

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GISELLE STOCO

GENGIVOESTOMATITE HERPÉTICA AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CURITIBA

2013

GISELLE STOCO

GENGIVOESTOMATITE HERPÉTICA AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho apresentado como requisito parcial à obtenção do grau de Especialista em Odontopediatria, no Departamento de Estomatologia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Professor orientador: Dr. Fabian Calixto Fraiz

CURITIBA

2013

## DEDICATÓRIA:

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, meu criador, minha vida!

Dedico também a minha grande amada prima Caroliny, minha “irmã do coração”, que sempre está do meu lado a cada etapa de minha vida.

Quero dedicar aos meus professores que estão me fazendo ser uma profissional mais competente e completa, eles fazem isso com muito amor, apoio e profissionalismo.

Dedico também ao meu grande amigo Felipe Babo Alves (*in memorian*), que foi o cara que me ensinou a fazer o primeiro isolamento absoluto, fica com Deus meu querido irmão!

## **AGRADECIMENTOS:**

Agradeço primeiramente a Deus minha presença divina, a Mestre Saint Germain, meu anjo da guarda que me protege todos os dias de minha vida.

Agradeço aos meus pais por terem me dado á vida, fazerem de mim essa grande pessoa, de caráter e empenho.

Agradeço por ter o melhor homem do mundo, que me faz a mulher mais apaixonada e feliz, Anderson te amo muito, você é tudo pra mim paixão!!!

Agradeço por ter pessoas das quais não saberia viver, minhas amigas, minhas primas, meus irmãos, todos são muito especiais pra mim.

Agradeço por ter o animalzinho mais lindo e encantador: o Gordo. A mamãe te ama meu "filho".

Agradeço por ter de tudo, tudo o que preciso, por ter um trabalho digno, uma vida de princesa e pessoas que me valorizam de verdade!

Agradeço por tudo que me é concedido! Obrigada, obrigada e obrigada!

*O verbo no infinito*

*"Ser criado, gerar-se, transformar  
O amor em carne e a carne em amor; nascer  
Respirar, e chorar, e adormecer  
E se nutrir para poder chorar*

*Para poder nutrir-se; e despertar  
um dia à luz e ver, ao mundo e ouvir  
E começar a amar e então sorrir  
E então sorrir para poder chorar.*

*E crescer, e saber, e ser, e haver  
E perder, e sofrer, e ter horror  
De ser e amar, e se sentir maldito*

*E esquecer de tudo ao vir um novo amor  
E viver esse amor até morrer  
E ir conjugar o verbo no infinito"...*

*Vinicius de Moraes*

## RESUMO

A Gengivoestomatite Herpética Aguda é uma doença infecto-contagiosa causada pelo vírus herpes simples. Incide-se, na sua maioria, em crianças de 1 a 5 anos de idade e tem como principal característica clínica a inflamação gengival e dos lábios, com formação de inúmeras vesículas, que provocam ardor sobre a zona inflamada. As manifestações clínicas regredem espontaneamente entre dez e quatorze dias. O odontopediatra deve conhecer seus sintomas, manifestações clínicas, diagnóstico diferencial, complicações, tratamento e possíveis orientações. O presente estudo busca, através de uma revisão bibliográfica, discutir os avanços no diagnóstico e no tratamento dessa patologia dando embasamento científico e suporte teórico ao profissional de odontologia para a adoção de estratégias clínicas adequadas.

Palavras-chave: Estomatite Herpética; Herpes Simples; Criança.

## **ABSTRACT**

Acute Herpetic gingivostomatitis is an infectious disease caused by herpes simplex viruses. -It focuses mostly on children 1-5 years old and its main clinical feature gingival inflammation and lips, with formation of numerous vesicles, causing burning on the inflamed area. Clinical manifestations regress spontaneously between ten and fourteen days. The dentist should be aware of their symptoms, clinical manifestations, differential diagnosis, complications, treatment and possible orientations. This study seeks, through a literature review, discuss the advances in the diagnosis and treatment of this pathology by giving scientific basis and theoretical support to the dental professional to the adoption of appropriate clinical strategies.

Keywords: Stomatitis, Herpetic; Herpes Simplex; Child

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>09</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>11</b>
2.1 ASPECTOS HISTOLÓGICOS DO HERPES VÍRUS.....	11
2.2 ALGUNS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	11
2.3 PERÍODO DE LATÊNCIA E REATIVAÇÃO DO VÍRUS .....	12
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	13
2.5 TRATAMENTO .....	18
<b>3 DISCUSSÃO .....</b>	<b>23</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>26</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>27</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O vírus do herpes simples, mais conhecido como (HSV) é um patógeno humano comum, proveniente de um DNA vírus da família do herpes vírus humano (HHV), conhecido cientificamente como *Herpetoviridae* (NEVILLE ET AL, 2004; GANDARA ET AL, 2002), existem em duas formas, HSV-1 (HHV-1) e HSV-2 (HHV-2). As duas formas do HSV apresentam estruturas quase que comumente iguais, entretanto diferentes quanto a antigenicidade (CHANDRASEKAR, 1999).

A maior parte das infecções bucais, peribucais, faciais e oculares é resultante de uma possível contaminação pelo HSV-1, enquanto que o HSV-2 está mais relacionado às infecções cutâneas e genitais (CHIARELLI et al, 2008) e sua origem e incidência está na dependência da maturidade e da atividade sexual do indivíduo (BLONDEAU E EMBIL, 1990).

Segundo Regesi et al (2000), na infecção causada pelo vírus do herpes simples do tipo 1 existem dois tipos de manifestações habituais, sendo, a gengivoestomatite herpética, que se caracteriza por uma inflamação da gengiva e lábios, com formação de inúmeras vesículas, que provocam ardor sobre a zona inflamada e ocorre após o primeiro contato; e a infecção cutânea herpética, que consiste na formação de uma placa elevada e avermelhada na derme, sobretudo em volta da região oral, no tronco ou nos dedos das mãos, que se reveste de vesículas que originam um certo ardor, acompanhada pela tumefação dos gânglios linfáticos próximos da zona afetada

A gengivoestomatite herpética aguda primária (GEHA) é uma doença infecto-contagiosa (CHIARELLI et al, 2008) e ocorre mais comumente à partir da infecção herpética primária sintomática, sendo na maioria das vezes relacionada à infecção pelo vírus do herpes do tipo 1 (NEVILLE et al, 2004; CASTRO, 2000; AMIR, 2001). É observada mais freqüentemente em crianças com idade entre um a cinco anos (AMIR et al, 1997), e também tem sido observada em adolescentes e adultos jovens (NEVILLE et al, 2004; CASTRO, 2000; AMIR, 2001; LAWALL et al, 2005). A GEHA é geralmente benigna e auto imune (CHEN et al, 2012).

Segundo Meister et al (1982) a maior ocorrência em crianças pode ser entendida a partir da distribuição do vírus e devido à exposição precoce. As infecções primárias ocorrem geralmente a partir do contato mucocutâneo direto com as secreções infectadas pelo HSV, como saliva (AMIR et al, 1997), geralmente transmitida pelo beijo (FRAIZ et al, 1996; CASTRO, 2000; LOPES et al, 2000), gotículas transportadas pelo ar ou através do compartilhamento de talheres, copos e/ou instrumentos odontológicos (MEISTER et al, 1982; MERCHANT et al, 1983; PINTO et al, 1994; DUTRA et al, 1995).

Chiarelli et al (2008) afirmam que é de suma importância o conhecimento da doença por parte do cirurgião-dentista, em decorrência do alto potencial de contaminação, morbidade e baixa imunidade no estado geral em pacientes imunocomprometidos ou imunologicamente imaturos.

E ainda, é de fundamental importância que os profissionais da odontologia, utilizem diariamente os equipamentos de proteção individuais ou epi's, pois esses profissionais poderão estar expostos diretamente ao contato com o vírus do herpes e, principalmente, com as manifestações subclínicas que poderão não ser detectados (LAWALL et al, 2005).

As facilidades de contágio através da morbidade que provoca nos pacientes acometidos até mesmo por doenças com interferências imunológicas, justifica a busca do aprimoramento das bases científicas, em relação a esta patologia e suas manifestações.

Assim, o objetivo do presente estudo é abordar sobre o vírus herpes tipo 1 e a gengivoestomatite herpética aguda, bem como seus sintomas, manifestações clínicas, diagnóstico diferencial, complicações, tratamento e possíveis orientações.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 ASPECTOS HISTOLÓGICOS

Na questão histológica, as lesões apresentam células epidermais em estágio de degeneração, com fluído contendo uma rede de fibrina, células epiteliais, células gigantes multinucleadas sendo originadas de uma divisão celular de epiderme e leucócitos. Esta pode apresentar também um infiltrado de leucócitos mononucleados e uma intensa aglomeração de macrófagos após a ruptura das vesículas ou vulgarmente bolhas (DUTRA et al, 1995).

Segundo Shafer et al (1987), outras células poderão apresentar algumas inclusões nucleares conhecidas como corpos de Lipschütz, sendo estas estruturas eosinofílicas, ovóides, homogêneas, no interior do núcleo que tendem a deslocar o nucléolo e a cromatina nuclear para a periferia. Esse deslocamento da cromatina produz um halo periinclusão. O tecido conjuntivo subjacente apresenta-se infiltrado por células inflamatórias.

Segundo Neville et al (2004), podem ocorrer fusão das células adjacentes formando algumas células no seu epitélio, sendo estas infectadas e multinucleadas. Ocorre edema intracelular, que leva à formação de vesícula intra-epitelial. Após a penetração do vírus nas células epiteliais do indivíduo, ocorre replicação do vírus. A replicação viral formada neste caso, normalmente entrará em contato com as terminações nervosas sensitivas, onde serão transportadas ao glânglio nervoso correspondente, sendo o glânglio trigeminal o local mais comum nos casos de herpes labial oral (CHANDRASEKAR, 1999).

### 2.2 ALGUNS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Com relação a faixa etária em que a GEHA ocorre, alguns autores afirmam que a doença é observada mais freqüentemente em crianças com idade variando entre um a cinco anos, e também tem sido observada em adolescentes e adultos jovens (NEVILLE et al, 2004; CASTRO, 2000; AMIR, 2001; LAWALL et al, 2005).

Chiarelli et al (2008) afirmam que a GEHA se apresenta normalmente entre as crianças menores de anos de idade. Os autores Grande (1989); Pinto et al (1994); Diaz (1995); Boraks (1996); Fraiz et al (1996); Castro (2000) e Glick (2002), concordam com essa afirmação, e ainda complementam que o vírus tem predileção para o gênero feminino e pela raça branca três vezes mais que em negros

Outros autores afirmam que raramente a GEHA apresenta incidência em adultos acima dos quarenta anos (MEISTER et al, 1982) e em bebês, antes dos doze meses de vida, provavelmente devido aos anticorpos circulantes oriundos da mãe através de transmissão vertical (GRANDE, 1989; WALKER et al, 1990; PINTO et al, 1994; CASTRO, 2000; DIAZ, 1995; BORAKS, 1996; FRAIZ et al, 1996; NEVILLE et al, 2004; SHAFER et al, 1987; KING et al, 1992). Ou ainda com adolescente de doze anos de idade (MERCHANT et al, 1983; PINTO et al, 1994; DUTRA et al, 1995).

### 2.3 PERÍODO DE LATÊNCIA E REATIVAÇÃO DO VÍRUS

Segundo alguns autores, a gengivoestomatite herpética aguda, tem um período de incubação viral médio de aproximadamente sete dias, podendo variar de um a vinte e seis dias (DUTRA et al, 1995; FRAIZ et al, 1996; CASTRO, 2000; LOPES et al, 2000).

Após o contágio, os vírus do herpes invade o tecido nervoso, instalando-se nos gânglios nervosos mais próximos, onde permanecem ao longo da vida do indivíduo infectado (REGEZI, 2000).

Esse vírus apresenta grande afinidade por células de origem ectodérmica, principalmente, através da derme, em mucosas, olhos, e sistema nervoso central (GRANDE, 1989; EPSTEIN et al, 1990; EVERSOLE, 1992; DUTRA et al, 1995; GLICK, 2002).

A infecção pelo vírus pode ser sub-clínica ou desencadear sintomas (MACPHAIL E GREENSPAN, 1995). Embora as defesas do organismo não consigam eliminá-los, conseguem evitar a sua rápida reprodução e extensão aos tecidos adjacentes. A severidade da virulência poderá depender do grau de

replicação viral, da resposta do hospedeiro ao patógeno e da velocidade com a qual a latência é estabelecida (AJAR e CHAUVIN, 2002).

Esse vírus estabelece vida latente, no gânglio trigeminal ou de Gasser (GRANDE, 1989; DUTRA et al, 1995; FRAIZ et al, 1996; LOPES et al, 2000), até a sua reativação através de fatores locais ou sistêmicos, tais como: febre, trauma, exposição à luz solar e ultravioleta, estresse, AIDS e infecções (GRANDE, 1989; KRIESEL et al, 1994; DUTRA et al, 1995; CASTRO, 2000; LOPES et al, 2000; REGEZI e SCIUBBA, 2000; CONTRAN et al, 2004; NEVILLE et al, 2004).

Neville et al (2004) descreve que depois da infecção inicial do vírus, este permanece em latência no glânglio sensitivo, seguindo períodos de reativação com disseminação do mesmo.

Outros autores afirmam que há situações em que os vírus se reativam uma ou inúmeras vezes, originando lesões características. As causas das reativações não são conhecidas, mas constata-se que os episódios de reativação são, muitas vezes, desencadeados por uma exposição prolongada ao sol, stress, febre, menstruação, gravidez ou a existência de doenças que possam diminuir o sistema imunológico (REGEZI e SCIUBBA, 2000).

O período de latência corresponde à replicação e o transporte até o glânglio e ocorre na maioria das vezes em sete dias aproximadamente, podendo variar, contudo de poucos dias até vinte e um dias (AJAR e CHAUVIN, 2002).

Segundo Ajar e Chauvin (2002), haveria dois picos de incidência viral, sendo um dos seis meses aos cinco anos e um segundo aos vinte anos de idade.

## 2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As infecções pela lesão herpética podem apresentar sintomatologia na fase prodrômica, sendo sua sintomatologia: mal-estar geral, irritabilidade, sonolência, cefaléia, artralgia, anorexia, febre, calafrios, odinofagia, inflamação das mucosas, edema, eritema gengival, linfadenopatia, sialorréia, taquicardia, diarréia e sangramento gengival (MERCHANT et al, 1983; GRANDE, 1989;

EPSTEIN et al, 1990; EVERSOLE, 1992; DIAZ, 1995; DUTRA et al, 1995; FRAIZ et al, 1996; VARANDAS, 1997; CASTRO, 2000; LAMEY e LEWIS, 2000; LOPES et al, 2000; REGEZI e SCIUBBA, 2000; GLICK, 2002; NEVILLE et al, 2004).

O vírus de herpes simples, pode também gerar uma patologia denominada Eritema Multiforme (KOKUBA et al, 1999; AL-JOHANI et al, 2007), a qual é uma reação de hipersensibilidade muco-cutânea aguda com uma variedade de etiologias. É caracterizada por uma erupção da pele, com ou sem lesão oral ou outras lesões das mucosas.

Segundo Regezi e Sciubba (2000), as manifestações clínicas variam conforme o tipo de vírus, a idade do indivíduo e o estado do sistema imunológico da pessoa infectada.

Outros autores descrevem que as manifestações clínicas iniciam-se através de pequenas vesículas claras, uniformes, com cerca de dois milímetros de diâmetro em todas as estruturas anatômicas da cavidade oral. Em poucos dias, estas vesículas se rompem e formam úlceras rasas, com formatos irregulares, branco-amareladas, recobertas por uma membrana acinzentada, com halo eritematoso, seguidas de desconforto e dor na região. Geralmente as células basais não são afetadas in situ. (GRANDE, 1989; EVERSOLE, 1992; DUTRA et al, 1995; FRAIZ et al, 1996; CASTRO, 2000; LAMEY e LEWIS, 2000; LOPES et al, 2000; GLICK, 2002).

Segundo Lawall et al (2005), clinicamente as lesões orais podem apresentar como numerosas vesículas com 1 a 2 mm, que se rompem formando pequenas úlceras. Tais ulcerações podem ter um aumento de tamanho, formando grandes úlceras rasas, com lesões extremamente dolorosas, recobertas por uma membrana amarelada de fibrina e que curam espontaneamente entre uma a duas semanas, sem deixar o tecido com cicatriz. Todas as mucosas podem ser atingidas, assim como região oral e região perioral, sendo o número das lesões bem variadas.

Regezi e Sciubba (2000); Neville et al (2004); Castro (2000); Gandara et al (2002), concordaram que o envolvimento gengival é marcante em todos os casos, pois a gengiva torna-se muito edemaciada, dolorosa e eritematosa, podendo apresentar zonas erosivas puntiformes ao longo da margem gengivosa.

Alguns autores descrevem que a patologia apresenta prognóstico bom, com regressão espontânea e sem deixar marcas ou cicatrizes na pele (BORAKS, 1996; LOPES et al, 2000; REGEZI e SCIUBBA, 2000; CONTRAN et al, 2004), outros autores afirmam que obtém-se melhores resultados tratando a sintomatologia e proporciona-se suporte ao paciente (EPSTEIN et al, 1990; DUTRA et al, 1995; FRAIZ et al, 1996; VARANDAS, 1997; CASTRO, 2000).

Chiarelli et al (2008); Grande (1989); Dutra et al (1995); Fraiz et al (1996); Lopes et al (2000); Glick (2002) preconizaram que as manifestações clínicas regredem espontaneamente e quase por completo entre dez a quatorze dias. Outros autores corroboram com essa informação afirmando que as manifestações clínicas são auto-limitantes por regredirem espontaneamente e no período de dez a quatorze (EPSTEIN et al, 1990; PINTO et al, 1994; BORAKS, 1996; VARANDAS, 1997; CASTRO, 2000; LAMEY e LEWIS, 2000; NEVILLE et al, 2004; AMIR et al, 1997).

Os mais afetados normalmente são os bebês, surgindo as primeiras manifestações clínicas cerca de cinco dias após o contágio e sendo muitas vezes acompanhados por febre e mal estar em geral. Ao fim de alguns dias, as vesículas se rompem, permitindo a saída do seu conteúdo líquido para o exterior, seguindo-se a formação de uma crosta que acaba sendo expelida pelo organismo (REGEZI e SCIUBBA, 2000).

Alguns autores salientam que as lesões podem apresentar relação com uma deficiência imunológica em alguns pacientes (SCULLY, FLINT, PORTER, 1997).

Segundo Hopper et al (2011) as infecções bucais dolorosas podem também ser de grau emergente. Embora o curso da patologia seja auto-limitado, as lesões ulcerativas dolorosas e inflamatórias poderão levar a desidratação do paciente.

Amir (2001) salienta que as lesões bucais poderão dificultar a alimentação, desencadeando uma hipersalivação. É importante ficar atento quanto à desidratação resultante da pobre ingestão de líquidos. Segundo Amir et al (1997) e Regezi e Sciuba (2000) se a criança experimentar extremo desconforto e se recusar a comer e beber, muitas vezes é necessário o internamento hospitalar para reidratação. Uma segunda complicação pode ser

a infecção secundária causada por bactérias comuns da flora bucal do próprio paciente (AMIR, 2001).

Segundo Neville et al (2004), a cultura tecidual inoculada com o líquido recente das vesículas é o procedimento mais definitivo, sendo esse o único exame que determina a etiologia da patologia.

Fraiz et al (1996); Lopes et al (2000); Glick (2002) e Grande (1989) afirmam que o diagnóstico deve ser feito através dos aspectos clínicos e na história evolutiva, ou seja, na localização das vesículas e suas manifestações, visto que o resultado dos exames de laboratório normalmente é expedido após a remissão dos sinais e sintomas do paciente, não são específicos e apresenta normalmente alto custo (GRANDE, 1989)

Segundo Castro (2000); Sonis et al (1996); Amir (2001); Gandara et al (2002) preconizaram que o diagnóstico da gengivostomatite herpética primária geralmente é definido pelos dados clínicos, não sendo necessário os testes confirmatórios. Entretanto, existem alguns exames que podem detectar e até mesmo direcionar ao diagnóstico clínico.

”Outros testes como a detecção de antígenos virais através da imunofluorescência, reações de alteração da polimerase, que seria útil na identificação do tipo viral de herpes presente na infecção e a determinação de anticorpos antivirais, permitem algumas vezes a identificação da infecção primária, mas em função do custo, do tempo necessário para sua conclusão e das características clínicas marcantes da doença tornam, na maioria das vezes, a sua realização desnecessária” (NEVILLE et al, 2004).

Regesi e Sciuba (2000) salientam a importância do diagnóstico diferencial, para com a lesão herpética das outras doenças ulcerativas, tais como: ulcerações aftosas recorrentes, o herpes, a mononucleose infecciosa, a doença das mãos-pés-e-boca, o eritema multiforme, a Síndrome de Stevens-Johnson e até mesmo, lesões recorrentes atípicas do herpes vírus em pacientes imunocomprometidos.

Outros autores afirmam que o diagnóstico diferencial, dentre as patologias, as mais importantes são: GUNA, candidíase perioral cutânea, impetigo, dermatite perioral, cancro sífilítico, estomatite aftosa, pênfigo juvenil, leucemia aguda, eritema multiforme, carcinoma espino-celular e varicela (GRANDE, 1989; LOPES et al, 2000).

Apesar de apresentarem um prognóstico favorável e uma resolução da doença com o retorno à normalidade, as manifestações do herpes podem deixar seqüelas irreparáveis quando negligenciada, sendo fundamental o diagnóstico precoce da Gengivoestomatite Herpética Aguda, as orientações de manutenção de higiene e tratamento sintomatológico, e em pacientes imunologicamente suprimidos, a adoção de uma terapêutica eficaz para a infecção herpética já que podem apresentar uma rápida evolução e ,neste caso, com grande envolvimento sistêmico (CHIARELLI et al, 2008).

Uma complicação grave e rara da infecção pelo herpes vírus é a hepatite. Os recém-nascidos, pacientes com neoplasia maligna; ou que receberam transplante de órgãos, onde mulheres grávidas correm o risco de complicarem para hepatite devido ao herpes vírus (GUTIERREZ e ARVIN, 2009; TOI et al, 2001). Segundo esses autores, pacientes pediátricos com hepatite grave tratados com aciclovir por via intravenosa em alguns casos podem ter 100% de sucesso.

Outros autores relatam que em casos pediátricos anteriormente relatados da hepatite causada pelo herpes vírus têm envolvido principalmente neonatais, bem como crianças imunocomprometidas (GUTIERREZ e ARVIN, 2009; NORVELL et al, 2007).

A hepatite causada por herpes vírus foi relatado em adolescentes imunocompetentes, teve como principais resultantes a gengivoestomatite herpética e febre subsequentemente desenvolvidas, leucopenia e elevada os níveis das transaminases séricas, o que é sugestivo de hepatite causada por herpes vírus (FARR et al, 1997).

No entanto, segundo Farr et al (1997) a hepatite causada pelo herpes vírus é raramente detectada em pacientes imunocomprometidos.

Harel et al (2004), relataram que viremia foi detectada por reação em cadeia da polimerase em 34% dos 32 pacientes com gengivoestomatite herpética primária e a presença de viremia pode ter um papel potencial na viral

disseminação. Grave hepatite causada pelo herpes vírus neste caso foi provavelmente disseminada de gengivoestomatite herpética primária.

A hepatite causada por herpes vírus, embora rara, tem sido relatada e freqüentemente leva a resultados desfavoráveis, com evolução para óbito principalmente em pacientes imunocomprometidos (GUTIERREZ e ARVIN, 2009).

Outros autores concordam que a hepatite fulminante causada pelo herpes vírus tem uma alta taxa de mortalidade. Em geral, 74% dos 134 casos evoluíram para óbito ou necessitaram de transplante de fígado, com 51% dos pacientes tratados com o aciclovir e os restantes dos indivíduos não tratados (NORVELL et al, 2007).

A hepatite associada com infecção primária por herpes vírus tipo 1, embora rara e principalmente implicado em neonatais e imunodeprimidos, pode ocorrer em indivíduos previamente saudáveis. O reconhecimento dessa associação e administração imediata de tratamento com aciclovir por via intravenosa pode estar salvando a vida para esta doença rara, mas grave (CHEN et al, 2012).

## 2.5 TRATAMENTO

O tratamento da GEHA, baseia-se inicialmente em evitar infecções secundárias e a desidratação. Colutórios bucais anestésicos podem ser úteis por diminuir a sensação dolorosa e incômoda ao paciente durante as refeições (LAWALL et al, 2005).

Lawall et al, 2005 afirmam também que a aplicação de analgesia oral é de eficácia limitada e é muitas vezes recusado pelo doente. Apesar do uso generalizado de 2% de lidocaína viscosa oral, durante muitos anos, há pouca valorização para sua eficácia como uma analgesia em crianças com doenças bucais infecciosas virais.

Castro (1992), acredita que o tratamento curativo para a sintomatologia deve ser baseado em dieta com alimentos gelados e frios, nutrindo ao paciente e seguidos de bochechos anti-sépticos orais, analgésicos, antipiréticos, e uso

de antimicrobianos para o caso de infecção secundária. Não deverão ser administrados corticóides, pois poderão disseminar a doença.

Chiarelli et al, (2008) preconizaram que para o tratamento da GEHA necessita-se de um tratamento de suporte baseado em hidratação, alimentação rica em proteínas, hipercalórica, aplicação tópica de vaselina sólida para umidificar e hidratar os lábios, bochechos com digluconato de clorexidina a 0,12%, sendo três vezes ao dia. Relatam ainda que é de suma importância a aplicação tópica de aciclovir, três vezes ao dia nos lábios, e orientações para fins preventivos e curativos da lesão herpética.

O aciclovir nas formas sistêmica e tópica tem sido amplamente utilizado. Segundo Osterne et al (2009) a patologia do vírus do herpes simples pode ser controlada com a terapia com aciclovir por via oral contínuo para a prevenção e possíveis recorrências. O autor relata ainda que os pacientes devem ser informados sobre a condição e a importância da prevenção da doença.

Park et al (1991) e Dutra et al (1995) relataram o uso de creme ou pomada de aciclovir auxilia na dor intensa e na frequência das crises recorrentes, sendo preconizados também por Morfin e Thouveno (2003), os quais concordaram que em alguns casos em que há necessidade de medicação de uso tanto tópico e via oral.

Segundo Regezi e Sciubba (2000) o uso do aciclovir pode acelerar a recuperação. A evolução da patologia é para a recuperação completa em exatamente dez dias. Ocasionalmente poderão surgir algumas complicações, bem como a ceratoconjuntivite herpética.

Outro estudo mostrou que, em crianças com gengivoestomatite herpética que foram tratados com o aciclovir, a febre desapareceu depois do terceiro dia de tratamento em todos os casos, com a concomitante melhora acentuada nas lesões orais (HALE et al, 1963; KUZUSHIMA et al, 1991).

Amir et al (1997) realizou um estudo randomizado, duplo cego e com placebo controlado para examinar a eficácia da suspensão aciclovir oral para o tratamento de gengivostomatite em crianças pequenas. O estudo demonstrou que nas crianças tratadas com aciclovir, o período de viral derramamento foi significativamente menor do que naquelas recebendo ação do placebo. Depois de três dias de tratamento com aciclovir todas as culturas virais tornaram-se negativas, em comparação com quase 50% de culturas positivas no grupo

placebo. Isso provavelmente indica uma diminuição na infecciosidade do vírus nas crianças tratadas com aciclovir (AMIR et al, 1997).

No grupo do placebo, o que representou o curso natural das lesões herpéticas gengivoestomatite orais, foram encontradas em algumas crianças a dificuldade em deglutir e de comer. Durante este período, as crianças doentes não puderam comparecer nas creches ou jardins de infância. Embora estudos não tentaram resolver o problema econômico do tratamento aciclovir em gengivoestomatites, a redução significativa da duração da doença e a prevenção que seriam propensos a permitir que as crianças e os pais possam retornar à sua vida normal, pode-se concluir como um benefício que pode equilibrar o preço do tratamento (AMIR et al, 1997).

Segundo Amir et al (1997), o tratamento com o aciclovir para a gengivoestomatite herpética oral iniciado nos três primeiros dias da instalação do vírus e continuada por sete dias, mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo na redução da gravidade dos sintomas clínicos e encurtar o período de infecciosidade em resultado de infecções virais. O efeito benéfico do aciclovir foi evidente em todas as variáveis clínicas: a taxa de cicatrização da lesões orais e extra-oral, duração da febre, e a duração das dificuldades de comer e beber. Nesta pesquisa os autores sugerem que mais estudos são necessários para avaliar a dose ideal e duração do tratamento.

No entanto, segundo trabalho desenvolvido por Amir (2001) foi relatado como dosagem mais indicada 200mg, cinco vezes ao dia, por cinco a sete dias. Segundo Ajar e Chauvin (2002), o vanciclovir e o fanciclovir são dois agentes antivirais recentemente desenvolvidos que seriam utilizados no tratamento da gengivoestomatite herpética aguda com total resultado satisfatório e de sucesso, sendo mais efetivos que o aciclovir.

Recorrências de gengivoestomatite são incomuns em hospedeiros normais e são mais provavelmente relacionadas à imunidade após infecções.

Existem algumas substâncias naturais que podem apresentar-se como boas alternativas por aliviar a dor, dentre elas a camomila, que apresenta reconhecida atividade analgésica e anti-inflamatória (WEHBA et al, 2008). A camomila é composta de bisabolóides (alfa-bisabolol, bisabolol A e B), cumarinas, flavonóides, matricina e camazuleno (WILLUNHN, 1995).

A grande vantagem dos extratos de camomila sobre os demais seria sua composição fitoterápica e natural, não tendo em sua fórmula a presença de corticosteroides (WEHBA et al, 2008). Este autor acrescenta ainda que a camomila apresenta efeitos antioxidante e anti-inflamatório, ao inibir a produção de prostaglandinas e leucotrienos. Os autores Tubaro (1984) e Muller et al (1996) concordam com essa afirmação, e descrevem que os compostos de camomila podem apresentar efeitos antioxidantes e antiinflamatórios por uma inibição de prostaglandinas e leucotrienos, podendo ainda apresentar certo auxílio na cicatrização das lesões.

Wehba et al (2008) testaram em seu estudo uma pomada à base de extrato fluído de camomila recutita (AdMuc), com proposta de ação antiinflamatória e antibacteriana e propriedades que auxiliam no processo de produção de fibrina, auxiliando ao tecido de reparo nas lesões da mucosa bucal. Além de ampla segurança, por não haver nenhuma contra indicação e poder ser utilizada com qualquer fármaco. Os fármacos propõem a melhora na sintomatologia na lesões orais, para a finalidade de alívio da dor presente. A pomada contém sabor agradável, onde os pacientes que a provaram não reclamaram do paladar, o que pode ser considerado um ponto bastante positivo e sua solubilidade é consideravelmente baixa, podendo permanecer por horas na cavidade oral. Desta forma, a administração do produto à base de extrato de camomila se mostrou muito eficaz, uma vez que apresentou um excelente efeito analgésico, além do gosto agradável, textura aprovada e praticidade na aplicação tópica do produto. Assim, o produto demonstrou vantagens em relação aos demais com mesmas indicações (WEHBA et al, 2008).

Segundo Hansel (1992) e Andersen (1999), a camomila não apresenta contra indicação, sendo não alergênico e/ou não carcinogênico.

Rodriguez et al., (1994), preconiza o uso de um óleo de ozônio; que na maioria dos casos obtiveram excelente resultado no terceiro dia de tratamento; e não houve nenhuma reação adversa a esta aplicação tópica, portanto sendo este uma opção terapêutica de sucesso

Os autores GRANDE (1989); PARK et al (1991); PINTO et al (1994); DUTRA et al (1995); BORAKS (1996); FRAIZ et al (1996); VARANDAS (1997); CASTRO (2000); LAMEY e LEWIS (2000); LOPES et al (2000); MORFIN e

THOUVENO (2003); NEVILLE et al (2004), utilizaram a aplicação da solução de clorexidina que também é responsável pela inibição da replicação do vírus e a atividade citolítica do HSV-1.

### 3 DISCUSSÃO

Gengivoestomatite Herpética é uma doença contagiosa, sendo mais frequente entre crianças, principalmente naquelas que passam a maior parte do dia em comunidades fechadas ou institucionalizadas (HALE et al, 1963; KUZUSHIMA et al, 1991).

Na maioria das vezes ocorre em crianças de 1 a 5 anos de idade, mas também tem sido observada, embora menos frequentemente, em adolescentes e adultos jovens (NEVILLE et al, 2004; CASTRO, 2000; AMIR, 2001).

Raramente acomete crianças com menos de seis meses, e recém nascidas, as quais aparentemente apresentam sua quantidade de anticorpos circulantes transmitidos pela mãe através de transmissão vertical. (SHAFER et al, 1987; KING et al, 1992), e adultos acima dos 40 anos (MEISTER et al, 1982).

Gengivoestomatite herpética é a manifestação clínica mais comum da primo. infecção por vírus do herpes simples em crianças pequenas (AMIR et al, 1997).

O início das manifestações na sua maioria é repentina e com sintomatologia como: febre, mal-estar geral, irritabilidade, cefaléia, linfadenopatia regional e lesões orais dolorosas (NEVILLE et al, 2004; GANDARA et al, 2002).

O vírus herpético pode ter sua meia vida latente, localizando-se no gânglio trigeminal ou de Gasser (GRANDE, 1989; DUTRA et al, 1995; FRAIZ et al, 1996; LOPES et al, 2000).

Regezi e Sciubba (2000) descreveram a GEHA como uma doença provocada pelo vírus Herpes simples tipo I, um agente que normalmente habita os tecidos infectados. As lesões dos indivíduos afetados por este problema, com uma especial propensão para os tecidos cutâneo e nervoso.

O vírus herpes simples tipo 1, normalmente é o responsável pelas lesões que aparecem nos membros superiores do corpo, nomeadamente nos olhos, no tronco e nos dedos das mãos (REGEZI, 2000). O contágio do vírus do herpes simples se insere através do contacto direto com as lesões ativas de

uma pessoa infectada ou através de objetos contaminados. A infecção por este vírus é muito comum e ocorre geralmente durante a infância.

Para Wehba et al (2008) nos casos de gengivoestomatite herpética aguda se nota a presença de múltiplas úlceras, com tamanho aproximado de 1 a 2 mm.

A manifestação clínica da Gengivoestomatite Herpética Aguda (GEHA) varia de uma doença leve a um curso grave a internamento em hospital (AMIR et al, 1997).

A GEHA representa uma primo-infecção, apresentando sintomatologia prodrômica e manifestação clínica autolimitada dentre dez a quatorze dias, onde as lesões são naturalmente curadas (CHIARELLI et al, 2008).

Regezi (2000), acreditaram que os episódios de recorrências das infecções causadas pelo herpes do tipo 1, apenas afetam 1 a 2% das pessoas infectadas. Estes episódios manifestam-se através da formação de uma placa avermelhada sobre a zona do corpo afetada, sempre a mesma, que proporciona o desenvolvimento de uma série de vesículas, normalmente agrupadas, seguida de sensação muito dolorosa. A gengivoestomatite herpética tem como terapêutica sintomatológica, o uso de AINES, uma dieta líquida à base de bebidas não ácidas, frescas e ou geladas.

A transmissão ocorre pela saliva. O diagnóstico clínico baseia-se nos aspectos e posteriormente pela evolução do quadro clínico (FRAIZ et al, 1996; CASTRO, 2000; LOPES et al, 2000).

Segundo Regezi e Sciubba (2000) o principal motivo que geralmente leva ao internamento de crianças com esta patologia é a desidratação, pois a criança pode recusar comer e beber adequadamente por causa da boca dolorida.

Amir et al (1997) realizaram um estudo sobre o tratamento com aciclovir suspensão oral. O tratamento foi iniciado nos três primeiros dias do aparecimento de lesões herpéticas gengivoestomatite e continuado por sete dias. Esse tratamento se mostrou ser significativamente mais eficaz que o placebo na redução da gravidade dos sintomas clínicos e encurtar o período de infecciosidade em resultado de infecções virais. Examinando a eficácia da suspensão aciclovir por via oral para o tratamento de gengivostomatite em crianças pequenas com o placebo, pode-se resumir de que todos os sintomas

clínicos e derramamento viral foram menor em crianças que receberam o aciclovir, do que naqueles que receberam placebo aciclovir, sendo altamente eficaz. O efeito benéfico do aciclovir foi evidente em todas as variáveis clínicas: a taxa de cicatrização da lesões orais e extra-oral, duração da febre, e a duração das dificuldades de comer e beber. O tratamento com o aciclovir para a gengivoestomatite herpética oral, iniciado nos três primeiros dias da instalação do vírus, encurta o tempo de todos os dados clínicos manifestações e infectividade das crianças afetadas.

Segundo Anirudhan et al (2008), as lesões do herpes respondem muito bem ao tratamento com aciclovir oral.

Embora nenhum estudo tem demonstrado de forma conclusiva, pode-se afirmar que o aciclovir oral é eficaz para gengivoestomatite herpética primária, na sua cura sintomatológica. Entre crianças resultados positivos tem sido encontrados com o uso do aciclovir. (KUZUSHIMA, 1992; MUELLER, 1988; CATALDO, 1993; DUCOULOMBIER, 1988).

A sorologia é importante e é útil na predição de lesões orais recorrentes em pacientes com o vírus do herpes simples em tratamento com a quimioterapia (MYKON et al, 2001).

O conhecimento desta patologia por parte do cirurgião dentista é de fundamental importância, em decorrência do potencial de contaminação, morbidade e baixa no estado geral do paciente, somadas às possíveis complicações, observadas, sobretudo, em pacientes imunocomprometidos ou imunologicamente imaturos.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir dessa revisão da literatura pode-se concluir que o diagnóstico precoce da Gengivoestomatite Herpética Aguda aumenta a possibilidade de amenizar as manifestações clínicas através do tratamento de sua sintomatologia. A adoção de procedimentos terapêuticos adequados e oportunos pode minimizar as manifestações clínicas, diminuir o tempo de evolução e o desconforto do paciente, evitando complicações sistêmicas. Vale ressaltar de que o prognóstico normalmente é favorável, pois os sintomas desaparecem em aproximadamente sete dias e as lesões regridem. No entanto, em crianças deve-se considerar que a desidratação é um risco e deve ser evitada através de um bom aconselhamento e monitoramento.

É de suma importância que o cirurgião-dentista tenha domínio tanto dos processos de diagnóstico como das alternativas de tratamento de pacientes pediátricos e, especialmente, daqueles comprometidos imunologicamente ou com patologias sistêmicas.

## REFERÊNCIAS

- AJAR, A. H.; CHAUVIN, P. J. Acute herpetic gingivostomatitis in adults: a review of 13 cases, including diagnosis and management. **J Can Dent Assoc**, v. 68, n. 4, p. 247-251, 2002.
- AL-JOHANI, K. A.; FEDELE, S.; PORTER, S. R. Erythema multiforme and related disorders. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 103, n. 5, p. 642-54, 2007.
- AMIR, J.; HAREL, L.; SMETANA, Z.; VARSANO, I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. **BMJ**, v. 314, p. 1800-3, 1997.
- AMIR, J. Clinical aspects and antiviral therapy in primary herpetic gingivostomatitis. **Paediatr Drugs**, v., n. 8, p. 593-7, 2001.
- ANDERSEN, F.A. Final report on the safety assessment of bisabolol. **International Journal of Toxicology**, v.18, n.3, 33-40, 1999.
- ANIRUDHAN, D.; BAKHSHI, S.; XESS, I.; BROOR, S.; ARYA, L. S.. Etiology and Outcome of Oral Mucosal Lesions in Children on Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Pediatrics*, n. 45, p. 47-51, 2008.
- BAER, R.; BANKIER, A. T., BIGGIN, M. D.; DEININGER, P. L.; FARRELL, P. J.; GIBSON, T. J.; HATFULL, G.; HUDSON, G. S.; SATCHWELL, S. C.; SEGUIN, C. TUFFNELL, P. S.; BARRELL, B. G. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome. **Nature**, London, n. 310, p. 207-211, 1984.
- BLONDEAU, J. M.; EMBIL, J. A. Herpes simplex vírusinfection: what to look for, what to do. **J Can Dent Assoc**, v. 56, n. 8, p. 785-7, 1990.
- BORAKS, S. **Diagnóstico bucal**. 1.ed. São Paulo: Artes médicas, 1996.
- CARL, W. Local radiation and systemic chemotherapy; preventing and managing the oral complications. **Jam Dental Assoc**, n. 124, p. 119-123, 1993.
- CASTRO, A. L. **Estomatologia**. 3.ed. São Paulo: Santos, 2000.
- CASTRO, A. L. **Estomatologia**. 1.ed. São Paulo: Santos, 1992.
- CATALDO, F.; VIOLANTE, M.; MALTESE, I.; TROVERSO, G.; PTERMOSTRO, D. Herpetic gingivostomatitis in children, the clinico-epidemiological aspects and findings with acyclovir treatment. A report of the cases of 162 patients. **Pediatr Med Chir**, n. 15, p. 193-5, 1993.
- CHANDRASEKAR, P. H. Identification and treatment of herpes lesions. **Adv Wound Care**, v. 12, n. 5, p. 254-62, 1999.

CHEN, C. K.; WU, S. H.; HUANG, Y. C. Herpetic gingivostomatitis with severe hepatitis in a previously healthy child. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, n. 45, 324-325, 2012.

CHIARELLI, M.; RAU, L. H.; SCORTEGAGNA, A. Gengivoestomatite herpética aguda. **Revista Odonto**, v. 16, n. 32, p. 124-9, 2008.

CONTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S. L. **Patologia estrutural e funcional**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

DIAZ, Z. S. L. Resultados clínicos con la ozonoterapia en la gingivoestomatitis herpética aguda. **Rev Odontol UNESP**, v. 24, n. 2, p. 377-384, 1995.

DUCOULOMBIER, H.; COUSIN, J.; DEWILDE, A.; LANCRENON, S.; REMAUDIE, M.; STERN, D.; et al. Herpetic stomatitis- gingivitis in children: controlled trial of acyclovir versus placebo. **Ann Pediatr (Paris)**, n. 35, p. 212-216, 1988.

DUTRA, A. L. T.; SANTOS, A. A. C.; GIL, J. N. Infecções pelo vírus herpes simplex: Correlação com outras patologias. **Robrac**, v. 5, n. 16, p. 36-39, 1995.

EPSTEIN, J. B.; SHERLOCK, C.; PAGE, J. L.; SPINELLI, J.; PHILLIPS, G. Clinical study of herpes simplex virus infection in leukemia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 70, n. 1, p. 38-43, 1990.

EVERSOLE, L. R. Viral infections of the head and neck among HIV – positive patients. **Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol**, v. 73, n. 2, p. 155-163, 1992.

FARR, R. W.; SHORTS, S.; WEISSMAN, D. Fulminant hepatitis during herpes simplex virus infection in apparently immunocompetent adults: report of two cases and review of the literature. **Clin Infect Dis**, n. 24, p. 1191-4, 1997.

FRAIZ, F. C.; DINICOLÓ, R.; SUGAIA, N. N.; BIRMAN, E. G. Gengivoestomatite herpética primária. **Rev ABO Nac**, v. 3, n. 6, p.382-384, 1996.

GANDARA, J. M.; et al. Primary herpetic gingivostomatitis in a 65-year-old patient. *Medicina Oral*, v. 7, n. 3, p. 180-3, 2002.

GLICK, M. Clinical aspects of recurrent oral herpes simplex virus infection. **Compend Contin Educ Dent**, v. 23, n. 7, p. 4-8, 2002.

GRANDE, R. H. M. Estomatite herpética. **Rev Inst Ciênc Saúde**, v. 7, n. 1, p. 15-17, 1989.

GUTIERREZ, K. M.; ARVIN, A. M. Herpes simplex viruses 1 and 2. In: **Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases**. 6.ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 1993-2022.

HALE, B. D.; RENDTORFF, R. C.; ALKER, L. C.; ROBERTS, A. N. Epidemic herpetic stomatitis in an orphanage nursery. **JAMA**, n. 183, p. 1068-72, 1963.

HANSEL e cols. **Manual Hager da Prática Médica Farmacêutica**. Nova York: ed. Springer, 1992. p. 817-831 e 963-969.

HAREL, L.; SMETANA, Z.; PRAIS, D.; BOOK, M.; ALKIN, M.; SUPAEV, E.; et al. Presence of viremia in patients with primary herpetic gingivostomatitis. **Clin Infect Dis**, n. 39, p. 636-40, 2004.

HOPPER, S.; BABL, F. E.; MCCARTHY, M.; TANCHAROEN, C.; LEE, K. J.; OAKLEY, E. A double blind, randomised placebo controlled trial of topical 2% viscous lidocaine in improving oral intake in children with painful infectious mouth conditions. **BMC Pediatrics**, v. 11, p. 106, 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/11/106>>. Acesso em: 27/08/2013.

KING, D. L.; et al. Herpetic gingivostomatitis and teething difficulty in infants. **Pediatr Dent**, v. 14, n. 2, p. 82-5, 1992.

KOKUBA, H.; AURELIAN, L.; BURNETT, J. W. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon- $\gamma$  is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor- $\alpha$  in drug-induced erythema multiforme lesions. **J Invest Dermatol**, v. 113, n. 5, p. 808-15, 1999.

KRIESEL, J. D.; PISANI, P. L.; MCKEOUGH, M. B.; BARINGER, J. R.; SPRUANCEL, S. L. Correlation between detection of herpes simplex virus in oral secretion by PCR and susceptibility to experimental UV radiation induced herpes labialis. **J Clin Microbiol**, v. 32, n. 12, p. 3088-3090, 1994.

KUZUSHIMA, K.; KIMURA, H.; KINO, Y.; KIDO, S.; HANADA, N.; SHIBATA, M.; et al. Clinical manifestation of primary herpes simplex type 1 infection in closed community. **Pediatrics**, n. 87, p. 152-8, 1991.

KUZUSHIMA, K.; KUDO, T.; KIMURA, H.; KIDO, S.; HANADA, N.; SHIBATA, M.; et al. Prophylactic oral acyclovir in outbreaks of primary herpes simplex virus type 1 infection in closed community. **Pediatrics**, n. 89, p. 379-83, 1992.

LAMEY, P. J.; LEWIS, M. A. O. **Manual clínico de medicina oral**. 2.ed. São Paulo: Santos, 2000.

LAWALL, M. A.; ALMEIDA, J. F. A.; BOSCO, J. M. D.; BOSCO, A. Gengivostomatite herpética primária em adulto: relato de caso clínico. **Revista Odonto Ciência**, v. 20, n. 48, p. 191-4, 2005.

LOPES, F. F.; CUTRIM, M. C. F. N.; SOUSA, F. M. G. Contribuição ao estudo da infecção herpética na cavidade bucal. **Rev Odontol Unid**, v. 12, n. 1, p. 77-82, 2000.

MACPHAIL, L. Greenspan D. Herpetic gingivosto-matitis in a 70-year-old man. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 79, n. 1, p. 50-52, 1995.

MARINA, N. M.; FLYNN, P. M.; RIVERA, G. K.; HUGHES, W. Candida tropicalis and Candida albicans fungemia in children with leukemia. **Cancer**, v. 68, p. 594-599, 1991.

MEISTER JR, F.; VAN SWOL, R. L.; RANK, D. F. R. Clinical variations of acute herpetic gingivostomatitis. **Quintessence International**, v. 5, p. 526-9, 1982.

MERCHANT, N. A.; MOLINARI, J. Á.; SABES, W. R. Herpetic whitlow: Report of a case with multiple recurrences. **Oral Surg**, v. 55, n. 6, p. 568-571. 1983.

MORFIN, F.; THOUVENO, T. Herpes simplex: vírus resistance to antiviral drugs. **J Clin Virol**, v. 26, n. 1, p. 29-37, 2003.

MULLER, T. e cols. Effects of some components of the essential oil chamomila of Chamomilla recutita, on histamine release from rat mast cells. **Planta Med**, v. 62, n. 1, p. 60-61, 1996.

MYKON, Y.; SUGATA, T.; KYO, T.; FUJIHARA, M.; KOHARA, T.; KATSU, M.; et al. Invasive Aspergillus stomatitis in patients with acute leukemia: report of 12 cases. **Clin Infect Dis**, v. 33, p. 1975-1980, 2001.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; BOUQUOT, J. E. **Patologia oral e maxilofacial**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

NORVELL, J. P.; BLEI, A. T.; JOVANOVIC, B. D.; LEVITSKY, J. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. **Liver Transpl**, n. 13, p. 1428-34, 2007.

OSTERNE, R. L. V.; MATOS BRITO, R. G.; PACHCECO, I. A.; ALVES, A. P. N. N.; SOUSA, F. B. Management of Erythema Multiforme Associated with Recurrent Herpes Infection: A Case Report. **JCDA**, v. 75, n. 8, p. 597-601, 2009. Disponível em: <<http://www.cda-adc.ca/jcda/vol-75/issue-8/597.pdf>>. Acesso em: 27/08/2013.

PARK, N. H.; PARK, J. B.; MIN, B. M.; CHERRICK, H. M. Combined synergistic antiherpetic effect of aciclovir and chlorhexidine in vitro. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 71, n. 2, p. 193-196, 1991.

PINTO, L. A. S.; GIRO, E. M. A.; ZUANON, A. C. C.; MARRA, E. M. O. Gengivo-estomatite herpética aguda. **RGO**, v. 42, n. 4, p. 213-214, 1994.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J. **Patologia bucal – Correlações clinicopatológicas**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

REGEZI, J.; SCIUBBA, J.; POGREL, M. A. Atlas of Oral and Maxillofacial Pathology. Philadelphia: WB Saunders, 2000.

RODRÍGUEZ, M.; CEPERO, M.; PERDOMO, O.S.E. Efectos del ozono en el tratamiento de la gingivostomatitis herpética aguda. **Rev Cuba Estomatol**, v. 31, n. 1, p. 14-17, 1994

SCULLY, E. e cols. **Atlas colorido de doenças de boca**, 2ª ed. Revinter.

SEPULVEDA, E.; BRETHAUER, U.; ROJAS, J.; FERNANDEZ, E.; LE FORT, P. Oral ulcers in children under chemotherapy: clinical characteristics and their relation with Herpes Simplex Virus type 1 and *Candida albicans*. **Med Oral Pathol Oral Cir Bucal**, v. 10, p. E1-8, 2005.

SHAFER, W. G.; WINE, M. K.; LEVY, B. M. **Tratado de patologia bucal**. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987.

SONIS, S. T.; FAZIO, R. C.; FANG, L. **Medicina Oral**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

TOI, M.; KURODA, N.; TAO, L.; JIN, Y.; GUO, L.; MIYAZAKI, E.; et al. Adult-onset herpes simplex virus hepatitis with diffuse myofibroblastic transformation of hepatic stellate cells (Ito cells) in non-necrotic areas. **Pathol Int**, n. 51, p. 288-92, 2001.

TUBARO, A. Avaliação da atividade antiinflamatória do extrato de camomila após aplicação tópica, **Planta Méd**, v. 51, p. 359, 1984.

VARANDAS, E. T. Gengivostomatite herpética aguda primária. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v. 51, n. 1, p. 42-44, 1997.

WALKER, L. G.; SIMMONS, B. P.; LOVALLO, J. L. Pediatric herpetic hand infections. **J Hand Surg**, v. 15A, n. 1, p. 176-180, 1990.

WEHBA, C.; FERNANDES, F.; OPPI, E. C. **Aplicação de pomada a base de extrato de camomila como coadjuvante na redução de sintomatologia dolorosa das lesões ulceradas de mucosa oral**. Moreira Jr. Editora: São Paulo, 2008. p. 129-132. Disponível em: [http://www.moreirajr.com/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=3761](http://www.moreirajr.com/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3761)>. Acesso em: 27/08/2013.

WILLUNHN, G. Fitofármacos na Dermatologia, **Rev. Para Fitoterapia**, v. 16, p. 325, 1995.