

NOVAS TERAPÊUTICAS PARA O HERPES LABIAL RECORRENTE: UMA REVISÃO

New therapeutics for recurrent Herpes Labialis: A review

Francisco Fortes de Sá Meneses Neto *
Mariana Araújo e Silva**
Graziela Espírito Vilas-Boas de Oliveira***
Karla Fernandes de Melo Beltrão ****

RESUMO

Aproximadamente 1/3 da população mundial é afetada por uma infecção que muitas vezes não tem recebido atenção necessária pelos profissionais de saúde, a herpes labial recorrente. Embora os episódios do herpes labial sejam geralmente pouco graves e tenham um curso de autocicatrização, muitas pessoas não apenas relatam desconforto e dor com esta doença, mas também se sentem incomodadas por causa da aparência e da possibilidade de contágio. Este artigo tem o intuito de elucidar aos leitores sobre as manifestações clínicas do herpes labial recorrente e as terapêuticas existentes para este tipo de infecção, desmistificando o fato de que a herpes labial possui cura, e confirmando através da literatura que ela pode ser controlada e atenuada, principalmente se tratada no momento certo.

UNITERMOS

Herpes labial recorrente; Laser; Aciclovir; Penciclovir.

INTRODUÇÃO

Inúmeros relatos têm confirmado: uma das infecções de origem viral mais comum entre os seres humanos, que apresenta manifestações na cavidade bucal e região peribucal é a herpes. Estudos epidemiológicos indicam que aproximadamente 1/3 da população mundial é afetada por infecções recorrentes de herpes simples labial.²⁴

As manifestações do herpes labial recorrente, além de incomodarem pela sintomatologia dolorosa, atrapalham o convívio social, por causa do comprometimento estético da face. Ainda não existe uma terapêutica totalmente eficaz contra o HSV – 1, no entanto, existem vários medicamentos capazes de ajudar a minimizar as crises, quando já instaladas, e dificultar o aparecimento de novas lesões.²¹ Por estes motivos, baseados nas literaturas, esta revisão tem o objetivo de comentar sobre as manifestações clínicas do herpes labial recorrente e a utilização medicamentosa atual para esta doença.

REVISÃO DE LITERATURA

Etiopatogenia

A herpes tem como agente etiológico o vírus *Herpesvírus Hominis*, do qual existem 2 tipos: o Tipo 1 e o Tipo 2, atribuem-se ao primeiro as infecções localizadas na porção superior do corpo, principalmente na pele, mucosa oral, orofaringe e conjuntiva, gânglio trigeminal e SNC e ao segundo infecções localizadas na região genital.^{4,16} Segundo SILVA e CERRI²¹ (2000), os tecidos que o HSV-1 atinge são de origem ectodérmica, podendo abranger parte da boca ou dos lábios, sendo sua localização preferencial a união da mucosa com a pele dos lábios.

Transmissão e Latência

A exposição ao vírus herpes simples 1 é grande, tanto que anticorpos para este vírus foram encontrados em 90% da população.²

O primeiro contato pode ocorrer através do contato físico com uma pessoa infectada (principalmente via sexual), com a saliva, com secreções ou

* Cirurgião-Dentista e estagiário de Periodontia – FOA.

** Acadêmica do 5º ano e estagiária de Periodontia – FOA.

*** Especialista em Periodontia BAURU e Professora de Periodontia da FOA.

**** Mestre em Clínica Odontológica – UFRN e professora de Periodontia da FOA.

gotículas contaminadas, com utensílios domésticos ou objetos contaminados, etc.^{5,8,14,21,24} A entrada do vírus ocorre através de células não ceratinizadas das mucosas oral, genital e oftálmica, além de epitélios traumatizados por queimaduras ou escoriações de crianças suscetíveis.⁴

Após o primeiro contato, será estabelecido uma resposta imunológica primária e a fase aguda desaparece após 1 a 2 semanas. Os vírus não eliminados permanecem em latência no interior das células basais do epitélio, ou quando livres no tecido conjuntivo subjacente, entram em contato com terminações nervosas e através dos axônios alcançam o gânglio trigeminal por um mecanismo ainda desconhecido.^{2,4,5,6,14,18,21,24}

O vírus pode ser reativado, por fatores endógenos ou exógenos (estresse, depressão, infecções virais, exposição solar, fadiga, radioterapia, contato sexual, imunodepressão, traumas físicos e mecânicos – traumatismo no atendimento odontológico -, menstruação, distúrbios gastro-intestinais), viajando ao longo das fibras nervosas e causando novas lesões na pele, lábios e boca. Dá-se então a recorrência.^{1,2,4,5,8,11,14,16,21,24}

Diagnóstico

O diagnóstico é geralmente baseado nas manifestações clínicas, formigamento, ardência, aparecimento de vesículas, ulceração e crosta, que costumam ser características da própria infecção.^{1,2,14}

Frente a alguma incerteza, são solicitados exames complementares como as análises laboratoriais – microscopia por esfregaço, virológico por isolamento do vírus e cultura por semeadura ou ainda sorológico para melhor confirmação diagnóstica.⁸

Características Clínicas

Infecção secundária ou recorrente:

Para SILVA & CERRI²¹ (2001), com a quebra do estado de latência, o vírus caminha via nervosa e se manifesta preferencialmente na união da mucosa com a pele dos lábios.

Quando o acometimento se dá intrabucal as lesões localizam-se frequentemente na região posterior do palato duro e na gengiva inserida.¹⁴

O quadro inicia-se com ardência, formigamento, tensão, ulceração ou

edema no local onde aparecerá a lesão. Num curto período de tempo, vesículas pequenas aparecem agrupadas no lábio. As vesículas se rompem resultando em úlceras que podem convescer para ulcerações maiores. Duram de 7 a 14 dias.^{1,2,8}



Figura 1 - Manifestações clínicas da herpes labial recorrente.



Figura 2 - Manifestações clínicas da herpes labial recorrente.

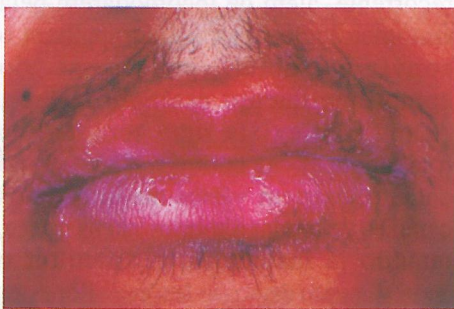


Figura 3 - Manifestações clínicas da herpes labial recorrente.

Tratamento

Pelo fato da infecção pelo HSV – 1 ser primariamente neural e não cutânea, sabe-se que o uso oral da maioria dos medicamentos seria mais benéfico que o uso tópico.²⁴

Um bom senso clínico determina que para prevenir a ocorrência das lesões, inicialmente seja feito, junto ao paciente ou responsável, um trabalho de orientação quanto à participação dos agentes desencadeantes. Com certeza,

haverá uma diminuição da frequência das recorrências se os fatores desencadeantes forem identificados e evitados.¹⁶

Existem vários medicamentos capazes de ajudar a minimizar as crises, quando já instaladas, e dificultar o aparecimento de novas lesões. A seguir, serão descritos alguns dos fármacos mais usados frente às manifestações do herpes labial recorrente.

Lisina

Segundo TONBLIN e LUCAS²² (2001), a lisina é uma substância que pode ser usada na prevenção e tratamento (diminuir a severidade, frequência e duração das feridas) de lesões de herpes com variados graus de sucesso, particularmente do herpes labial.^{2,22}

A alta concentração de lisina intracelular inibe a reprodução do HSV em culturas de tecido pela ativação como um competidor inibidor da arginina, um aminoácido para a produção do HSV. Apesar de todos esses dados positivos, a eficácia da lisina, após vários estudos, restringe-se mais à prevenção do que o tratamento. Necessita-se, portanto, de estudos mais aprofundados que comprovem o uso desta substância na diminuição da severidade ou duração das recorrências.²²

Vacina

Certamente, a vacina poderá ser a solução definitiva no combate ao *Herpesvírus hominis*. A vacina anti-herpética preparada com os vírus tipo I e II tem dado resultados variáveis, na maioria das vezes satisfatório, espaçando os períodos de recidiva e diminuindo o tempo de duração dos surtos.¹

A vacina *Lupidon H* (usada para o HSV – 1), pode ser inativada frente à exposição ao calor e há possibilidade dessa vacina ter eficácia apenas na infecção primária, mas os estudos não têm sido satisfatórios a respeito. A grande preocupação está no fato de que este tipo de tratamento tenha um potencial oncogênico. Por isso, o uso dessa vacina ainda está em fase de avaliação e o seu uso para controle de reativação está sendo discutido.^{16,21}

PLESNIK e MACHALEK¹⁷ (2000), discutiram sobre o uso da poliovacina em pacientes portadores de

imunodepressão com ataques recidivantes de herpes labial e genital. Durante a pesquisa, após ocorrer uma modulação imune com o Levamisol, foram administradas 2 a 3 gotas da poliovacina no início de cada mês. Mas, infelizmente o tratamento habitual apenas suavizou temporariamente os sinais e sintomas, mostrando pouco ou nenhum efeito na frequência das recidivas.

MOLLER et al¹² (2002), relataram o uso profilático da vacina para febre amarela no intuito de reduzir as recorrências do herpes labial. Nesta pesquisa os autores fizeram uma comparação entre um placebo e a vacina para febre amarela (24 pacientes – dois grupos de 12). Após o acompanhamento dos pacientes pesquisados num período de um ano, eles concluíram que não houve diferença significativa da vacina versus placebo no controle do herpes labial.

Laser

O laser de baixa intensidade representa uma fototerapia atérmica, que utiliza feixes de luz emitidos em baixa intensidade, geralmente vermelha ou infravermelha, usada na aceleração do processo de cicatrização.²³

SHINDL e NEWMANN²³ (1999), estudaram o efeito do laser e do placebo em 55 pacientes com infecções recorrentes de herpes simples na região peribuca (sendo que metade recebeu a terapia com laser e a outra metade com o placebo). A exposição era feita uma vez por dia, durante duas semanas, nos locais onde as lesões recorrentes se manifestavam. Após completar o período de irradiação, os pacientes foram orientados a retornar e se apresentar ao departamento na época da recorrência. Os resultados deste estudo mostraram que os efeitos do laser de baixa intensidade no tratamento da herpes simples labial promovem uma ação imuno-estimulante. Mostraram também que após irradiações diárias de 10 minutos com laser de baixa intensidade, houve redução significativa nas recorrências das lesões herpéticas peribucais. Para os autores, este procedimento fototerápico atérmico representa um tratamento relativamente seguro, efetivo e não-invasivo.

Para MOREIRA e BORNINI¹³

(2001), o laser atua como antiinflamatório e analgésico, podendo agir também como bioestimulante, o que diminui o desconforto das lesões herpéticas e aceleram a reparação.

Aciclovir

O aciclovir (Zovirax®, Aciclovir®, Antivirax®, Herpesil®), tem em sua constituição uma base de propilenoglicol. Este medicamento (análogo da purina) possui atividade restrita ao vírus do herpes, e pode ser encontrado sob as formas: *tópica (creme a 5%) e oral (200mg 4/4hs)* podendo ser também usada intravenosa, *(feita habitualmente com 5mg/Kg, de 8/8 horas durante 5 dias)*.^{1,13,21,26}



Figura 4 - Cremes à base de aciclovir para uso tópico.

Se administrado sob a dosagem de 400mg 5x/dia por 5 dias, e o tratamento começar no período certo, há uma redução de 36% na dor e de 27% no tempo de crosta, porém o mesmo não deve ser usado como terapia de rotina.²⁴

Ele age penetrando nas células infectadas, onde se torna o trifosfato de aciclovir e atua como um inibidor e substrato para a DNA polimerase específica, evitando a síntese do DNA virótico, sem interferir com os processos celulares normais.⁵

HABERMANN et al⁹ (1986), avaliaram a eficiência do aciclovir tópico em pacientes com recorrências do herpes labial. O uso tópico do creme aciclovir foi bastante benéfico visto que, depois de iniciado o tratamento, os sintomas referidos (ardor, prurido, dor, formigamento) diminuíram em severidade no segundo dia, tendo sido nula no terceiro. Quanto aos sinais, tornou-se também evidente a queda do número de pacientes com pápula, com vesícula e eritema.

PASCHOAL¹⁵ (1986), realizou um estudo onde 20 pacientes portadores de

herpes labial recorrente receberam instrução para aplicarem o creme do aciclovir assim que surgissem os sinais prodrômicos. As aplicações eram realizadas 5x/dia durante 5 dias. No estudo, os sinais e sintomas diminuíram drasticamente com a aplicação tópica do aciclovir.

INANIR¹⁰ (2000), relatou, em dois casos clínicos, o uso de aciclovir oral (200mg 3x/dia) como terapêutica profilática ao herpes labial recorrente durante 5 dias começando 2 dias antes do trauma cutâneo (depilação). Em ambas as pacientes, o herpes aparecia na região perioral depois de tratamento de depilação elétrica e nenhuma recorrência foi observada depois da profilaxia com aciclovir.

Alguns autores também relataram o uso do aciclovir conjugado a outras drogas como o *Tricosanthin* (TCS). A ação desta substância teve resultado superior ao do próprio aciclovir e quando associados, o TCS fica potencializado no combate a replicação viral.²⁸

Outros mostraram a associação do aciclovir 5% ao creme de modulação imune de hidrocortisona 1% (ME-609). Os pacientes foram expostos aos raios UV para que as lesões recorrentes se manifestassem. Os resultados foram animadores. Houve redução no tempo de cicatrização e no tamanho das lesões (de 60 para 43mm).⁶

Apesar deste medicamento ter boa ação na fase prodrômica^{8,13,14,15,21}, o aciclovir tem sido considerado uma droga de baixa absorção e fraca biodisponibilidade perante pacientes imunocomprometidos, por isso, houve necessidade do surgimento de outros medicamentos mais eficazes no tratamento do herpes simples.^{7,8,24}

Drogas análogas ao Aciclovir

1 - Valaciclovir (Valtrex®)

É uma prodroga do aciclovir que tem aumentado significativamente sua biodisponibilidade, que é 3 a 5x maior, quando comparada a do aciclovir. Após ser reabsorvido, este medicamento é rapidamente transformado em aciclovir e L-valina e sua ação é eficaz e segura. A posologia sugerida como dose segura na recorrência é de 500mg 2x/dia por 5 dias (10 dias frente a infecções severas). Alguns estudos sobre o uso do valaciclovir ainda precisam ser

concluídos.^{21,24}

2 - Fanciclovir (*Famvir Tiltab* ®)

O fanciclovir é a prodroga de uso oral do penciclovir. Este fármaco tem sido utilizado sob a dosagem de 125mg a 250mg 2x/dia.²⁴

Assim como o aciclovir, o fanciclovir também foi estudado no tratamento do herpes labial associado ao corticosteróide. Neste estudo, os pacientes receberam 500mg de fanciclovir oral 3x/dia. Os autores concluíram que o uso coadjuvante do corticosteróide ao fanciclovir é mais eficaz devido a atividade antiinflamatória do corticóide, sendo atribuído a diminuição do número de lesões (162mm para 48mm de diâmetro) e da pressão intraepitelial e redução da atividade da protease.²⁵

Apesar de alguns estudos terem sido concluídos, a FDA não aprovou o uso do fanciclovir na supressão diária do herpes labial.^{21,24}

3 - Galaciclovir (*Gancivir* ® e *Gancivir sódico* ®)

Este medicamento tem atividade similar à do aciclovir, contudo possui maior resistência cruzada e toxicidade, não sendo primariamente utilizado em infecções herpéticas.²⁶ É apresentado apenas sob a forma injetável, sendo indicado para os casos mais complicados.²¹

4 - Penciclovir (*Famvir P* ® - *creme*)

Metabólito do fanciclovir e guanina acíclica derivada do aciclovir, o penciclovir é aprovado pela FDA na terapia do herpes labial. Após estudo comparativo entre o penciclovir creme e o placebo, BONN et al³ (2000), concluíram que o penciclovir tem uma eficiência clínica bastante satisfatória. Os pacientes da pesquisa aplicaram o creme 2x/dia durante 4 dias consecutivos e houve redução importante no tempo médio de cicatrização e no tamanho das lesões.

Segundo STRATEN et al²⁴ (2001), a aplicação tópica do penciclovir 1% a cada 2 horas diminui a duração da lesão (cicatrização), dor e descamação viral. O penciclovir é o primeiro agente tópico que demonstrou ser claramente eficaz no tratamento do herpes labial com experiência clínica comprovada.

Comparado ao aciclovir 5% (*Zovirax*®), o penciclovir 1%

(*Vectavir*®) mostra superioridade comprovada em pesquisa realizada por FEMIANO et al⁷ (2001). O penciclovir tem mais biodisponibilidade e seu mecanismo de ação é similar com o do aciclovir, mas seus efeitos clínicos são melhores. A terapia tópica com o penciclovir, aplicado na fase prodrômica, diminui a sintomatologia e a duração da dor, sendo efetivo até mesmo na infecção estabelecida. Independente da fase da lesão, há um bom resultado terapêutico com este medicamento.

Em pesquisa recente, RABORN et al¹⁸ (2002), relataram o uso do penciclovir 1% frente o placebo. Os autores medicaram pacientes imunodeprimidos e chegaram ao resultado de que o creme penciclovir 1% tem efetividade não somente no período prodrômico, mas mesmo após os sinais e sintomas terem sido efetivados, atuando principalmente na redução da dor e do diâmetro das lesões.

O penciclovir 1% também foi comparado com o aciclovir 3%. Neste estudo, 248 pacientes que tinham recorrência herpética foram selecionados. Os pesquisadores concluíram que os pacientes que receberam medicação com o penciclovir apresentaram menor tempo de cicatrização e de crosta das lesões, o que representa grande significado clínico.¹¹



Figura 5 - Medicamentos à base de aciclovir e análogos.

Foscarnet

Pacientes HIV positivos que usam o aciclovir em baixas doses por um período prolongado, podem adquirir HSV resistentes ao aciclovir. Essa resistência viral é um problema emergencial quando se trata de pacientes imunodeprimidos e é usado apenas por via parenteral, pois tem pobre absorção por via oral.^{5,26}

O Foscarnet é aplicado, então, aos pacientes que apresentam o HSV modificado. O uso desta droga está limitado pois, ela pode causar grandes efeitos colaterais como: flebite, hipofosfatase, hipocalcemia, nefrotoxicidade, anemia, fadiga, complicações gastrointestinais, leucopenia, tremores, irritabilidade, alucinações, ulcerações ate o coma.⁵

CONCLUSÕES

1. Como os vírus estão associados integralmente à função biológica e às vias metabólicas da célula, o desenvolvimento de agente terapêutico eficaz que elimine o vírus e preserve a célula tem sido particularmente difícil.
2. Em casos mais severos, a terapêutica com laser e o uso do aciclovir tem ajudado a minimizar as crises e dificultar o aparecimento de novas lesões.
3. Para aumentar a biodisponibilidade e a eficiência do aciclovir frente a pacientes imunodeprimidos, drogas análogas têm sido testadas. Destas, o penciclovir tem se mostrado a mais eficiente.
4. O uso de vacinas ainda está em avaliação, pois não está descartado a possibilidade da mesma apresentar potencial oncogênico.
5. Cabe ao Cirurgião-Dentista alertar seus pacientes sobre os fatores de risco, assim se estes forem evitados, haverá uma redução na frequência das recorrências.

SUMMARY

An estimated 1/3 of the world's population is affected by an infection that a lot of times have not been receiving necessary attention for the professionals of health, the recurrent herpes labialis. Although the episodes of the herpes labialis are usually little serious and have an self-healing course, a lot of people feel very discomfort and pain with this disease, but they are also inconvenienced because of the appearance and of the infection possibility. This article has the intention of elucidating the readers on the clinical manifestations of the recurrent herpes labialis and the existent

therapeutics for this infection type. Also showing the fact that to herpes labialis don't possess cure, and confirming through the literature that it can be controlled and lessened, mainly if treated in the right moment.

UNITERMS

Recurrent herpes labialis, Laser, Aciclovir, Penciclovir.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALCHORNE, M. A., ALCHORNE, A. O. A. Herpes Simples. **JBM**, v. 66, n. 3, p. 37-39, março, 1993.
2. BALCIUNAS, B. A.; KELLY, M.; SIEGEL, M. A. Manejo clínico das lesões orais comuns. **Current Concepts of oral medicine**, v. 47, p. 31-36, Janeiro, 1991.
3. BOON, R. et al. Penciclovir cream for treatment of sunlight-induced herpes simplex labialis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. **Clin Ther**, v. 22, n. 1, p. 76-90, 2000.
4. CONSOLARO, A.; VASCONCELOS, M. H. F. Etiopatogenia do herpes simples: uma revisão. **Estomat Cult**, v. 14, n. 1/2, p. 66-73, 1984.
5. DUTRA, A. L. T. et al. Infecções pelo vírus herpes simples: correlações com outras patologias. **ROBRAC**, v. 5, n. 16, p.36-39, 1995.
6. EVANS, T.G. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 46, n. 6, p. 1870-1874, Jun, 2002.
7. FEMIANO, F. Recurrent herpes labialis: efficacy of topical therapy with penciclovir compared with acyclovir. **Oral Diseases**, Napoli (Italy), v. 7, n. 1, p. 31-33, 2001.
8. FILHO, M. S. A. et al. Herpes simples labial. **R. Fac. Odontol. Porto Alegre**, v. 34, n. 1, p. 2-8, setembro, 1993.
9. HABERMANN, M. C. et al. Tratamento do herpes simples de recorrência labial com o uso tópico de Aciclovir - creme. **Rev. Bras. Med.**, v. 43, n. 11/12, p. 325-329, novembro/dezembro, 1986.
10. INANIR, I. Acyclovir profilaxis of recurrent herpes labialis before electrolysis. **Acta Derm Venereol**, v. 80, n. 5, p. 385, September/October, 2000.
11. LIN, L. et al. Topical application of penciclovir cream for the treatment of herpes simplex facialis/labialis: a randomized, double-blind, multicentre, aciclovir-controlled trial. **J Dermatolog Treat**, v. 13, n. 2, p. 67-72, Jun, 2002.
12. MOLER, A. et al. Yellow fever vaccination as prophylaxis of herpes labialis. **Ugeskr Laeger**, v. 159, n. 15, p. 2228-2229, Apr, 1997.
13. MOREIRA, L. A.; BORDINI, P. J. Herpes tem controle. **P. J. Jornal Odonto Focus**, ano. II, n. 8, p. 15, agosto, 2001.
14. ONOFRE, M. A. et al. Úlceras bucais: diagnóstico diferencial e conduta clínica. **Odonto 2000**, v. 3, n. 1, p. 23-29, janeiro/junho, 1999.
15. PASCHOAL, L. H. C. Avaliação clínica do creme dermatológico de Aciclovir no tratamento do herpes labial recorrente. **Rev. Bras. Med.**, v. 43, n. 4, p. 104, abril, 1986.
16. PETRI, V. Herpes Simplex: an update. **Rev. Hosp. S. Paulo - Esc. Paul. Med.**, v. 6, n. 1/2, p. 1-6, janeiro/junho, 1995.
17. PLESNIK, V.; MACHALEK, J. Prevention of recurrence of herpes with poliovaccine. **Epidemiol Mikrobiol Imunol**, v. 49, n; 3, p. 103-109, Aug, 2000.
18. RABORN, G. W. et al. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials. **J Am Dent Assoc**, v. 133, n. 3, p. 303-309, Mar, 2002.
19. RALLIS, T. R. Low-intensity laser therapy for recurrent herpes labialis. **J Invest Dermatol**, v. 115, n. 1, p. 131-132, 2000.
20. RANDOLPH, B. Penciclovir for the treatment of herpes simplex labialis: a review. **ASDC J Dent Child**, v. 68, n. 3, p. 189-190, May-Jun, 2001.
21. SILVA, C. C. A.; CERRI, A. Revisão terapêutica utilizada em herpes simples labial. **JBC**, v. 4, n. 23, p. 59-62, setembro/outubro, 2000.
22. TOBLIN, F. A.; LUCAS, K. L. Lisine for management of herpes labialis. **Am J Health Syst Pharm**, v. 38, n. 4, p. 298-300, february, 2001.
23. SHINDL, A.; NEWMANN, R. Low-intensity laser therapy is an effective treatment for recurrent herpes simplex infection. Results from a randomized double-blind placebo-controlled study. **J Invest Dermatol**, v. 113, n. 2, p.221-223, 1999.
24. STRATEN, M. V. et al. A review of antiviral therapy for herpes labialis. **Arch Dermatol**, Texas, v. 137, p. 1232-1235, September, 2001.
25. SPRUANCE, S. L.; MCKEOUG, M. B. Herpes simplex labial responde melhor a corticosteróide associado a famciclovir. **J Infect Dis**, v. 181, p. 1906-1910, 2000.
26. VANNMACHER, L.; FERREIRA, M. A. **Farmacologia Clínica para Dentistas**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 349 p.
27. WHITLEY, R. J.; KIMBERLIN, D. W.; ROIZMAN, B. Herpes simplex viruses. **Clin Infect Dis.**, v. 26, p. 541-553, 1998.
28. ZHENG, Y. T. et al. Enhancement of the anti-herpetic effect of trichosanthin by aciclovir and interferon. **Febs Letters**, v. 469, p. 139-142, 2001.