



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Héric de Souza Camargo

Efetividade do corticosteróide em associação com antiviral para o tratamento da gengivostomatite herpética aguda (GEHA)

Araraquara - SP

2024



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Héric de Souza Camargo

Efetividade do corticosteróide em associação com antiviral para o tratamento da gengivostomatite herpética aguda (GEHA)

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara, para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, na Área de Diagnóstico e Cirurgia.

Orientadora: Cláudia Maria Navarro

Araraquara

2024

C172e

Camargo, Héric de Souza

Efetividade do corticosteróide em associação com antiviral para o tratamento da gengivostomatite herpética aguda (GEHA) / Héric de Souza Camargo. -- Araraquara, 2024

64 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Cláudia Maria Navarro

1. Estomatite herpética. 2. Corticosteróides. 3. Antivirais. 4. Herpes simples. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Héric de Souza Camargo

Efetividade do corticosteróide em associação com antiviral para o tratamento da gengivoestomatite herpética aguda (GEHA)

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas

Presidente e orientador: Prof^a. Dr^a. Cláudia Maria Navarro

2º Examinador: Prof^a. Dr^a. Rose Mara Ortega

3º Examinador: Prof^a. Dr^a. Elaine Maria Massucato Sgavioli

Araraquara, 01 de março de 2024.

DADOS CURRICULARES

Héric de Souza Camargo

NASCIMENTO: 22/02/2000 – Bebedouro – São Paulo

FILIAÇÃO: Carlos Camargo Junior e Flávia Lazzarotto de Souza Camargo

2018 – 2021 Graduação em Odontologia, Universidade de Araraquara – UNIARA.

2022 Capacitação em Cirurgia Oral, Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas – APCD.

2022 Pós-graduação nível Mestrado em Ciências Odontológicas, Área de Concentração de Diagnóstico e Cirurgia, Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP, em andamento.

2023 Estágio voluntário no serviço de Residência em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr/UNESP.

Dedico esta dissertação, em primeiro lugar, a Deus, e em segundo, aos meus pais, Carlos e Flavia, e aos meus irmãos, Henrique e Ana Heloisa. Agradeço profundamente pelo constante apoio, dedicação e amor que têm permeado todas as fases da minha jornada. Cada esforço que vocês empreenderam e continuam a dedicar a mim será eternamente lembrado e honrado. Meu amor, gratidão, carinho e admiração por vocês são infindáveis e jamais se esgotarão. Vocês permanecerão para sempre como meus maiores exemplos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por sempre ter me abençoado e dado forças durante cada etapa da minha vida e especialmente no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais, Carlos e Flavia que sempre me apoiaram e incentivaram a buscar a realização dos meus sonhos, independentemente das dificuldades que a vida fosse me apresentar. Aos meus irmãos Henrique e Ana Heloisa pelo carinho e amor e por sempre estarem comigo me apoiando durante a realização do mestrado, mesmo pelas minhas mudanças de humor causadas pelo estresse e ansiedade durante essa etapa. Aos meus avós maternos, Heber e Rosane pelo amor e incentivo para continuar, aos meus avós paternos, Carlos e Adalzira que mesmo não estando mais entre nós, estavam no meu coração. A todos os meus tios e primos por todo o apoio e amor.

À minha orientadora, Prof Dr^a Cláudia Maria Navarro, toda a minha admiração e gratidão por todo o aprendizado, pela presença constante, por todo carinho e amor, que tornou esse sonho realidade. Além de todo o suporte oferecido, me incentivando nas horas difíceis, de desânimo e cansaço.

Aos pacientes que participaram de forma indireta desta pesquisa, meu eterno respeito e agradecimento.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara e aos professores do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia desta Universidade, em especial às professoras Andreia Bufalino e Elaine Maria Sgavioli Massucato, obrigado por todo empenho, dedicação, carinho, conselhos e ensinamentos a mim passados. A colaboração de vocês foi essencial para meu crescimento profissional.

Aos meus amigos de pós-graduação, Mariana Paravani Palaçon, Camila De Oliveira Barbeiro, Carolina da Silva Nunes, Nathalia Caetano Marques, Deborah Dayely Silveira de Oliveira, Elaine Vedana e Vithor Zago, por todo carinho, amor, momentos de conversas e risadas, vocês foram essenciais para tornar essa fase da minha vida mais leve.

Aos funcionários desta faculdade, principalmente as meninas do segundo andar Juliana, Suleima, Priscila e Isabela. Agradeço a paciência, o auxílio e o carinho durante estes anos.

À CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de financiamento 001.

Camargo HS. Efetividade do corticosteróide em associação com antiviral para o tratamento da gengivoestomatite herpética aguda (GEHA) [dissertação de mestrado] Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

RESUMO

A gengivoestomatite herpética aguda (GEHA) é uma das manifestações clínicas da infecção pelo vírus herpes simples (VHS), caracterizada por um extenso processo inflamatório difuso da mucosa oral, impactando funções que afetam a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento tradicionalmente estabelecido baseia-se no uso de medicamentos antivirais e cuidados paliativos voltados para o alívio sintomático. O presente estudo teve como objetivo comparar o tratamento da GEHA com antiviral combinado com corticosteroide versus tratamento exclusivo com antiviral. Foram selecionados prontuários de pacientes com GEHA tratados no Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP, incluindo 10 casos tratados com antiviral e corticosteroide e 10 casos tratados apenas com antiviral. Os prontuários clínicos e a documentação fotográfica foram avaliados para comparar a evolução clínica dos pacientes, com foco na sintomatologia e cicatrização das lesões orais. Os prontuários clínicos dos pacientes tratados com antiviral e corticosteroide mostraram cicatrização mais rápida das lesões orais e alívio dos sintomas em comparação com o tratamento apenas com antiviral. A remissão da sintomatologia foi estatisticamente significativa ($p = 0,004$). Com base nos resultados apresentados e em casos graves com tendência a evoluir para eritema multiforme, recomenda-se a combinação de antiviral e corticosteroide (Aciclovir 200mg, 1 comprimido a cada 4 horas por 5 dias + Prednisona 20mg por 5 dias) como protocolo de tratamento para reduzir a dor e o tempo de cicatrização das lesões em pacientes com GEHA. Além disso, foi possível observar que a associação do antiviral e corticosteroide foi benéfica para o restabelecimento da qualidade de vida dos pacientes. Consideramos que a associação medicamentosa deve ser bem monitorada e mais estudos clínicos são necessários para avaliar a real efetividade.

Palavras-chave: Estomatite herpética. Corticosteróides. Antivirais. Herpes simples.

Camargo HS. Effectiveness of corticosteroid in combination with antiviral for treatment of the acute herpetic gingivostomatitis (AHGS) [dissertação de mestrado] Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

ABSTRACT

Acute herpetic gingivostomatitis (AHGS) is one of the clinical manifestation of infection by the herpes simplex virus (HSV), characterized by an extensive diffuse inflammatory process of the oral mucosa impacting functions that affect quality of life of the patients. The traditionally established treatment is based on the use of antiviral drugs and palliative care aimed at symptomatic relief. The present study aimed to compare the treatment of AHGS with antiviral combined with corticosteroid versus exclusive antiviral treatment. Clinical files of patients with AHGS treated at the Oral Medicine Service of the Araraquara School of Dentistry - UNESP were selected, including 10 cases treated with antiviral and corticosteroid and 10 cases treated with antiviral alone. Clinical files and photographic documentation were evaluated to compare the clinical evolution of patients, focusing on symptomatology and healing of oral lesions. The clinical files of patients treated with antiviral and corticosteroid showed more rapid healing of oral lesions and relief of symptoms compared to treatment with antiviral alone. The remission of symptomatology was statistically significant ($p = 0.004$). Based on the results presented, in severe cases with a tendency to progress to erythema multiform the combination of antiviral and corticosteroids (Acyclovir 200mg 1 tablet every 4 hours for 5 days + Prednisone 20mg for 5 days) is recommended as a treatment protocol to reduce pain and lesion healing time for patients with AHGS. Additionally, it was observed that the combination of antiviral and corticosteroids improved the patient's quality of life. It is important to note that drug combinations should be closely monitored, and further clinical studies are necessary to evaluate their effectiveness.

Keywords: Stomatitis herpetic. Adrenal cortex hormones. Antiviral agents. Herpes simplex.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	11
2.1 Objetivos Específicos.....	11
3 REVISÃO DA LITERATURA	12
3.1 Gengivoestomatite Herpética Aguda (GEHA).....	12
3.2 Herpes Labial Recorrente.....	13
3.3 Herpes Zoster.....	14
3.4 Eritema Multiforme	16
3.5 Antivirais	17
3.6 Corticosteróides	18
3.7 Tratamento de Lesões por HSV com Antivirais Associados a Corticosteróides	20
3.7.1 Herpes labial recorrente	21
3.7.2 Herpes zoster.....	21
3.7.3 Eritema multiforme.....	21
3.7.4 Gengivoestomatite herpética aguda	22
4 MATERIAIS E MÉTODOS	23
4.1 Seleção da Amostra	23
4.2 Protocolos de Tratamento.....	23
4.3 Critérios de Inclusão	23
4.4 Critérios de Exclusão	23
4.5 Análise Estatística.....	24
5 RESULTADOS	25
6 DISCUSSÃO	49
7 CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICE A.....	57
ANEXO A	61

1 INTRODUÇÃO

Os herpesvírus humano (HHVs) pertencem à família Herpesviridae e são divididos em oito subtipos conhecidos por infectar humanos: herpesvírus humano 1 (HHV-1) ou vírus herpes simples 1 (HSV-1); herpesvírus humano 2 (HHV-2) ou vírus herpes simples 2 (HSV-2); herpesvírus humano 3 (HHV-3) ou vírus da varicella-zoster (VZV); herpesvírus humano 4 (HHV-4) ou vírus Epstein-Barr (EBV); herpesvírus humano 5 (HHV-5) ou citomegalovírus (CMV); herpesvírus humano 6A (HHV-6A); herpesvírus humano 6B (HHV-6B); herpesvírus humano 7 (HHV-7); e o herpesvírus humano 8 (HHV-8) ou vírus associado ao sarcoma de Kaposi^{1,2}.

O vírus herpes simples (HSV) é um agente infeccioso que causa dois tipos de doenças bucais, a gengivoestomatite herpética aguda (GEHA) e o herpes labial recorrente³. Tradicionalmente o HSV possui dois sorotipos, o HSV-1 que se adapta melhor e atua de forma mais eficiente, nas regiões oral, facial e ocular, e o HSV-2 que se adequa melhor às regiões genitais, envolvendo caracteristicamente a genitália e a pele abaixo da cintura¹⁻⁵.

As complicações associadas à infecção pelo HSV incluem infecções da pele, de mucosas, ocular, do sistema nervoso e dos órgãos genitais, as quais podem produzir rinite, ceratite, ceratoconjuntivite, encefalite, meningite, paralisia facial, neuralgia trigeminal, infecção bacteriana secundária, nos homens não circuncidados podem ocorrer os quadros de fimose ou parafimose, e herpes neonatal. Além dessas complicações, pode-se incluir ainda o eritema multiforme (EM) que representa uma reação de hipersensibilidade, podendo ser desencadeada pela ativação do HSV⁶.

O tratamento das lesões orais associadas ao HSV geralmente implica no emprego de medicamentos antivirais, sendo aplicados tanto em infecções primárias quanto em recorrentes, os quais podem auxiliar na redução da intensidade e na extensão dos sintomas. Diversos medicamentos antivirais estão disponíveis, tais como o Valaciclovir, o Famciclovir e o Aciclovir. A utilização profilática de antivirais para prevenir recorrências de infecções pelo HSV tem se mostrado benéfica, especialmente para pacientes imunocomprometidos e aqueles que sofrem de recorrências frequentes de infecções orais ou genitais. Nota-se ocasionalmente a utilização de antivirais em combinação com corticosteroides, sendo essa associação mais difundida na área médica do que na odontológica^{3,4}. Não foram encontradas publicações abordando o uso combinado de corticosteróide e antivirais para tratamento de GEHA.

Em 2013, iniciou-se no Serviço de Medicina Bucal (SMB) um novo protocolo de tratamento para GEHA, baseado no uso combinado de antivirais com corticosteróides

sistêmicos com base no uso combinado dessas duas drogas para tratamento de outras doenças causadas pelo HSV. Este novo protocolo tem mostrado resultados promissores na remissão da dor, na aceleração da cicatrização e na prevenção de recidivas da infecção.

2 OBJETIVO

Comparar o tratamento da GEHA com antiviral exclusivo e com antiviral associado a corticosteróide.

2.1 Objetivos Específicos

Avaliar a evolução clínica da GEHA tratada exclusivamente com antiviral com enfoque para o tempo de remissão de sinais e sintomas.

Avaliar a evolução clínica da GEHA tratada com antiviral associado a corticosteróide com enfoque para o tempo de remissão de sinais e sintomas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Gengivoestomatite Herpética Aguda (GEHA)

A GEHA é a manifestação sintomática primária da infecção pelo HSV. O contágio ocorre por contato íntimo com indivíduo transmissor do vírus, a partir de superfície mucosa, secreções ou lesão infectante, e por via indireta pelo uso de utensílios contaminados⁷.

A GEHA raramente ocorre antes dos primeiros seis meses de vida, uma vez que os recém-nascidos mantêm elevados níveis de anticorpos maternos. Assim, a maior prevalência é observada em crianças entre dois e quatro anos de idade, embora possam ser afetados também adultos que não tenham sido expostos anteriormente ao HSV⁸⁻¹⁰.

Sistemicamente o paciente desenvolve mal-estar, prostração, febre, anorexia, artralgia, cefaléia e linfadenopatia regional. As manifestações bucais, incluem inflamação gengival (eritema linear) e formação de múltiplas vesículas acometendo especialmente gengiva, língua, palato e lábios. Por vezes, outras mucosas como a nasal e a conjuntival também estão envolvidas, sendo a primo-infecção. Logo após, as formações vesiculares rompem-se dando lugar a ulcerações extensas circundadas por halo eritematoso. Com a evolução da doença, frequentemente aparecem lesões na pele perioral e, às vezes, nos dedos, devido à auto-inoculação por sucção digital ou onicofagia, as quais formam crostas após o rompimento das vesículas. A língua saburrosa, a sialorréia e a dor intensa completam o quadro clínico. A gravidade da doença está relacionada à virulência do HSV e à resposta imune do hospedeiro⁷⁻¹⁰.

O diagnóstico da GEHA é eminentemente clínico, através da história do paciente e das manifestações clínicas, embora eventualmente exames laboratoriais possam auxiliar nos casos atípicos⁶⁻¹¹. Destacam-se como diagnóstico diferencial o EM, a Síndrome de Stevens-Johnson, o líquen plano bolhoso, a estomatite aftosa recorrente, a gengivite necrotizante, a mononucleose infecciosa e a agranulocitose⁶⁻⁸.

O tratamento tradicional inclui o uso de antivirais, sendo o antiviral de escolha o Aciclovir que pode ser administrado por via tópica, oral ou endovenosa, devendo ser mantido até o desaparecimento das lesões. A posologia indicada é de 200 ou 400 mg cinco vezes ao dia durante cinco dias. Além disso, podem ser indicados analgésicos e antipiréticos para diminuir a sintomatologia dolorosa e a febre como Paracetamol ou Ibuprofeno, dieta fria com alimentos leves e macios e a utilização de antissépticos locais, como Gluconato de Clorexidina 0,2%^{6,8-}

Figura 1 – Lesões de GEHA localizadas em mucosa jugal direita e lábio inferior



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 2 – Lesões de GEHA localizadas em lateral de língua direita



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

3.2 Herpes Labial Recorrente

Depois da fase inicial da infecção, o vírus permanece inativo nos tecidos neurais e orofaciais. As recorrências são associadas a diversos fatores, como exposição solar, estresse, fadiga, alterações hormonais e traumas¹²⁻¹⁴. Condições estressantes em pacientes podem ocorrer tanto física quanto emocionalmente. Durante condições estressantes, haverá uma diminuição nas células T CD4 e nas células T CD8, de modo que elas não podem proteger o corpo do vírus HSV-1 latente, ocorrendo então a reativação¹⁴.

Essas recorrências são precedidas por sinais prodrômicos, como ardência, formigamento, queimação, dor ou inchaço na área onde as lesões se desenvolverão. Esses sinais prodrômicos refletem as mudanças na estrutura e função dos nervos e células locais durante a replicação viral¹²⁻¹⁴.

Além das lesões mais comuns nos lábios e na pele ao redor, a reativação do HSV pode resultar em manifestações intraorais recorrentes, especialmente em áreas de mucosa queratinizada, como o palato duro e a gengiva inserida. Nestes casos, também podem ocorrer sinais prodrômicos¹²⁻¹⁴.

Dentro de algumas horas após o início dos sinais prodrômicos, uma área avermelhada aparece, seguida por múltiplas pequenas vesículas confluentes ao longo da linha de Klein, na semimucosa ou na região perilabial, quando ocorre nos lábios (a recorrência intraoral é menos evidente nesta fase). As lesões se rompem rapidamente, formando áreas ulceradas que podem se fundir para criar lesões maiores e irregulares, algumas com pseudomembrana quando na

pele, cobertas por crosta. Este é o período ativo do vírus. Após a resolução da infecção, o vírus retorna ao gânglio trigeminal, permanecendo inativo até que um dos fatores desencadeantes esteja presente, desencadeando uma nova infecção¹²⁻¹⁴.

Em pacientes imunocomprometidos, as lesões recorrentes são ainda mais agressivas, dolorosas e de cicatrização lenta do que no paciente imunocompetente¹³.

Figura 3 – Lesões de herpes labial recorrente com lesões localizadas em lábio inferior



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 4 - Lesões de herpes intraoral com lesões localizadas em região de palato esquerdo



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

3.3 Herpes Zoster

O herpes zoster manifesta-se por meio de uma erupção cutânea unilateral, que se desenvolve ao longo do ramo nervoso afetado, sem ultrapassar a linha média. O quadro inicial apresenta eritema, seguido pelo surgimento de vesículas, formando uma faixa característica. Sintomas prodrômicos, como dor, ardência ou parestesia, podem preceder as manifestações cutâneas. À medida que a condição progride, as vesículas tendem a se agrupar em lesões maiores, preenchidas com líquido, evoluindo para pústulas e, eventualmente, rompendo-se para formar áreas ulceradas que desenvolvem crostas, podendo persistir por até 7 dias. A fase contagiosa perdura até que as lesões se tornem crostas, mas a taxa de transmissão do vírus a partir das lesões de herpes zoster é geralmente menor do que a partir das lesões de varicela¹⁵⁻¹⁸.

O diagnóstico é predominantemente clínico, embora alguns exames complementares, como exames sorológicos, imunohistoquímica, cultura do líquido vesicular e a reação em cadeia da polimerase (PCR), possam ser realizados. No entanto, esses testes frequentemente

não são específicos para o herpes zoster, podendo fornecer resultados semelhantes aos da varicela ou do herpes simples¹⁵⁻¹⁸.

Na mucosa oral, as manifestações do herpes zoster assemelham-se ao padrão cutâneo, com vesículas confluentes unilateralmente. Os sintomas prodrômicos na região oral variam de formigamento leve a dor intensa, acompanhados por febre, calafrios, cefaleia, mal-estar e outros sintomas sensoriais. As manifestações orais ocorrem quando os ramos maxilar e/ou mandibular do nervo trigêmeo são afetados, resultando em vesículas e ulcerações ao longo desses ramos¹⁵⁻¹⁸.

A dor associada ao herpes zoster tem impacto significativo na qualidade de vida, interferindo nas atividades diárias dos pacientes. A detecção precoce dos sintomas é crucial, mas o diagnóstico durante o período prodrômico pode ser desafiador, dada a demora no aparecimento das lesões cutâneas. O tratamento precoce é essencial para prevenir complicações¹⁵⁻¹⁸.

Dentre as complicações pode-se citar: neuralgia pós-herpética (NPH), síndrome de retenção de meningite, pseudo-obstrução colônica aguda, queloides e outros tipos de resposta isotópica, formação de pseudo-hérnias e cistos, EM, vasculite e herpes zoster recorrente¹⁷.

Embora a maioria dos casos se resolva em semanas, a NPH é a complicação mais comum, caracterizada por dor neuropática persistente que pode durar meses ou até anos após a fase aguda. Fatores de risco incluem idade acima de 50 anos, sexo feminino, erupções cutâneas severas e dor intensa durante a fase aguda, podendo a NPH ter um impacto duradouro na qualidade de vida, com casos raros relatados com persistência por até duas décadas e relatos extremos de suicídio devido à dor intensa associada¹⁷.

Figura 5 – Lesões de herpes zoster localizadas em pele apenas do lado direito



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 6 - Lesões de herpes zoster localizadas em palato e rebordo direito



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

3.4 Eritema Multiforme

O EM é uma doença cutânea e algumas vezes mucocutânea imunomediada aguda tipicamente desencadeada pelo HSV e eventualmente por medicamentos (anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos (eritromicina, nitrofurantoína, penicilinas, sulfonamidas e tetraciclina), antiepilépticos, barbitúricos, fenotiazinas, estatinas e sulfonamidas) e outros agentes infecciosos (Citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da hepatite C, vírus influenza, mycoplasma pneumoniae e candidíase vulvovaginal)¹⁹. Em muitos casos o fator desencadeante do EM permanece desconhecido.

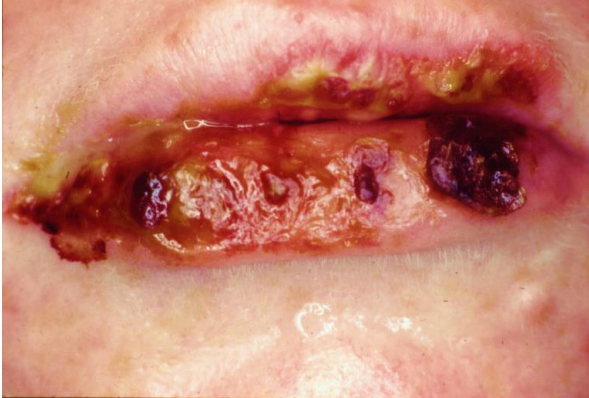
Classicamente as lesões aparecem como manchas com halo avermelhado com um ponto central mais acinzentado em forma de alvo com anéis concêntricos e variação de cor. Usualmente as lesões de EM irrompem em 72h e em alguns casos produzem prurido ou sensação de ardência.

O EM pode ser dividido em 2 grandes categorias: EM menor – sem envolvimento de mucosa; e EM maior – com envolvimento de mucosas. As regiões da mucosa oral mais comumente acometidas são lábios, língua e mucosa jugal. Outras mucosas, como genitais ou oculares, também podem ser acometidas²⁰.

A identificação da etiologia do EM é crucial para o tratamento bem-sucedido. Nos casos de EM induzido por HSV, recomenda-se intervenção inicial com antiviral para redução da sintomatologia e duração do curso clínico. Têm sido descritos casos de EM pós infecção pelo SARS-COV-2^{21,22}.

Como formas graves do EM pode-se citar a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET). Elas são classificadas como um espectro de doenças, distinguidas apenas pela gravidade. Esses distúrbios são desencadeados por medicamentos e causam uma reação mucocutânea grave que leva ao descolamento epidérmico e à necrose. A SSJ é a doença menos grave e é identificada quando há menos de 10% de envolvimento da pele. Quando o envolvimento da pele é superior a 30%, a condição é então classificada como NET. Em aproximadamente 87% a 100% dos casos, as membranas mucosas estão envolvidas, incluindo ocular, oral e genital. A SSJ e a NET podem ocorrer em pacientes de qualquer idade e é mais comumente encontradas em mulheres do que em homens²⁰.

Figura 7 – Lesões de EM localizadas em lábio superior e inferior (crosta hemorrágica)



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 8 – Lesões de EM em alvo localizadas em pele na região de punho



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

3.5 Antivirais

O aciclovir, um análogo acíclico da guanossina, é um antiviral amplamente utilizado no tratamento das infecções por HSV-1 e HSV-2 devido à sua eficácia, baixo custo e segurança. Para ser ativo, o aciclovir requer fosforilação intracelular pela timidina quinase viral. Embora seja eficaz na inibição da síntese de novas cópias do genoma viral durante a replicação, não cura a infecção latente nos neurônios. O tratamento oral apresenta limitações, como baixa absorção e potencial neurotoxicidade em idosos com problemas renais. Além disso, o HSV pode desenvolver resistência ao aciclovir por meio de mutações nos genes da timidina quinase viral e da DNA polimerase viral, especialmente em indivíduos imunossuprimidos²³⁻²⁵.

Valaciclovir, penciclovir e famciclovir são alternativas ao aciclovir no tratamento de lesões cutâneas causadas por HSV-1 e HSV-2, sendo considerados medicamentos de primeira linha. Esses análogos de ácidos nucleicos compartilham um mecanismo de ação que interfere na função da DNA polimerase viral, reduzindo lesões herpéticas e a dor associada em cerca de 1-3 dias quando usados topicamente. O valaciclovir, um pró-fármaco do aciclovir, tem maior absorção intestinal (54%), enquanto o penciclovir, buscando uma fosforilação mais rápida que o aciclovir, apresenta uma meia-vida significativamente maior (10 h para HSV-1 e 20 h para HSV-2). Famciclovir, derivado do penciclovir, possui biodisponibilidade oral aumentada. Valaciclovir também trata infecções por HSV-1, HSV-2, VZV e citomegalovírus, enquanto famciclovir é aprovado para herpes genital, orolabial e VZV. Contudo, resistência pode ocorrer,

com relatos de resistência cruzada entre valaciclovir e aciclovir, além de resistência ao penciclovir em pacientes imunocomprometidos relacionada à deficiência de timidina quinase²³⁻²⁵.

Ganciclovir, cidofovir e foscarnet são alternativas ao aciclovir no tratamento do herpesvírus. O ganciclovir, é um análogo do ácido nucleico que não requer proteínas virais para sua ativação na célula. Está indicado para o CMV, demonstrando também atividade contra o HSV-1 e HSV-2, mas possui consideráveis efeitos colaterais, como nefrotoxicidade, neutropenia, mielossupressão, confusão, estado mental alterado, ansiedade, ataxia, tremores, convulsões, febre, níveis anormais de enzimas hepáticas no soro, diarreia, náuseas, entre outros²³⁻²⁵.

Cidofovir atua como análogo de nucleotídeo, inibindo efetivamente a replicação do DNA viral, demonstrou ser eficaz contra casos de HSV. O foscarnet, um análogo do pirofosfato, inibe a DNA polimerase viral, mostrando resistência apenas por mutações no gene da DNA polimerase viral. Ambos apresentam efeitos adversos, como nefrotoxicidade e desequilíbrios metabólicos²³⁻²⁵. O Quadro 1 resume os compostos antivirais discutidos acima.

Quadro 1 - Medicamentos antivirais contra HSV

Medicação	Mecanismo de ação	Tipo molecular
Aciclovir	Inibidores da replicação do DNA viral	Análogo de nucleosídeo
Valaciclovir		Análogo de nucleosídeo
Penciclovir		Análogo de nucleosídeo
Vanciclovir		Análogo de nucleosídeo
Ganciclovir		Análogo de nucleosídeo
Cidofovir		Análogo de nucleotídeo
Foscarnet		Análogo de pirofosfato

Fonte: Adaptado de Álvarez et al.^{23, p.6}.

3.6 Corticosteróides

Os glicocorticóides são hormônios esteróides que atuam através de diferentes mecanismos em células-alvo. Eles são sintetizados pela glândula adrenal, mais especificamente na sua porção cortical, e sua produção é regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) da hipófise e pelo hormônio liberador de corticotrofina hipotalâmica (CRH). Eles são conhecidos por exercer uma ampla gama de efeitos fisiológicos, incluindo a regulação do metabolismo, a resposta imunológica e a resposta ao estresse^{26,27}.

Os glicocorticóides atuam em nível celular ligando-se a um receptor citoplasmático específico, o receptor de glicocorticóides (GR), presente em praticamente todas as células. A ligação do hormônio ao receptor provoca uma série de eventos intracelulares que resultam na ativação ou inibição da expressão de genes-alvo. Esses receptores podem atuar através de dois mecanismos de ação distintos^{26,27}

No mecanismo de ação tipo 1, os glicocorticóides se ligam a um receptor localizado no citoplasma das células-alvo, permitindo que o complexo ativado se mova rapidamente para o núcleo e se ligue ao DNA. Dentro do núcleo, os receptores de glicocorticóides formam um dímero que se liga a sítios de ligação do DNA chamados “elementos de resposta de glicocorticóides” (GRE). Essa ligação pode levar à transcrição de vários genes, dentre eles os que codificam lipocortina, vasocortina, endonuclease, ribonucleases, endopeptidases, somatostatina, fator inibidor de migração, receptores para hormônios e citocinas²⁶⁻³⁰.

No mecanismo de ação tipo 2, não há ligação com os GREs. Os glicocorticóides podem atuar por interação proteína-proteína, sem interação com o DNA. Eles ativam a proteína ativadora-1 (AP-1), um fator de transcrição composto de dímeros da família de proteínas Jun e Fos. Isso resulta na inibição da transcrição de algumas interleucinas e citocinas, que são induzidas no processo inflamatório e que não apresentam os “elementos de resposta aos glicocorticóides” nas regiões promotoras de seus genes. Todos esses mecanismos de repressão transcricional via interação proteína-proteína são chamados coletivamente de transrepressão. Muitas proteínas virais, lipopolissacarídeos bacterianos, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias exercem seus efeitos por meio da ativação de NF- κ B e AP1. Isso explica em nível molecular porque, além de sua ação imunossupressora, os glicocorticóides são potentes anti-inflamatórios. A transrepressão é o mecanismo fundamental pelo qual os glicocorticóides exercem sua ação anti-inflamatória e imunossupressora. Esse mecanismo de ação pode explicar a ação rápida de alguns glicocorticóides, justificando seu uso em corticoterapia “de pulso”²⁶⁻²⁹.

Os efeitos dos glicocorticóides na expressão gênica têm um impacto significativo na resposta inflamatória e imunológica do organismo. Eles são capazes de suprimir a produção e a ação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-1 β , bem como a migração de células inflamatórias para os tecidos^{26,28}.

Em resumo, os glicocorticóides exercem seus efeitos por meio de uma complexa rede de mecanismos moleculares, envolvendo a regulação da expressão gênica e a influência na atividade de fatores de transcrição e coativadores. Esses efeitos têm um impacto significativo na resposta inflamatória, imunológica e metabólica do organismo, e são responsáveis pelos

efeitos terapêuticos dos glicocorticóides em uma variedade de doenças inflamatórias e autoimunes^{26,28}.

Compostos de ação curta, como a hidrocortisona (cortisol), apresentam potências mais baixas, enquanto medicamentos de ação intermediária, como prednisona e metilprednisolona, são quatro a cinco vezes mais potentes que a hidrocortisona; a dexametasona, um corticosteróide de ação prolongada, apresenta potência cerca de 25 vezes maior que os compostos de ação curta³¹⁻³³. O Quadro 2 mostra as durações, potências e meia-vida correspondentes de corticosteróides sistêmicos.

Quadro 2 - Duração, potência e meia-vida dos corticosteróides sistêmicos

Tipo de corticosteróide sistêmico	Medicação
Corticosteróide de curta duração com baixa potência (meia-vida biológica <12h)	Hidrocortisona
	Acetato de cortisona
	Deflazacort
Corticosteróides de duração e potência intermediárias (meia-vida biológica de 12-36h)	Prednisona
	Prednisolona
	Metilprednisolona
	Triancinolona
Corticosteróides de longa duração com alta potência (meia-vida biológica de 36-54h)	Dexametasona
	Betametasona

Fonte: Adaptado de Prete e Bancos^{33, p.8}.

A prednisona é o corticosteróide oral mais prescrito na prática odontológica. A dose inicial deve ser administrada diariamente, até obter-se controle da doença, sendo portanto variável. O uso de um agente de curta duração, administrado em baixas doses e em dias alternados minimiza os efeitos colaterais^{26,28,34}.

3.7 Tratamento de Lesões por HSV com Antivirais Associados a Corticosteróides

O tratamento das lesões orais associadas ao HSV geralmente envolve o uso de medicamentos antivirais, que podem ajudar a reduzir a gravidade e a duração dos sintomas. Existem vários medicamentos antivirais disponíveis, como o Aciclovir, o Valaciclovir e o Penciclovir. Eventualmente observa-se o uso de antivirais em associação com corticosteróide, sendo esta associação mais difundida na Medicina do que na Odontologia.

3.7.1 Herpes labial recorrente

As opções atuais de tratamento para Herpes labial recorrente incluem medicamentos antivirais orais ou para uso tópico e cremes anestésicos para melhora da sintomatologia. No entanto, o tratamento apenas com antivirais não é muito eficaz e, na maioria dos casos, tem apenas um efeito limitado na duração da doença. Estudos têm sugerido associar corticosteróides a agentes antivirais para aumentar a eficiência do tratamento. No entanto, existe controvérsia sobre a adição de corticosteróides pois eles podem reduzir o sistema de defesa natural contra infecções³⁵.

Estudos indicam que a combinação de antiviral e corticoesteróide (Aciclovir 5% e Hidrocortisona 1%) pode ser eficaz para o tratamento de Herpes labial recorrente^{36,37}. A aplicação do creme 5 vezes ao dia, durante 5 dias, impediu a progressão das lesões, diminuiu o tempo de cicatrização e reduziu significativamente a área da lesão cumulativa comparado ao uso isolado de Aciclovir e de placebo. Além disso, as reações adversas são menores no tratamento com corticosteróides tópicos associados a antivirais do que no tratamento apenas com antivirais³⁵.

3.7.2 Herpes zoster

Em pacientes com Herpes Zoster, o uso de antivirais pode ajudar a reduzir a infecção viral, enquanto os corticosteróides atuam no controle do processo inflamatório. A infecção por Herpes Zoster pode aparecer em um sistema imunológico enfraquecido e pode estar associada a várias complicações. O tratamento com corticosteróides em pacientes imunocomprometidos ainda é discutível, e quando indicado, deve ser monitorado com extremo cuidado pelo risco de agravamento da infecção viral com disseminação sistêmica³⁸.

3.7.3 Eritema multiforme

As modalidades de tratamento do EM diferem para a doença aguda e recorrente. Na doença aguda, segundo alguns autores, o tratamento raramente é necessário, pois as lesões normalmente regridem ao longo de várias semanas, e o tratamento de suporte é focado na melhora dos sintomas. No EM recorrente, o tratamento de primeira linha abrange terapias sistêmicas e tópicas. As terapias sistêmicas incluem corticoterapia e profilaxia antiviral. As

terapias tópicas incluem corticosteróides de alta potência e soluções antissépticas ou anestésicas para a mucosa oral. A doença refratária ou resistente é difícil de tratar, geralmente contando com agentes imunossupressores, antibióticos, anti-helmínticos e antimaláricos³⁹.

3.7.4 Gengivoestomatite herpética aguda

O tratamento consiste no uso de antivirais, como o Aciclovir, sendo usados tanto em infecções primárias quanto recorrentes. No entanto, a resistência do Aciclovir é uma questão crescente em indivíduos imunocomprometidos, que geralmente sofrem de episódios mais frequentes e graves de reativação do HSV-1^{40,41}. O uso profilático de antivirais para prevenir recorrências de infecções por HSV tem se mostrado útil, especialmente para pacientes imunocomprometidos e aqueles com recorrências frequentes de infecções orais ou genitais⁴².

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente projeto de pesquisa foi executado mediante a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP.

4.1 Seleção da Amostra

Foi realizado um estudo retrospectivo, cujos dados clínicos foram obtidos dos prontuários de pacientes diagnosticados com GEHA do serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP. Neste estudo foram comparados dois protocolos de tratamento para estomatite por HSV, sendo tratamento antiviral associado à corticosteróide e antiviral exclusivo (terapia convencional).

4.2 Protocolos de Tratamento

Para o estudo, foram selecionados 20 prontuários de pacientes com GEHA, divididos em 2 grupos de acordo com o protocolo de tratamento utilizado, a saber:

Antiviral + Corticosteróide (Aciclovir 200mg 1 comprimido de 4 em 4 horas durante 5 dias + Prednisona 20mg durante 5 dias): 10 casos

Antiviral exclusivo (Aciclovir 200mg 1 comprimido de 4 em 4 horas durante 5 dias): 10 casos

4.3 Critérios de Inclusão

Prontuários de pacientes com GEHA sem tratamento prévio com outro profissional para o episódio atual.

4.4 Critérios de Exclusão

- Pacientes com diagnóstico inconclusivo;
- Pacientes submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço;
- Pacientes com outras doenças imunomediadas em mucosa oral.

4.5 Análise dos Prontuários

Foram coletadas dos prontuários clínicos do SMB dados sobre queixa principal, saúde oral e sistêmica, uso de medicamentos, comorbidades associadas, histórico de doenças bucais associadas a infecção pelo HSV, episódios prévios de herpes recorrente ou GEHA, entre outros.

Foram avaliados os registros fotográficos arquivados nos prontuários bem como anotações nos referidos prontuários para a avaliação da evolução do tratamento proposto.

4.5 Análise Estatística

Foi feita uma análise descritiva comparando as características dos pacientes em cada grupo com o auxílio do programa Epi Info 7, software gratuito disponibilizado pelo Centers for Disease Control and Prevention. Para comparar os diferentes tratamentos propostos, foi realizado o teste de normalidade utilizando o teste Shapiro-Wilk, e como a amostra apresentou uma distribuição não normal, foi realizado o teste Mann-Whitney. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Os resultados referem-se aos 20 prontuários de portadores de GEHA atendidos no SMB da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, sendo 10 tratados com antiviral associado a corticosteroide e 10 com antiviral exclusivo. No grupo de pacientes que foram tratados com antiviral associado a corticosteroide (Grupo 1), a média de idade foi de 30,5, sendo 90% do sexo masculino e 10% do sexo feminino. Já no grupo dos pacientes tratados com antiviral exclusivo (Grupo 2), a média de idade foi de 18,1, sendo 80% do sexo feminino e 20% do sexo masculino. Como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) em relação à idade média, gênero e etnia. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

		Grupo 1		Grupo 2		P
		(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)		
		(n=10)		(n=10)		
		n	%	n	%	
Idade (anos)	Média (desvio-padrão)	30,5 (10,9)	-	18,1 (7,2)	-	0,008*
Gênero	Feminino	1	10	8	80	
	Masculino	9	90	2	20	
Etnia	Branco	8	80	7	70	
	Negro	1	10	-	-	
	Amarelo	-	-	-	-	
	Não Consta	1	10	3	30	

*Teste T Student

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) em relação ao encaminhamento por outros profissionais ao SMB. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Grupo 1		Grupo 2	
	(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)	
	(n=10)		(n=10)	
	n	%	n	%
Origem do profissional				
Cirurgião-dentista do serviço público	4	40	1	10
Cirurgião-dentista do serviço particular	2	20	2	20
Médico do serviço público	-	-	2	20
Médico do serviço particular	1	10	2	20
Outro	3	30	3	30

Fonte: Elaboração própria.

Dos 20 pacientes, 9 apresentaram linfonodos palpáveis, sendo 4 do grupo 1 e 5 do grupo 2, e 4 eram em cadeia cervical anterior, 1 em cadeia submentoniana e 4 em cadeia submandibular. Conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) de acordo com os linfonodos palpáveis e as cadeias atingidas. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Grupo 1		Grupo 2	
	(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)	
	(n=10)		(n=10)	
	n	%	n	%
Linfonodos palpáveis	4	40	5	50
Cadeias				
Cervical anterior	2	50	2	40
Submentoniana	1	25	-	-
Submandibular	1	25	3	60

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) de acordo com a sintomatologia e alterações funcionais. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Grupo 1		Grupo 2	
	(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)	
	(n=10)		(n=10)	
	n	%	n	%
Apresentou sintomatologia	10	100	10	100
Sintomas				
Dor	9	90	10	100
Parestesia	1	10	2	20
Febre	4	40	5	50
Prostração	2	20	2	20
Apresentou alterações funcionais	5	50	5	50
Deglutição	1	10	5	50
Fonação	1	20	1	20
Alimentação	5	50	4	40

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) de acordo com a localização anatômica.
Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

Localização anatômica	Grupo 1		Grupo 2	
	(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)	
	(n=10)		(n=10)	
	n	%	n	%
Lábio superior	9	90	1	10
Lábio inferior	9	90	6	60
Língua	8	80	7	70
Mucosa jugal	8	80	3	30
Assoalho bucal	4	40	2	20
Rebordo alveolar	2	20	6	60
Palato	2	20	1	10
Gengiva	8	80	6	60

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) de acordo com as lesões em pele. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Grupo 1		Grupo 2	
	(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)	
	(n=10)		(n=10)	
	n	%	n	%
Lesões em pele	4	40	-	-
Palma da mãos	2	20	-	-
Planta dos pés	1	10	-	-
Pênis	3	30	-	-

Fonte: Elaboração própria.

Após a associação das lesões intraorais e extraorais, pode-se considerar que 4 dos pacientes do grupo 1 apresentaram EM associado a GEHA.

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) de acordo com os exames complementares. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Grupo 1		Grupo 2	
	(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)	
	(n=10)		(n=10)	
	n	%	n	%
Exames complementares	4	40	1	10
Hemograma completo	4	40	1	10
Coagulograma	2	20	-	-
Sorologia para HSV (IgG e IgM)	2	20	-	-

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) de acordo com as doenças sistêmicas.
Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Grupo 1		Grupo 2	
	(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)	
	(n=10)		(n=10)	
	n	%	n	%
Doenças sistêmicas	5	50	7	70
Cardiovascular	1	10	-	-
Respiratório	3	30	3	30
Imunológico	1	10	1	10
Gastrointestinal	2	20	1	10
Genitourinário	-	-	1	10
Endócrino	1	10	1	10
Neurológico	-	-	1	10
Hematológico	-	-	1	10
Músculo-esquelético	2	20	-	-
Pele	1	10	1	10

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 9 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) de acordo com o uso de medicamentos. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Grupo 1		Grupo 2	
	(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)	
	(n=10)		(n=10)	
	n	%	n	%
Uso de medicamentos	5	50	4	40
Antinflamatório/analgésico	2	20	2	20
Antiobiótico	2	20	2	20
Anticoncepcional	-	-	1	10
Antialérgico	-	-	1	10
Psiquiátrico	1	10	-	-
Outros medicamentos	2	20	1	10

Fonte: Elaboração própria.

O teste estatístico para comparar os diferentes tratamentos propostos entre o grupo 1 e o grupo 2, sendo o tempo para a remissão das lesões em dias foi o Mann – Whitney após observar a distribuição não normal dos dados. A média de dias para a remissão das lesões no grupo 1 foi de 6,3 dias e de 8,4 dias no grupo 2, porém não foi estatisticamente significativo ($p>0,05$) com nível de significância (α) de 5%. Como mostra a Tabela 10

O teste estatístico para comparar os diferentes tratamentos propostos entre o grupo 1 e o grupo 2, sendo o tempo para a remissão da sintomatologia em dias, também, foi o Mann – Whitney após observar a distribuição não normal dos dados. A média de dias para a remissão da sintomatologia no grupo 1 foi de 3,5 dias e de 6,4 dias no grupo 2, sendo estatisticamente significativo ($p<0,05$) com nível de significância (α) de 5%. Como mostra a Tabela 10

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes com GEHA (n = 20) de acordo com o tempo médio para a remissão das lesões e da sintomatologia em dias. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Grupo 1		Grupo 2		<i>P</i>
	(Antiviral + Corticosteróide)		(Antiviral)		
	(n=10)		(n=10)		
	mean	SD	mean	SD	
Remissão das lesões	6,3	2,3	8,4	4,0	
Remissão da sintomatologia	3,5	1,7	6,4	1,8	0,004*
Recidivas	1,3	1,9	0,1	0,3	

*Teste Mann-Whitney

Fonte: Elaboração própria.

Com relação à remissão de lesões e da sintomatologia, no grupo 1, o primeiro paciente obteve remissão completa das lesões em torno de 7 dias (Figura 9) e da sintomatologia em 2 dias, o segundo paciente teve remissão completa das lesões por volta dos 9 dias (Figura 10) e da sintomatologia em 4 dias, o terceiro paciente obteve remissão das lesões (Figura 11) e dos sintomas em 6 dias, o quarto alcançou a remissão das lesões cerca de 7 dias (Figura 12) e da sintomatologia em 3 dias, o quinto paciente obteve remissão total apenas em mucosa jugal direita e lábio superior, sendo que na mucosa jugal esquerda houve remissão parcial, em 3 dias (Figura 13) e da sintomatologia em 2 dias, o sexto paciente obteve remissão completa das lesões em torno de 10 dias e da sintomatologia em 5 dias, o sétimo paciente teve remissão completa das lesões (Figura 14) e da sintomatologia em 6 dias, o oitavo paciente obteve remissão das lesões em 5 dias e dos sintomas em 2 dias, o nono alcançou a remissão das lesões (Figura 15) e da sintomatologia em 3 dias, e o decimo paciente obteve remissão total das lesões em 7 dias (Figura 16) e da sintomatologia em 2 dias. Como mostra a Tabela 11.

Tabela 11- Distribuição dos pacientes com GEHA tratados com antiviral associado a corticosteróide de acordo com o tempo médio para a remissão da sintomatologia e das lesões em dias. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Remissão da dor (dias)	Cura das lesões (dias)
Paciente 1	2	7
Paciente 2	4	9
Paciente 3	6	6
Paciente 4	3	7
Paciente 5	2	3
Paciente 6	5	10
Paciente 7	6	6
Paciente 8	2	5
Paciente 9	3	3
Paciente 10	2	7

Fonte: Elaboração própria.

No grupo 2, o primeiro paciente obteve remissão completa das lesões e da sintomatologia em 10 dias, o segundo paciente teve remissão completa das lesões e da sintomatologia por volta dos 7 dias, o terceiro paciente obteve remissão das lesões e dos sintomas em 7 dias, o quarto alcançou a remissão das lesões cerca de 18 dias e da sintomatologia em 5 dias, o quinto paciente obteve remissão total em 8 dias (Figura 17), o sexto paciente obteve remissão completa das lesões (Figura 18) e da sintomatologia em 6 dias, o sétimo paciente teve remissão completa das lesões (Figura 19) e da sintomatologia em 7 dias, o oitavo paciente obteve remissão das lesões (Figura 20) e dos sintomas em 6 dias, o nono alcançou a remissão das lesões em 11 dias (Figura 21) e da sintomatologia em 4 dias, e o decimo paciente obteve remissão total das lesões e da sintomatologia em 4 dias. Como mostra a Tabela 12.

Tabela 14 - Distribuição dos pacientes com GEHA tratados com antiviral exclusivo de acordo com o tempo médio para a remissão da sintomatologia e das lesões em dias. Faculdade de Odontologia de Araraquara, 2023

	Remissão da dor (dias)	Cura das lesões (dias)
Paciente 1	10	10
Paciente 2	7	7
Paciente 3	7	7
Paciente 4	5	18
Paciente 5	8	8
Paciente 6	6	6
Paciente 7	7	7
Paciente 8	6	6
Paciente 9	4	11
Paciente 10	4	4

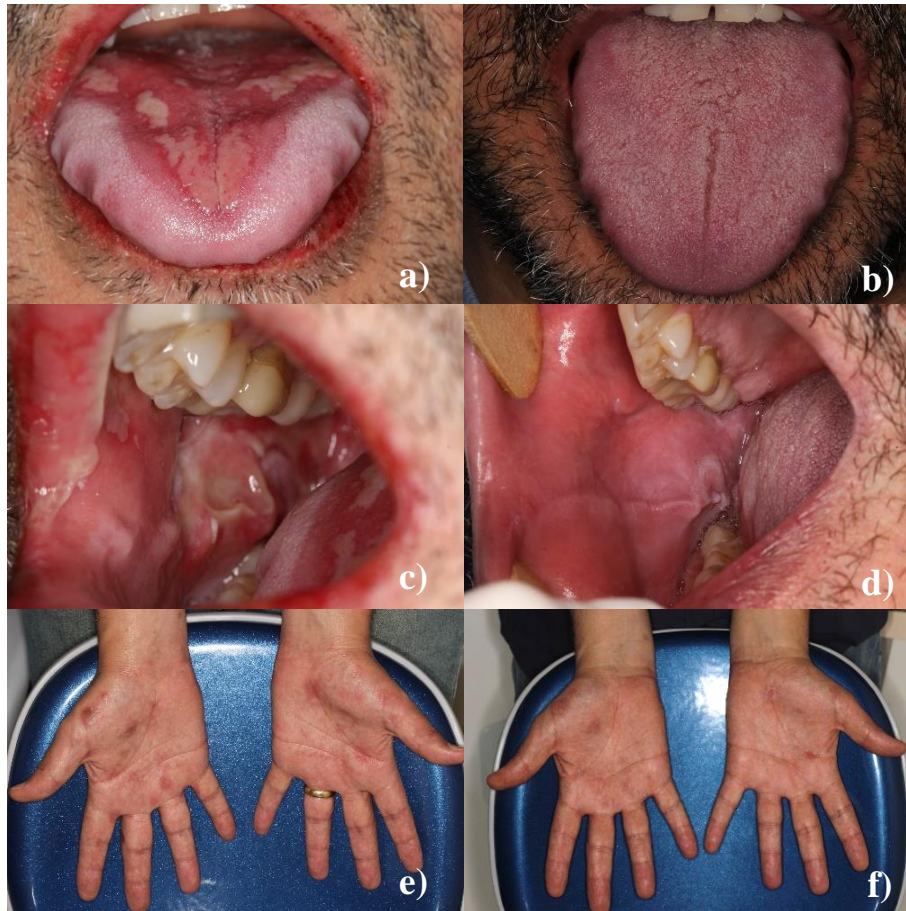
Fonte: Elaboração própria.

Figura 9 - Paciente 1 tratado com antiviral e corticosteroide apresentando remissão total das lesões em 7 dias



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 10 -Paciente 2 tratado com antiviral e corticosteroide apresentando remissão total das lesões em 9 dias



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 11 - Paciente 3 tratado com antiviral e corticosteroide apresentando remissão total das lesões na lateral da língua (b) e (d), sendo que no ventre da língua (f) houve remissão parcial em 6 dias



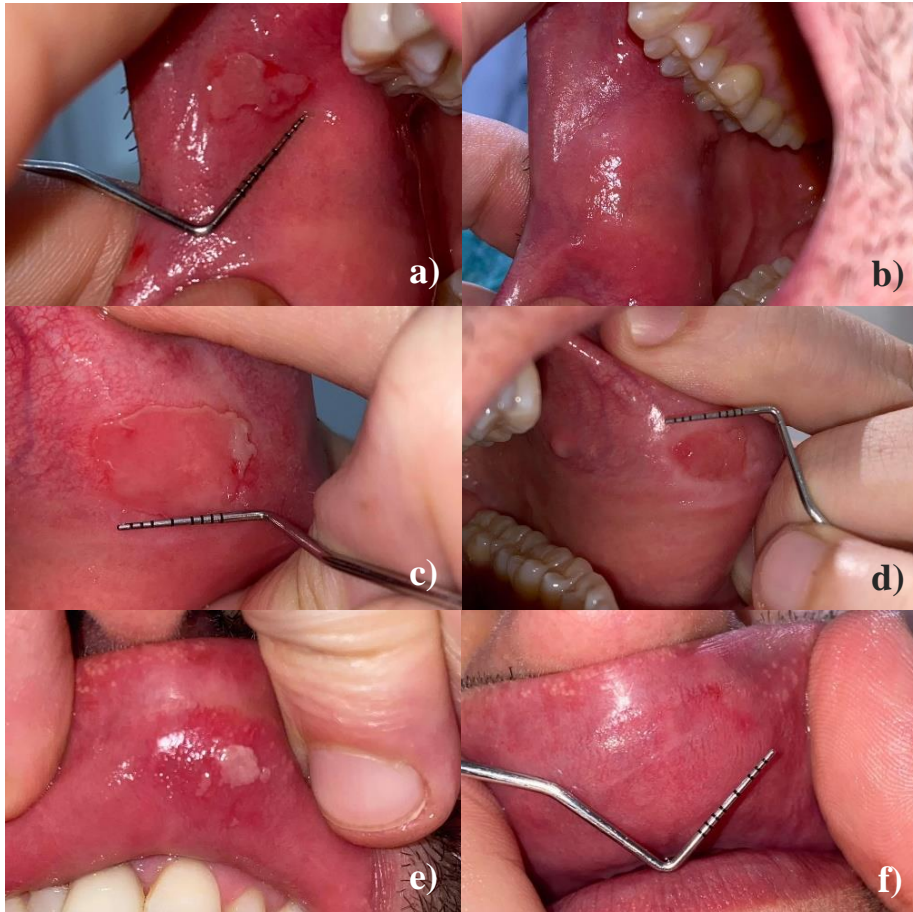
Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 12 - Paciente 4 tratado com antiviral e corticosteroide apresentando remissão total das lesões em 7 dias



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 13 - Paciente 5 tratado com antiviral e corticosteroide apresentando remissão total das lesões apenas em mucosa jugal direita (b) e lábio superior (f), sendo que na mucosa jugal esquerda (d) houve remissão parcial, em 3 dias



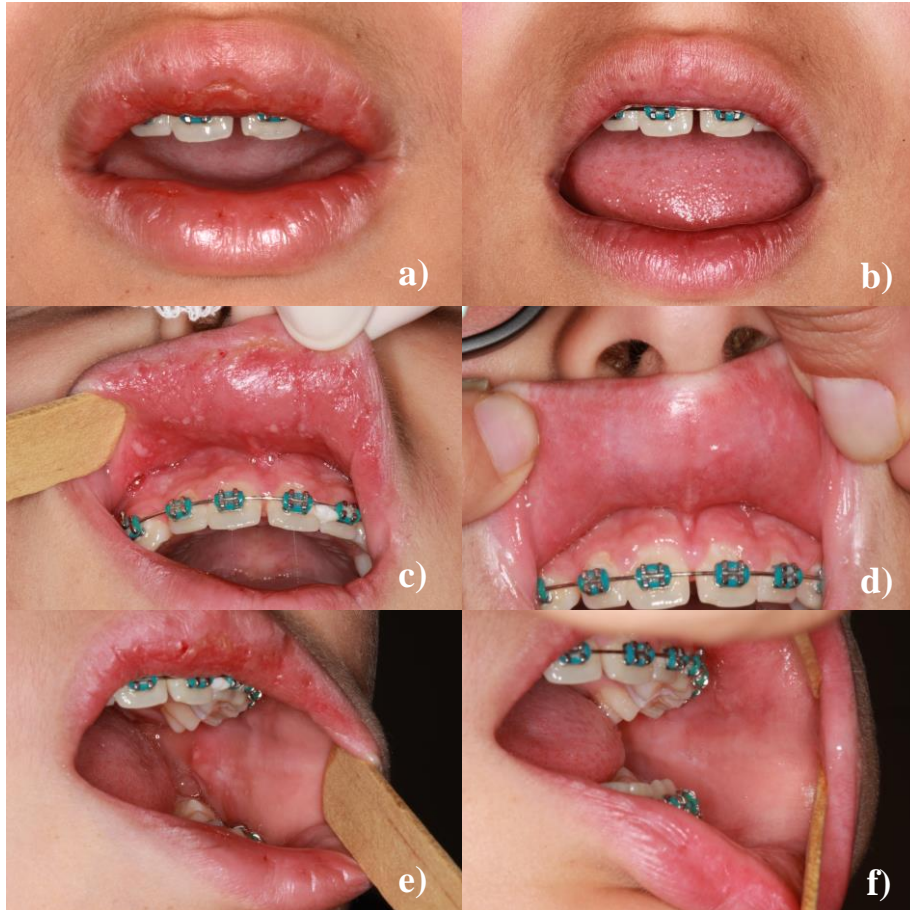
Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 14 - Paciente 7 tratado com antiviral e corticosteroide apresentando remissão total das lesões em 6 dias



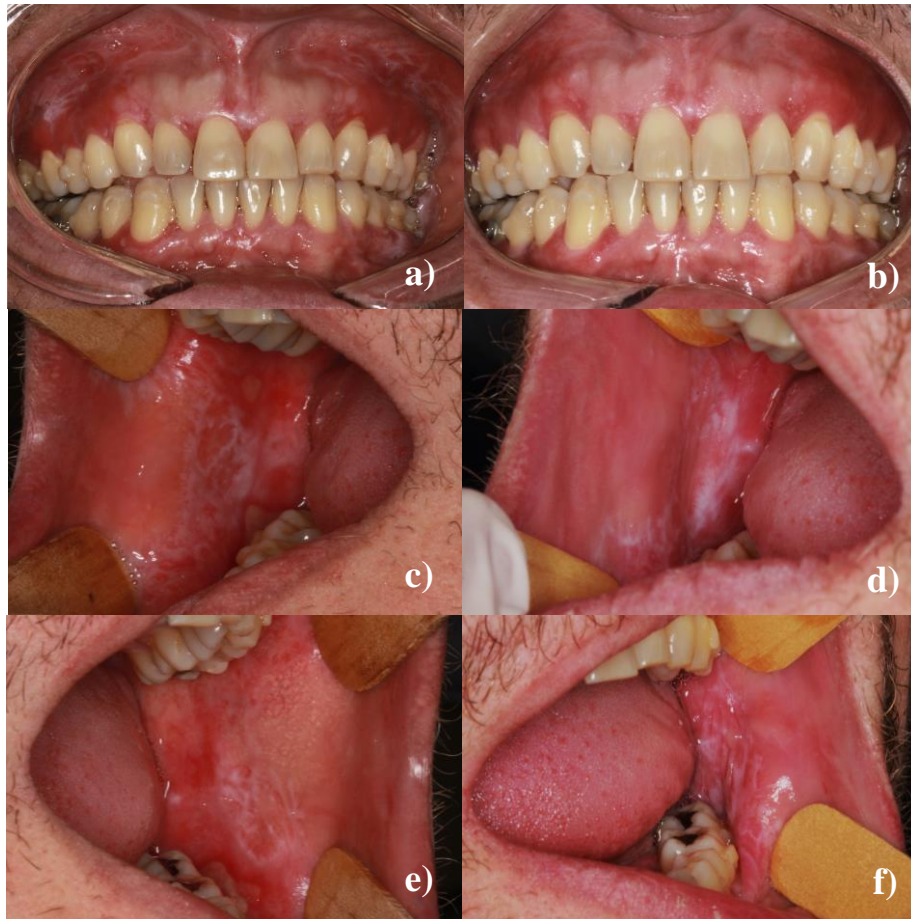
Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 15 - Paciente 9 tratado com antiviral e corticosteroide apresentando remissão total das lesões em 3 dias



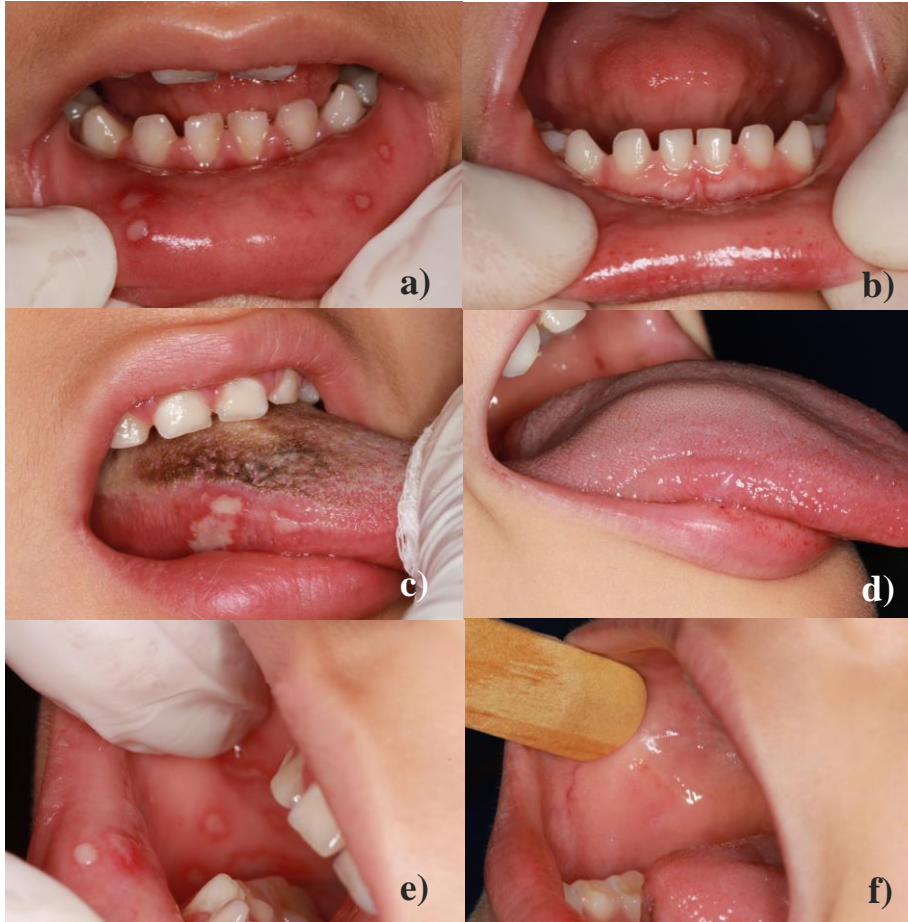
Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 16 - Paciente 10 tratado com antiviral e corticosteroide apresentando remissão total das lesões em 7 dias, restando apenas um padrão reticular típico de líquen plano



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 17 - Paciente 5 tratado com antiviral exclusivo apresentando remissão total das lesões em 8 dias



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 18 - Paciente 6 tratado com antiviral exclusivo apresentando remissão total das lesões em 6 dias



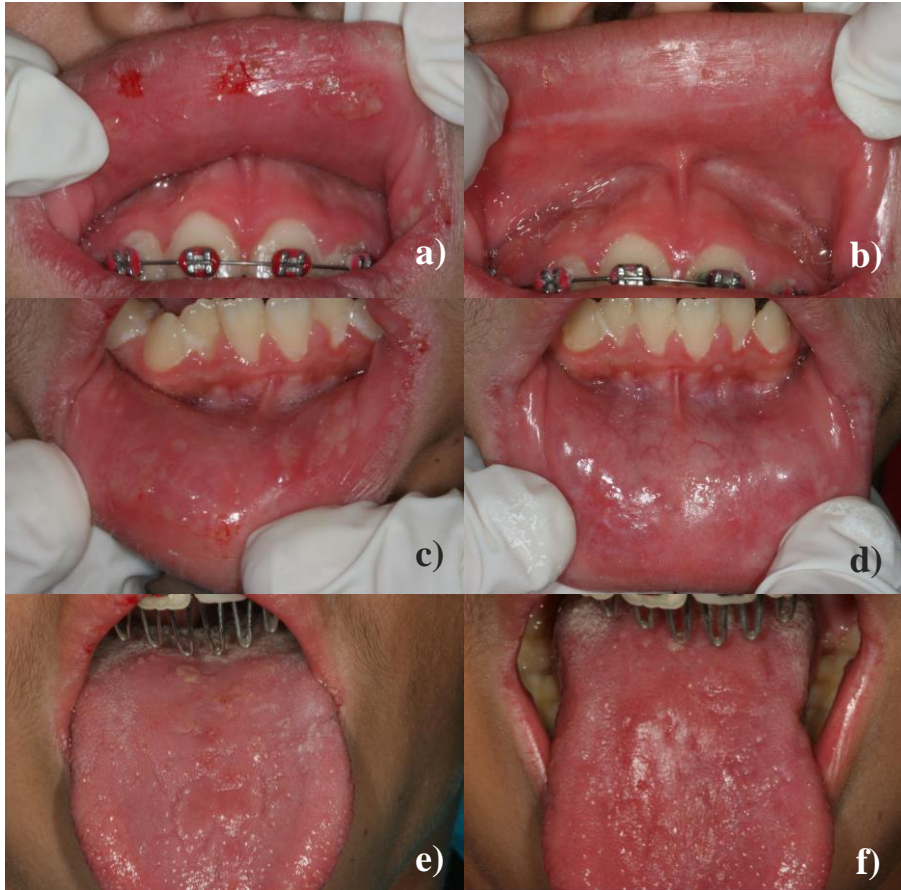
Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 19 - Paciente 7 tratado com antiviral exclusivo apresentando remissão total das lesões apenas em língua (b) e gengiva (f), sendo que no lábio inferior (d) houve remissão parcial, em 7 dias



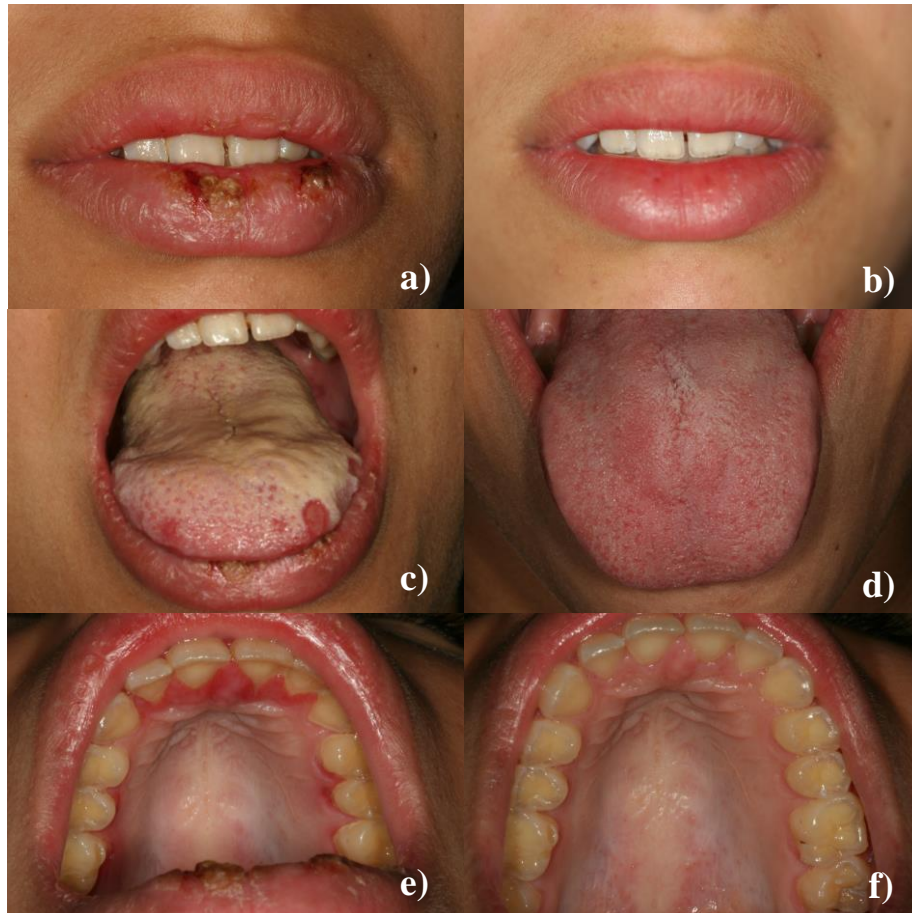
Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 20: Paciente 8 tratado com antiviral exclusivo apresentando remissão total das lesões apenas em lábio superior (b) e lábio inferior (d), sendo que na língua (f) houve remissão parcial, em 6 dias



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

Figura 21 - Paciente 9 tratado com antiviral exclusivo apresentando remissão total das lesões em 11 dias



Fonte: Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP.

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo da literatura que avaliou a correlação do uso de antivirais e corticosteróides sistêmicos para tratamento de lesões por HSV na prática odontológica. Existem diversos outros estudos que mostram a combinação dessas medicações para tratamento de herpes labial recorrente, porém de uso tópico³⁵⁻³⁷.

Em nosso estudo, no grupo de pacientes que foram tratados com antiviral associado a corticosteroide (Grupo 1), o sexo masculino foi mais prevalente, perfazendo 90% dos pacientes, diferente do grupo de pacientes tratados com antiviral exclusivo (Grupo 2), em que o sexo feminino foi mais prevalente, totalizando 80% dos pacientes. Em relação à idade dos pacientes, a média no grupo 1 foi de 30,5, enquanto que no grupo 2 foi de 18,1. Houve uma diferença significativa entre os grupos com relação à média de idade, mostrando que tanto paciente jovens quanto adultos podem ser afetados por lesões herpéticas. Esses achados seguem a maioria dos estudos, visto que jovens e adultos que não tenham sido expostos anteriormente ao HSV também possam ser afetados⁸⁻¹⁰.

Com relação a sintomatologia e alterações funcionais presentes, tanto no grupo 1 quanto no grupo 2, todos os pacientes apresentaram sintomatologia, sendo que dor, febre e prostração foram os mais prevalentes. As alterações funcionais presentes nos dois grupos foram principalmente deglutição e alimentação. Estudos demonstram que pacientes infectados por HSV desenvolvem sistemicamente mal-estar, prostração, febre, anorexia, artralgia, cefaléia e linfadenopatia regional⁷⁻¹⁰, dados observados em nosso estudo. A dor apresenta impacto significativo na qualidade de vida, interferindo nas atividades diárias dos pacientes¹⁵⁻¹⁸, assim, uma associação medicamentosa que reduza a dor, resulta na retomada da qualidade de vida do paciente.

A análise da localização das lesões herpéticas revelou uma predominância, tanto no grupo de pacientes que foram tratados com antiviral associado a corticosteroide quanto no grupo de pacientes tratados com antiviral exclusivo, na região do lábio inferior, língua e gengiva. Dos 20 pacientes, 9 apresentaram linfonodos palpáveis, sendo a cadeia cervical anterior e a submandibular as mais prevalentes. Esses achados são consistentes com a literatura, que indica que a gengiva, a língua, o palato e os lábios, são comumente afetados pelo HSV^{7-10, 12-14}.

Nossos dados indicam uma correlação entre a severidade das lesões orais e a presença de lesões cutâneas como uma progressão para casos mais graves, como EM. Em particular, 4

pacientes do grupo 1 desenvolveram EM, pois progrediram e apresentaram lesões cutâneas juntamente com lesões intraorais de maior gravidade. Este achado reforça a importância do monitoramento cuidadoso e tratamento precoce de pacientes infectados pelo HSV com tendência a evolução para EM.

Os exames complementares, incluindo principalmente a sorologia para o HSV, desempenham um papel crucial no diagnóstico e monitoramento dos pacientes¹⁵⁻¹⁸. No entanto, nosso estudo apresentou limitações, por se tratar de um estudo retrospectivo, muitos prontuários não apresentaram solicitação de exames complementares ou o paciente não retornou com o resultado dos exames. Para os próximos estudos relacionados à pacientes infectados por HSV, a solicitação de exames complementares é importante.

O protocolo de tratamento adotado foi o uso de Prednisona 20mg durante 5 dias associado a Aciclovir 200mg 1 comprimido de 4 em 4 horas durante 5 dias, demonstrando eficácia considerável. Por não existir na literatura uma indicação ideal para esses casos de lesões causadas pelo HSV, optou-se pelo uso da Prednisona pela experiência clínica do nosso Serviço de Medicina Bucal, por ser um corticosteróide de ação e potência intermediárias. O Aciclovir foi preconizado por ser mais acessível aos pacientes. Com relação a remissão das lesões, o grupo de pacientes que fez uso de antivirais associado a corticosteróides, obteve a remissão das lesões clinicamente mais rápida que o grupo dos pacientes que fizeram apenas o uso de antivirais, porém não foi estatisticamente significativo. De acordo com a regressão da sintomatologia, com a associação de antiviral e corticosteróide, observou-se que o tempo de remissão da sintomatologia foi menor e estatisticamente significativo. Em alguns casos, existe a necessidade do uso de um corticosteroide mais potente e com a dosagem mais alta, mas isso vai depender das condições sistêmicas do paciente.

Resultados semelhantes foram observados na revisão sistemática, evidenciando as vantagens do uso de corticosteroides combinados com antivirais tópicos no tratamento do herpes labial recorrente³⁵. A monoterapia com corticosteroides em lesões causadas pela infecção por HSV pode agravar a condição clínica, uma vez que os corticosteroides podem suprimir a resposta inflamatória, crucial no combate à infecção.

Embora o uso de corticosteroides seja controverso e muitas vezes contraindicado por alguns autores para o tratamento de infecções ativas⁴³, o presente estudo demonstrou que os corticosteroides, quando combinados com terapia antiviral, podem ser altamente benéficos em casos de herpes genital. Essa terapia combinada melhora a qualidade de vida dos pacientes e

previne o agravamento da condição clínica ou a progressão para outras doenças, como eritema multiforme ou síndrome de Stevens-Johnson.

Houve poucos estudos⁴⁴⁻⁴⁷ sobre a associação entre corticosteroides e antivirais no tratamento de infecções por HSV, como o herpes labial recorrente, mas todos eles demonstraram que essa combinação é mais eficaz do que o uso apenas de antivirais.

Este estudo contribui para o entendimento do tratamento de lesões por HSV na prática odontológica. Os resultados destacam a eficácia do tratamento com antivirais associado a corticosteróides para alívio imediato da sintomatologia principalmente em casos mais graves. Estes achados são particularmente relevantes para a prática clínica, sugerindo que uma abordagem precoce e personalizada ao tratamento de lesões por HSV pode ser mais eficaz.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados, podemos concluir que:

- Com a associação de antiviral e corticosteróide observou-se que o tempo de remissão da sintomatologia foi menor e estatisticamente significativo;
- Com a associação de antiviral e corticosteróide observou-se que o tempo de remissão das lesões foi menor, porém não estatisticamente significativo;
- Nos casos graves com tendencia a evolução para EM a terapia combinada de antiviral e corticosteróide é fundamental;
- Com base nos resultados apresentados, recomenda-se a combinação de antivirais e corticosteróides como protocolo de tratamento, visando diminuir a dor e o tempo de evolução da lesão, aumentando a qualidade de vida e prevenindo desfechos desfavoráveis.

REFERÊNCIAS*

1. Zmasek CM, Knipe DM, Pellett PE, Scheuermann RH. Classification of human herpesviridae proteins using Domain-architecture Aware Inference of Orthologs (DAIO). *Virology*. 2019; 529: 29–42.
2. Ariza ME. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the human herpesviruses are back! *Biomolecules*. 2021; 11(2): 185.
3. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'amico C, Amoroso G, Gorassini F et al. Herpes virus, oral clinical signs and qol: systematic review of recent data. *Viruses*. 2019; 11(5): 1-18.
4. Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future. *F1000Res*. 2018; 7(1): 1-9.
5. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KME, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2020; 98(5): 315–29.
6. Aslanova M, Ali R, Zito PM. Herpetic Gingivostomatitis. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [acesso em 2 jan 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526068/>.*
7. Rocha AFL, Fernandes D, Pedro LA, Ortega RM, Massucato EMS, Bufalino A et al. Acute herpetic gingivostomatitis treated with antiviral and corticosteroid: a new therapeutic protocol. *Oral And Maxillofacial Pathology*. 2018; 126(3): 76.
8. Martins HDD, Pinto PS, Lyra TC, Ferreira VYN, Bonan PRF. Acute herpetic gingivostomatitis in adult patients. *Rev Cubana Estomatol*. 2018; 55(4): 1-6.
9. Heliotis I, Whatling R, Desai S, Visavadia M. Primary herpetic gingivostomatitis in children. *BMJ*. 2021; 375: 1-7.
10. Bardellini E, Amadori F, Veneri F, Conti G, Paderno A, Majorana A. Adolescents and primary herpetic gingivostomatitis: an Italian overview. *Ir J Med Sci*. 2022; 191(2): 801–5.
11. Espinoza CAG. Perfil epidemiológico de la patología de la mucosa oral en escolares del centro educativo Peru Italia, Lima – 2019 [Trabalho de Conclusão de Curso de Odontologia]. Lima: Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud da UAP; 2021 [acesso em 2023 jan 10]. Disponível em: http://repositorio.uap.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/20.500.12990/5129/Tesis_Patología_Mucosa_Oral.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

12. Al-Maweri SA, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar WA, Ashraf S, Abdulrab S et al. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis: a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2018; 33(7): 1423–30.
13. Lotufo MA, Tempestini Horliana ACR, Santana T, de Queiroz AC, Gomes AO, Motta LJ et al. Efficacy of photodynamic therapy on the treatment of herpes labialis: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020; 29: 1–7.
14. Setyowati DI, Prihanti AM, Adi AMS. Diagnosis and treatment of recurrent herpes labialis: a case report. *Int J Med Sci Clin Res Stu*. 2023; 3(6): 1119–22.
15. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk factors for herpes zoster infection: a meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7(1): 1–8.
16. van Oorschot D, Vroiling H, Bunge E, Diaz-Decaro J, Curran D, Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(6): 1714–32.
17. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: a review of clinical manifestations and management. *Viruses*. 2022; 14(2): 1–13.
18. Badur S, Ozudogru O, Khalaf M, Ozturk S, Albreiki S, Al Awaidy S et al. Epidemiology of varicella zoster virus and herpes zoster virus in gulf cooperation council countries: a review of the literature. *Infect Dis Ther*. 2023; 12(1): 81–93.
19. Trayes KP, Love G, Studdiford JS. Erythema multiforme: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2019; 100(2): 82–8.
20. Paulino L, Hamblin DJ, Osondu N, Amini R. Variants of erythema multiforme: a case report and literature review. *Cureus*. 2018; 10(10): 1–6.
21. Gargiulo L, Pavia G, Facheris P, Valenti M, Sacrini F, Narcisi A et al. A fatal case of COVID-19 infection presenting with an erythema multiforme-like eruption and fever. *Dermatol Ther*. 2020; 33(4): 1–2.
22. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, Carretero-Barrio I, Suarez-Valle A, Saceda-Corralo D, Moreno-Garcia del Real C et al. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clin Exp Dermatol*. 2020; 45(7): 892–5.
23. Álvarez DM, Castillo E, Duarte LF, Arriagada J, Corrales N, Farías MA et al. Current antivirals and novel botanical molecules interfering with herpes simplex virus infection. *Front Microbiol*. 2020; 11: 1–19.
24. Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, Akram M, Riaz M, Rasool G et al. A review: mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021; 35: 1–12.
25. Schalkwijk HH, Snoeck R, Andrei G. Acyclovir resistance in herpes simplex viruses: prevalence and therapeutic alternatives. *Biochem Pharmacol*. 2022; 206: 15322.

26. Damiani D, Kuperman H, Dichtchekian V, Manna T Della, Setian N. Repercussions of corticotherapy: the cost-benefit ratio. *Pediatrics*. 2001; 23(1): 71–82.
27. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids. Mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016; 42(1): 15–31.
28. Liberman AC, Druker J, Refojo D, Arzt E. Mecanismos moleculares de accion de algunas drogas inmunosupresoras. *Medicina (B Aires)*. 2008; 68(6): 455–64.
29. Ordóñez SG, Álvarez ÁMG, Plata ELV. Corticoids: 60 years later a pending subject. *Rev Cienc Salud Bogotá*. 2007; 5(3): 58–69.
30. Pelaia G, Vatrella A, Cuda G, Maselli R, Marsico SA. Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. *Life Sci*. 2003; 72(14): 1549–61.
31. Parente L. Deflazacort: therapeutic index, relative potency and equivalent doses versus other corticosteroids. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017; 18(1): 1-8.
32. Coutinho IA, Pita J, Moura AL, Alves M, Loureiro C, Bom AT et al. Hypersensitivity to corticosteroids: a review. *Rev Port Imunoalergologia*. 2020; 28(3): 149–60.
33. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*. 2021; 374(1380): 1–20.
34. Freitas THP, Souza DAF. Systemic corticosteroids in dermatological practice. *An Bras Dermatol*. 2007; 82(1): 63–70.
35. Arain N, Paravastu SCV, Arain MA. Effectiveness of topical corticosteroids in addition to antiviral therapy in the management of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015; 15(1): 1–8.
36. Tagliari NAB, Kelmann RG, Diefenthaler H. Therapeutic aspects of infections caused by herpes simplex virus type-1. *Perspectiva*. 2012; 36(133): 191–201.
37. Pierre SA St., Bartlett BL, Schlosser BJ. Practical management measures for patients with recurrent herpes labialis. *Skin Therapy Lett*. 2009; 14(8): 1-6.
38. Seixas R, Dias F, Ribeiro A, Sobral S, Rita H. Herpes zoster infection in an immunocompromised patient: a case report and review of corticosteroid's role. *Cureus*. 2022; 14(1): 1–4.
39. Soares A, Sokumbi O. Recent updates in the treatment of erythema multiforme. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(9): 1-8.
40. Atyeo N, Rodriguez MD, Papp B, Toth Z. Clinical manifestations and epigenetic regulation of oral herpesvirus infections. *Viruses*. 2021; 13(4): 1-17.
41. Hirata CHW. Oral manifestations in AIDS. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015; 81(2): 120–3.
42. Arroyo GP, Lofters A, Clarkson E. Pharmacological management of common soft tissue lesions of the oral cavity. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2022; 34(1): 99–114.

43. Aberdein J, Singer M. Clinical review: a systematic review of corticosteroid use in infections. *Crit Care*. 2006; 10(1): 203.
44. Hull CM, Brunton S. The role of topical 5% acyclovir and 1% hydrocortisone cream (Xerese™) in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. *Postgrad Med*. 2010; 122(5): 1-6.
45. Strand A, Böttiger D, Gever LN, Wheeler W. Safety and tolerability of combination acyclovir 5% and hydrocortisone 1% cream in adolescents with recurrent herpes simplex labialis. *Pediatr Dermatol*. 2012; 29(1): 105-10.
46. Evans TG, Bernstein DI, Raborn GW, Harmenberg J, Kowalski J, Spruance SL 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*. 2002; 46(6): 1870-4.
47. Hull C, McKeough M, Sebastian K, Kriesel J, Spruance S. Valacyclovir and topical clobetasol gel for the episodic treatment of herpes labialis: a patient-initiated, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(3): 263-7.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO CODIFICADO EPI INFO

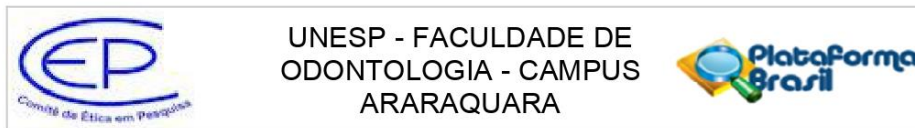
1. Ano em que foi atendido no SMB _____
2. Número de SMB _____
3. Idade _____
4. Sexo [1] Feminino [2] masculino
5. Estado civil [1] solteiro [2] casado [3] viúvo [4] Divorciado [5] outros
6. Profissão _____ 6.1. Naturalidade _____ 6.2. Estado _____
7. Cidade de residência _____ 7.1. Estado de residência _____
8. Etnia [1] branco [2] negro [3] amarelo [0] não consta
9. Encaminhado por [1] dentista [2] médico [3] outro
- 9.1. Origem do profissional [1] particular [2] público
10. Queixa principal _____
- 10.1. Consultas ant. para queixa principal [1] sim [2] não
- 10.2. Quantas consultar anteriores _____
- 10.3. Em quais profissionais [1] dentista [2] médico [3] outro
11. Diagnóstico prévio [1] sim [2] não
- 11.1. Qual _____
12. Foi realizada biópsia? [1] sim [2] não
- 12.1. Quantas vezes? _____
13. Linfonodos palpáveis [1] sim [2] não
- 13.1. Cadeias [1] submandibular [2] submentoniana
[3] cervical anterior [4] cervical posterior
[5] supraclavicular [6] occipital
- 13.2. Quantos _____
14. Apresenta sintomas [1] sim [2] não
- 14.1. Dor [1] sim [2] não
- 14.2. Ardência [1] sim [2] não
- 14.3. Parestesia [1] sim [2] não
- 14.4. Sangramento [1] sim [2] não
- 14.5. Febre [1] sim [2] não
- 14.6. Prostração [1] sim [2] não
15. Infecção bacteriana [1] sim [2] não

16. Lesão em pele [1] sim [2] não
- 16.1. Palma da mão [1] sim [2] não
- 16.2. Planta dos pés [1] sim [2] não
- 16.3. Pênis [1] sim [2] não
- 16.4. Outro local [1] sim [2] não
- 16.5. Qual? _____
17. Eritema multiforme associado à GEHA [1] sim [2] não
18. Lesão em lábio superior [1] sim [2] não
- 18.1. Lesão em lábio inferior [1] sim [2] não
- 18.2. Lesão em Língua [1] sim [2] não
- 18.3 Bilateralmente língua [1] sim [2] não
- 18.4. lesão em mucosa jugal [1] sim [2] não
- 18.5. Bilateralmente jugal [1] sim [2] não
- 18.6. Lesão em assoalho bucal [1] sim [2] não
- 18.7. bilateralmente assoalho [1] sim [2] não
- 18.8. Lesão em rebordo alveolar [1] sim [2] não
- 18.9. Bilateralmente rebordo [1] sim [2] não
- 18.10. Lesão em palato [1] sim [2] não
- 18.11 Bilateralmente palato [1] sim [2] não
- 18.12. Lesão em gengiva [1] sim [2] não
- 18.13. Bilateralmente gengiva [1] sim [2] não
- 18.14. Lesão em outro local _____
19. Alterações funcionais [1] sim [2] não
- 19.1. Deglutição [1] sim [2] não
- 19.2. Fala [1] sim [2] não
- 19.3. Alimentação [1] sim [2] não
- 19.4. Hipersalivação [1] sim [2] não
20. Exames complementares [1] sim [2] não
- 20.1 Hemograma completo [1] sim [2] não
- 20.2. Coagulograma [1] sim [2] não
- 20.3. Sorologia para HSV (IgG e IgM) [1] sim [2] não
- 20.4. Resultados _____
21. Tipo de Tratamento [1] antiviral + corticosteroide [2] antiviral exclusivo
22. Tempo de remissão dos sintomas (dias) _____

23. Tempo de remissão dos sinais (dias) _____
24. Número de retornos até a alta _____
25. Recidivas (quantas) _____
26. EVA 1º dia ____
- 26.1. EVA 2º dia ____
- 26.2. EVA 3º dia ____
- 26.3. EVA 4º dia ____
- 26.4. EVA 5º dia ____
- 26.5. EVA 6º dia ____
- 26.6. EVA 7º dia ____
27. Problema sistêmico [1] sim [2] não
- 27.1. Cardiovascular [1] sim [2] não
- 27.2. Respiratório [1] sim [2] não
- 27.3. Diabetes [1] sim [2] não
- 27.4. Imunológico [1] sim [2] não
- 27.5. Gastrointestinal [1] sim [2] não
- 27.6. Articular [1] sim [2] não
- 27.7. Genitourinário [1] sim [2] não
- 27.8. Endócrino [1] sim [2] não
- 27.9. Neurológico [1] sim [2] não
- 27.10. Psiquiátrico [1] sim [2] não
- 27.11. Hematológico [1] sim [2] não
- 27.12. D. Infecto-contagiosa [1] sim [2] não
- 27.13. Músculo esquelético [1] sim [2] não
- 27.14. Pele [1] sim [2] não
- 27.15. Outro _____
-
28. Uso de medicamentos [1] sim [2] não
- 28.1. Antiinflamatório/analgésico [1] sim [2] não
- 28.2. Antibiótico [1] sim [2] não
- 28.3. Anticonvulsivante [1] sim [2] não
- 28.4. Anticoncepcional [1] sim [2] não
- 28.5. Anti-hipertensivo [1] sim [2] não
- 28.6. Insulina [1] sim [2] não
- 28.7. Hipogliceminante [1] sim [2] não

- 28.8. Antialérgico [1] sim [2] não
- 28.9. Anticoagulante [1] sim [2] não
- 28.10. Corticosteróide [1] sim [2] não
- 28.11. Psiquiátrico [1] sim [2] não
- 28.12. Outro tipo de medicamento _____
29. Tabaco [1] sim [2] não
- 29.1. Quantos anos _____
- 29.2. Quantos/dia _____
30. Ex-fumante [1] sim [2] não
- 30.1 Há quantos anos parou _____
- 30.2. Fumou por quantos anos? _____
31. Usa drogas? [1] sim [2] não
32. Álcool [1] sim [2] não
- 32.1. Quantas doses/dia? _____
- 32.2. Há quantos anos? _____
33. Ex-alcoolista [1] sim [2] não
- 33.1. Parou há quantos anos? _____
- 33.2. Consumiu por quantos anos? _____
34. Encam. a outro profissional/instituição? [1] sim [2] não
- 34.1. Oncologia [1] sim [2] não
- 34.2. Dermatologia [1] sim [2] não
- 34.3. Pneumologia [1] sim [2] não
- 34.4. Otorrinolaringologia [1] sim [2] não
- 34.5. Hematologia [1] sim [2] não
- 34.6. Cardiologia [1] sim [2] não
- 34.7. Outro _____

ANEXO A – CERTIFICADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Gengivoestomatite herpética aguda: tratamento com antiviral associado a corticosteróide

Pesquisador: Cláudia Maria Navarro

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 75046423.2.0000.5416

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.560.314

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto de pesquisa cujo Resumo consta: " A gengivoestomatite herpética aguda (GEHA) é a manifestação clínica da infecção pelo vírus herpes simples (HSV) que se caracteriza por extenso processo inflamatório difuso pela mucosa bucal, apresentando comumente vesículas que se rompem originando múltiplas úlceras dolorosas, com impacto sobre funções que afetam a qualidade de vida como a fala, deglutição e alimentação. O tratamento tradicionalmente estabelecido baseia-se no uso de antivirais e cuidados paliativos visando o alívio sintomático. O presente estudo tem como objetivo comparar o tratamento da GEHA com antiviral associado a corticosteroide e com antiviral exclusivo. Serão selecionados prontuários clínicos de pacientes com GEHA tratados no Serviço de Medicina Bucal da Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, devendo ser 10 casos com antiviral e corticosteroide e 10 casos tratados com antiviral exclusivo, perfazendo um total de 20 participantes. Serão avaliados prontuários clínicos e documentação fotográfica para comparar a evolução clínica dos pacientes mediante dois diferentes protocolos de tratamento com enfoque para a sintomatologia e sinais clínicos, entre eles a presença de vesículas, úlceras, eritema, edema e infecção bacteriana secundária. Espera-se que os prontuários de pacientes tratados com antiviral e corticosteroide evidenciem remissão de sinais e sintomas mais rapidamente em comparação com o tratamento antiviral exclusivo".

Endereço: HUMAITA 1680, SALA 512

Bairro: CENTRO

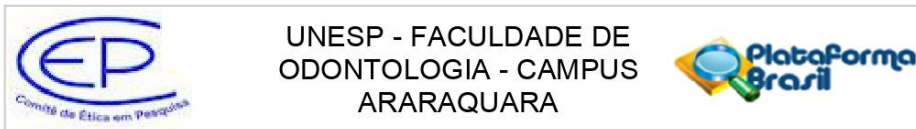
CEP: 14.801-903

UF: SP

Município: ARARAQUARA

Telefone: (16)3301-6459

E-mail: cep.foar@unesp.br



Continuação do Parecer: 6.560.314

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar o tratamento da GEHA com antiviral exclusivo e com antiviral associado a corticosteroide.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a evolução clínica da GEHA tratada exclusivamente com antiviral com enfoque para o tempo de remissão de sinais e sintomas.
- Avaliar a evolução clínica da GEHA tratada com antiviral associado a corticosteroide com enfoque para o tempo de remissão de sinais e sintomas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos que o projeto oferece se dão quanto ao vazamento de dados dos participantes que estão contidos nos prontuários, por esta razão, o projeto será conduzido exclusivamente pelo pesquisador principal e sua equipe de pesquisa devidamente informados sobre a importância de resguardar os dados dos participantes e tendo compromisso ético e moral com a condução da pesquisa afim de manter a privacidade dos indivíduos e evitar a exposição dos seus dados.

Benefícios:

Trazer um novo protocolo de tratamento para GEHA, visando a remissão da dor, a aceleração da cicatrização e a prevenção de recidivas da infecção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional e unicêntrico, Estudo Observacional Analítico Transversal.

Caráter acadêmico realizado para obtenção de título de mestre.

Patrocinador: próprio pesquisador

Número de participantes incluídos no Brasil: 20

Não haverá armazenamento de amostras em banco de material biológico

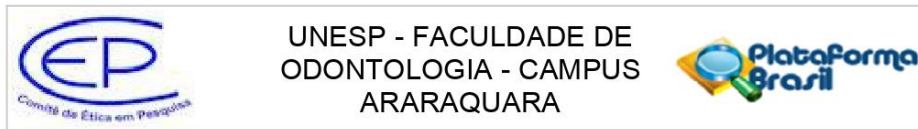
Previsão de início: 07/12/2023 e encerramento do estudo: 29/02/2024

Critérios de inclusão: prontuários de pacientes com gengivostomatite herpética aguda (GEHA) sem tratamento prévio com outro profissional para o episódio atual.

Foi solicitada dispensa do TCLE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço: HUMAITA 1680, SALA 512	CEP: 14.801-903
Bairro: CENTRO	
UF: SP	Município: ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-6459	E-mail: cep.foar@unesp.br



Continuação do Parecer: 6.560.314

Foram apresentados os seguintes documentos: projeto de pesquisa, PB informações básicas, Folha de Rosto, autorização do departamento, Orçamento, Termo de Compromisso do pesquisador, Termo de Autorização do Serviço de Medicina Bucal (acesso aos prontuários), Dispensa de TCLE e Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD), Carta Resposta, Cronograma

Recomendações:

Vide campo: Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se análise de resposta ao parecer consubstanciado pendente no 6.558.147, emitido pelo CEP em 06/12/2023:

PENDÊNCIA 1: No documento intitulado CRONOGRAMA_2, submetido em 11/10/2023, tinha sido solicitado para adequar a data de início do estudo somente a partir da aprovação pelo Sistema CEP/Conep (Norma Operacional CNS n.º 001, de 2013, item 3.3.f), porém o documento de Cronograma foi excluído da Plataforma Brasil. Solicita-se adicionar o documento Cronograma atualizado na Plataforma Brasil.

RESPOSTA: conforme solicitado, o documento Cronograma atualizado foi adicionado na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: Atendida.

Sugere-se aprovação do projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo APROVADO ad referendum em 06 de dezembro de 2023.

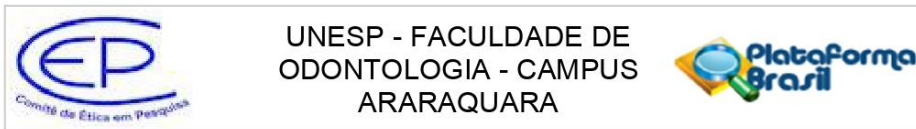
O pesquisador deverá apresentar um relatório parcial no meio do período da pesquisa e um relatório final.

Deve ser apresentado somente o relatório final em pesquisas com duração de até 1 ano.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2229084.pdf	06/12/2023 14:58:48		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_2_assinado_atualizado.pdf	06/12/2023 14:55:36	HERIC DE SOUZA CAMARGO	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2229084.pdf	06/12/2023 14:15:06		Aceito

Endereço: HUMAITA 1680, SALA 512
Bairro: CENTRO **CEP:** 14.801-903
UF: SP **Município:** ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-6459 **E-mail:** cep.foar@unesp.br



Continuação do Parecer: 6.560.314

Outros	CARTA_RESPOSTA_2_assinado_2.pdf	06/12/2023 14:12:04	HERIC DE SOUZA CAMARGO	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_2_assinado_2.pdf	06/12/2023 14:12:04	HERIC DE SOUZA CAMARGO	Postado
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2229084.pdf	06/12/2023 12:23:03		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_Atualizado_assinado.pdf	06/12/2023 12:20:14	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_Atualizado_assinado.pdf	06/12/2023 12:20:14	Cláudia Maria Navarro	Postado
Outros	CARTA_RESPOSTA_2_assinado.pdf	27/11/2023 11:17:42	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_GEHA_Heric_Camargo_Atualizado.pdf	25/11/2023 15:39:47	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_ASSINADO_2.pdf	11/10/2023 17:46:21	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	11/10/2023 17:15:46	Cláudia Maria Navarro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_TCLE_ASSINADO.pdf	10/10/2023 17:52:22	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_PESQUISADOR_ASSINADO.pdf	10/10/2023 17:44:41	Cláudia Maria Navarro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_ASSINADA.pdf	10/10/2023 17:19:47	Cláudia Maria Navarro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARARAQUARA, 06 de Dezembro de 2023

Assinado por:
Andréa Gonçalves
(Coordenador(a))

Endereço: HUMAITA 1680, SALA 512
Bairro: CENTRO CEP: 14.801-903
UF: SP Município: ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-6459 E-mail: cep.foar@unesp.br

Autorizo a reprodução e publicação deste trabalho.

(Direitos de publicação reservados ao autor)

Araraquara, 01 de março de 2024

Héric de Souza Camargo