8.
7. Stoner MCD, Pettifor A, Edwards JK, Aiello AE, Halpern CT, Julien A, et al. The effect of school attendance and school dropout on incident HIV and HSV-2 among young women in rural South Africa enrolled in HPTN 068. *AIDS Lond Engl*. 24 sept 2017;31(15):2127-34.
8. Prise en charge de l'herpes cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent. *Arch Pédiatrie*. juill 2002;9(7):744-54.
9. Page d'accueil - CHU de Rouen [Internet]. HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV); [citado 9 nov 2021]. Disponible em: <http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/HERPES.pdf>.
10. WHO | World Health Organization [Internet]. Herpes simplex virus; 1 maio 2020 [citado 9 nov 2021]. Disponible em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus?fbclid=IwAR1MCPHV9wdlo52zB-9WOGFK\\_q31LVM7DVUfjhKzTz4upKbtuYSNRFq2Jcw#hsv1](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus?fbclid=IwAR1MCPHV9wdlo52zB-9WOGFK_q31LVM7DVUfjhKzTz4upKbtuYSNRFq2Jcw#hsv1).
11. Eurofins Biomnis | Biologie médicale spécialisée | Eurofins Biomnis [Internet]. HERPES SIMPLEX; [citado 9 nov 2021]. Disponible em: [https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HERPES\\_SIMPLEX.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HERPES_SIMPLEX.pdf).

12. Haute Autorité de Santé [Internet]. Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues); 7 nov 2001 [citado 9 nov 2021]. Disponível em: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272087/fr/prise-en-charge-de-l-herpes-cutaneo-muqueux-chez-le-sujet-immunocompetent-manifestations-oculaires-exclues](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272087/fr/prise-en-charge-de-l-herpes-cutaneo-muqueux-chez-le-sujet-immunocompetent-manifestations-oculaires-exclues).
13. UNF3S - CAMPUS NUMERIQUES [Internet]. Cours; [citado 9 nov 2021]. Disponível em: [http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/eruptions\\_febriles/site/html/3\\_9.html](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/eruptions_febriles/site/html/3_9.html).
14. SITE DE MICROBIOLOGIE MEDICALE [Internet]. LES VIRUS DU GROUPE HERPESVIRIDÆ; [citado 9 nov 2021]. Disponível em: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/herpes.html>.
15. Odonte.fr – Association régie par la loi de 1901 [Internet]. odontologie générale – Odonte.fr; 26 jul 2019 [citado 8 nov 2021]. Disponível em: <https://odonte.com/index.php/category/articles-documents/odontologie-generale/>.
16. Zhou W, Tan X, Li Y, Tan W. Human herpes viruses are associated with classic fever of unknown origin (FUO) in Beijing patients. *PloS One*. 2014;9(7):e101619.
17. Mareri A, Adler SP, Nigro G. Herpesvirus-associated acute urticaria: an age matched case-control study. *PloS One*. 2013;8(12):e85378.
18. Li C, Li Y, Yang Y, Wang J, Zhu C, Tang S, et al. The Detection and Characterization of Herpes Simplex Virus Type 1 in Confirmed Measles Cases. *Sci Rep*. 4 sept 2019;9(1):12785.
19. Boguniewicz M, Leung DYM. The ABC's of managing patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1 août 2013;132(2):511-512.e5.
20. Extranet.Infarmed [Internet]. Infomed; [citado 9 nov 2021]. Disponível em: [https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med\\_guid=bf992090c53d11e7ade8d4a548f4eec7](https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=bf992090c53d11e7ade8d4a548f4eec7).
21. Block SL, Yogev R, Waldmeier F, Hamed K. Safety and pharmacokinetics of a single 1500-mg dose of famciclovir in adolescents with recurrent herpes labialis. *Pediatr Infect Dis J*. juin 2011;30(6):525-8.
22. Smith PB, Benjamin D, Anand R, Martz K. An Open Label Study to Describe the Pharmacokinetics of Acyclovir in Premature Infants [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development (US); 2017 [cité 19 févr 2021]. (Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) Clinical Reports). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556632/>
23. Strand A, Böttiger D, Geve LN, Wheeler W. Safety and tolerability of combination acyclovir 5% and hydrocortisone 1% cream in adolescents with recurrent herpes simplex

labialis. *Pediatr Dermatol.* févr 2012;29(1):105-10.

24. HSV-040 Study Group, Abu-Elyazeed RR, Heineman T, Dubin G, Fourneau M, Leroux-Roels I, et al. Safety and immunogenicity of a glycoprotein D genital herpes vaccine in healthy girls 10-17 years of age: results from a randomised, controlled, double-blind trial. *Vaccine.* 9 déc 2013;31(51):6136-43.

25. Polansky H, Javaherian A, Itzkovitz E. Clinical Trial of Herbal Treatment Gene-Eden-VIR/Novirin in Oral Herpes. *J Evid-Based Integr Med.* déc 2018;23:2515690X18806269.

26. Abdel-Naby Awad OG, Hamad A-MH. Honey can help in herpes simplex gingivostomatitis in children: Prospective randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Am J Otolaryngol.* déc 2018;39(6):759-63.

27. Hopper SM, McCarthy M, Tancharoen C, Lee KJ, Davidson A, Babl FE. Topical lidocaine to improve oral intake in children with painful infectious mouth ulcers: a blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med.* mars 2014;63(3):292-9.

28. Doare KL, Menson E, Patel D, Lim M, Lyall H, Herberg J. Fifteen minute consultation: Managing neonatal and childhood herpes encephalitis. *Arch Dis Child - Educ Pract.* 1 avr 2015;100(2):58-63.

29. Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med.* 6 oct 2011;365(14):1284-92.

30. Streby KA, Geller JI, Currier MA, Warren PS, Racadio JM, Towbin AJ, et al. Intratumoral Injection of HSV1716, an Oncolytic Herpes Virus, Is Safe and Shows Evidence of Immune Response and Viral Replication in Young Cancer Patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 juill 2017;23(14):3566-74.