

Herpes simples labial

Labial simplex Herpes

Manoel Sant'Ana Filho*
 João Jorge Diniz Barbachan**
 Pantelis Varvaki Rados***
 Rafaela Froener****
 Maurício Roth Volkweis****

Resumo:

Os autores apresentam revisão de literatura abordando os aspectos biológicos e terapêuticos a respeito do herpes simples labial e os resultados obtidos com a utilização de aciclovir tópico cinco vezes ao dia em um grupo de pacientes portadores da doença, comparando-os com um grupo de indivíduos que utilizou álcool metílico.

Summary:

The Authors present review of literature abording the biologics and therapeutics aspects about the labial herpes simplex and the results of a group of patients who used topic acyclovir five times by day compared with a group that used metilic alcohol.

Unitermos:

Patologia bucal; Estomatites; Herpes; Vírus.

Este trabalho foi patrocinado pelo CNPq através de Bolsa de Iniciação Científica.

Introdução:

Herpes, do latim "Herpeing", significa rastejar². A doença caracteriza-se por um ou mais grupos de vesículas sobre uma base eritematosa, localizado-se sobre os lábios e genitália^{1,8,11,16}. É uma infecção causada pelo herpesvirus hominis (HVH), caracterizado pela presença de DNA em seu genoma e por medir aproximadamente 100-200 nm^{1,2,6,11,16,19}. O HVH é circundado por um envoltório lipídico derivado das células do hospedeiro, o que lhe permite fixar-se e penetrar nestas^{1,8,19}. Por esta razão, agentes tópicos que afetam membranas lipídicas são considerados potenciais agentes anti-herpes⁸.

Existem dois tipos de HVH, sendo o tipo 1 responsável pela maior parte das lesões herpéticas que aparecem da cintura para cima, especialmente na área orofacial, e o tipo 2, responsável pela maioria das lesões que aparecem da cintura para baixo, especialmente as genitais^{1,2,9,10,11,16}, ainda que, segundo Lafferty et al¹⁰, isso não implique que lesões ocasionadas pelo tipo 2 não possam ocorrer em boca ou locais adjacentes ou vice-versa. Mas é interessante observar que, mesmo nestes casos, lesões bucais causadas pelo tipo 1 predominam sobre as genitais, o contrário ocorrendo com as lesões causadas pelo tipo 2¹⁰.

O herpes labial, junto com a gripe e o resfriado, representa uma das viroses mais comum no homem¹¹, pe-

lo menos 90% das pessoas hospedam no organismo o seu vírus¹² e mesmo as lesões mais leves são bastante dolorosas². É por esse motivo que, baseado na bibliografia, visa este trabalho comentar as lesões primárias e recorrentes, e testar a eficiência do aciclovir tópico como forma terapêutica.

Revisão de Literatura:

Formas de contágio:

A transmissão do herpes simples se dá pelo contato próximo pessoal com o hospedeiro, como em aglomerações, por gotículas de saliva durante a fala ou o beijo por exemplo^{1,2,4,11,16}, embora os objetos possam continuar infectados por um curto período após a contaminação¹⁰.

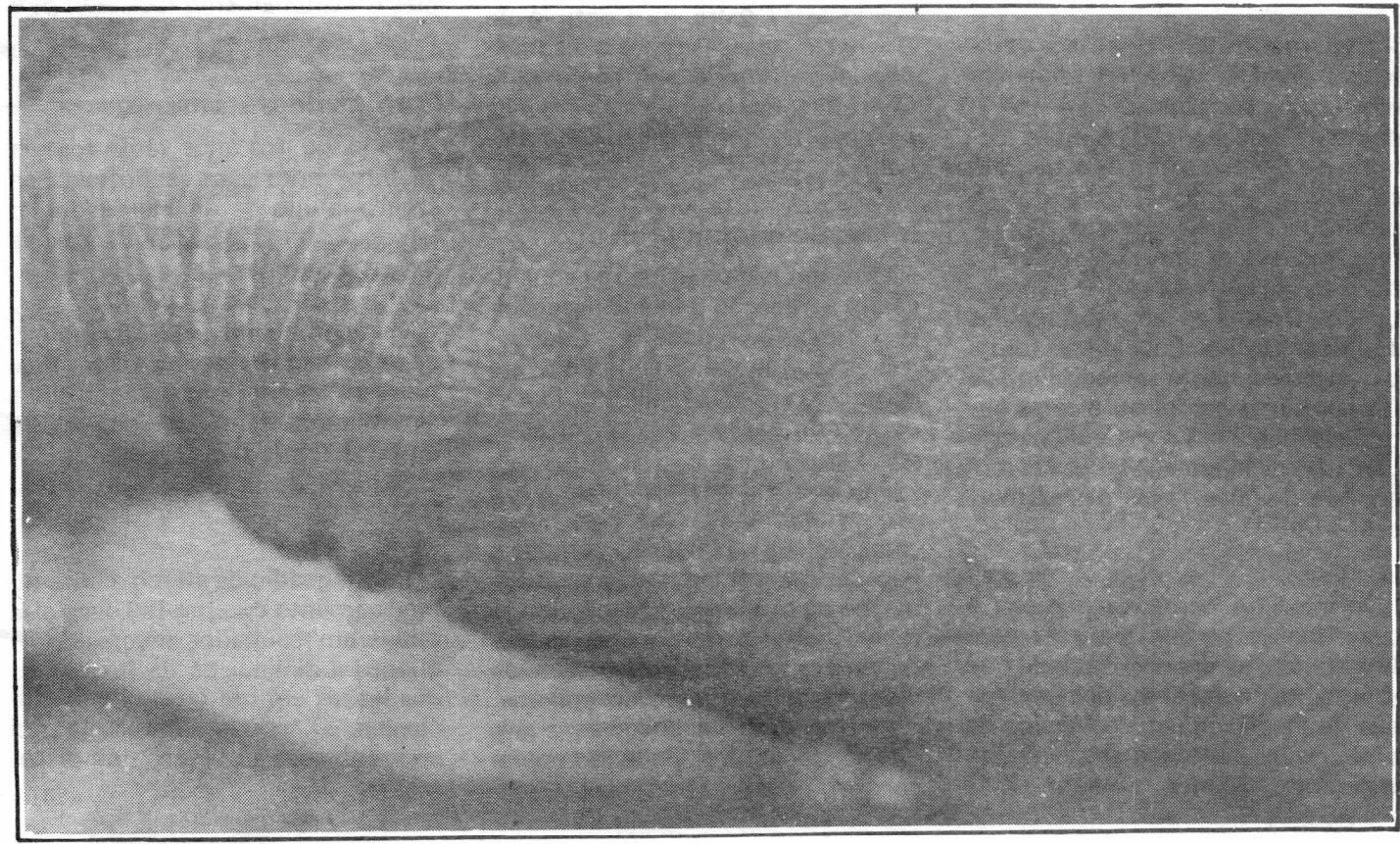
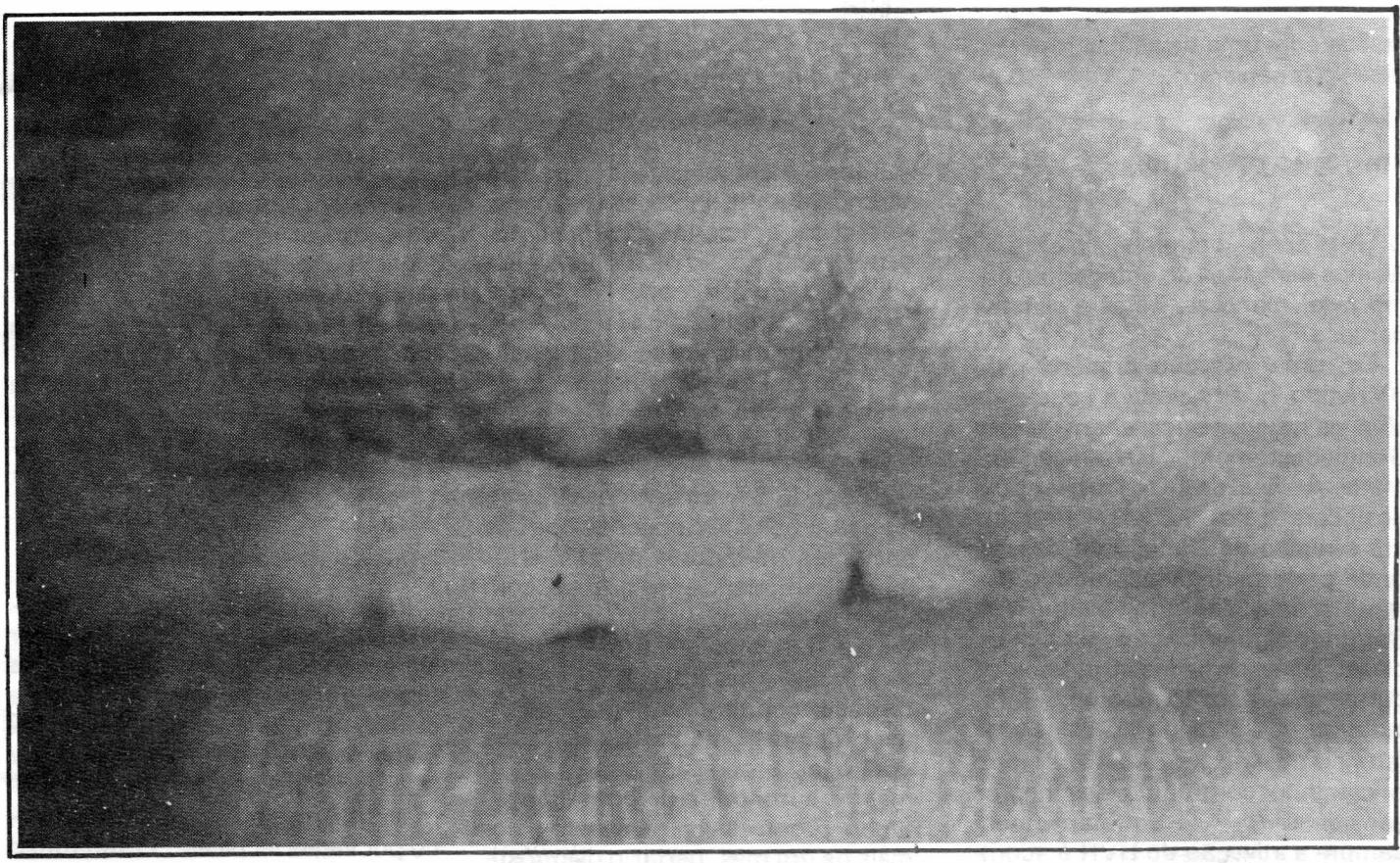
O período de incubação varia entre dois e dez dias, coincidindo geralmente com o aparecimento das

* Professor de Patologia Geral e Buco-Dentária da U.F.R.G.S e P.U.C.R.S., Professor do curso de Mestrado em Patologia Bucal da U.F.R.G.S., Professor do curso de Mestrado em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial da P.U.C.R.S.

** Professor de Patologia Geral e Buco-Dentária da U.F.R.G.S., Professor Coordenador do curso de Mestrado em Patologia Bucal da U.F.R.G.S.

*** Professor de Patologia Geral e Buco-Dentária da U.F.R.G.S. e P.U.C.R.S., Professor do curso de Mestrado em Patologia Bucal da U.F.R.G.S.

**** Aluno(a) de Graduação da U.F.R.G.S., Bolsista de Iniciação Científica do CNPq.



lesões com uma baixa nas resistências do organismo⁴.

Infecção primária:

O HVH atinge preferencialmente os tecidos derivados do ectoderma, como pele, mucosas, olhos e sistema nervoso¹⁶.

Em uma infecção primária pelo HVH tipo 1, este poderá causar lesões na mucosa bucal chamadas de Gengivoestomatite Herpética Primária. Ao final da infecção o vírus se deslocará pelos nervos sensitivos até a região do Gânglio de Gasser, onde pode permanecer latente durante toda a vida do indivíduo^{1,4,7}. Segundo alguns autores, essa latência se dá nas camadas profundas do derma⁶. A infecção recorrente é resultante da liberação do estado de latência do vírus, que então percorre o caminho contrário pelos nervos sensitivos^{1,2,4,11,16}. Entretanto nem sempre a ativação do HVH é acompanhada de lesões recorrentes¹.

Cerca de 95 a 99% dos casos de infecção primária pelo HVH-1 tem manifestações subclínicas^{4,6}. A forma de manifestação clínica mais comum é a gengivoestomatite herpética aguda^{2,4,6}, cujos os sintomas prodrômicos mais comuns são febre, mal-estar, anorexia, cefaléia, dor ao deglutir a linfadenopatia^{2,4,6}. Dentro de um ou dois dias aparecem lesões bucais sob forma de vesículas, sobre as quais logo se formará uma crosta ou úlceras superficiais de 2 a 3 mm de diâmetro, cercadas de inflamação e que curam em até 14 dias, sem deixar marcas^{1,2,4,6,11,16}.

A infecção herpética primária é uma doença comum na infância e nos adultos jovens^{2,4,6,16}, ainda que raramente ocorra antes dos seis meses de idade, quando os títulos de anti-corpos maternos são bastante elevados⁴. Menos comum, mas

existente, é a infecção herpética primária em idades mais avançadas^{2,4,6,16}.

Várias complicações podem acompanhar a infecção primária. Neonatos e imunodeficientes podem ter a infecção disseminada envolvendo órgãos como o fígado, pulmões, cérebro, olhos e pele^{2,6,9}. Geralmente não chega a tal extensão, é auto-limitante, mas em raras ocasiões pode disseminar-se e até matar².

Segundo Silverman¹⁷, os vírus do herpes simples são encontrados nos pacientes portadores do HIV (Human Imunodeficiente Vírus) com maior frequência que na população em geral. A principal expressão parece ser o herpes labial, onde encontram-se recorrências mais frequentes, maiores, múltiplas, as vezes contíguas e persistentes. Refere o mesmo autor que o herpes mucocutâneo progressivo, persistente por mais de um mês, perfaz o diagnóstico de AIDS em pacientes HIV positivos pelo "Centro de Controle de Doenças". Nesses casos o diagnóstico clínico pode ser confundido com infecções bacterianas, e por isso deve ter confirmação laboratorial.

Infecção secundária:

Uma em cada três pessoas que tiveram a infecção primária desenvolverá infecções herpéticas secundárias e recorrentes¹. Frequentemente aparecem após Os 15 anos de idade, ocorrendo declínio dos surtos após os 25 anos⁴.

As recorrências normalmente não são acompanhadas com os sinais prodrômicos da infecção primária a não ser alguma sensação de queimação ou prurido^{1,6}. Precedendo as recorrências há um aumento da taxa de anticorpos específicos desenvolvidos durante a infecção primária. As lesões em geral envolvem a junção mucocutânea, podendo aparecer em outros pontos da pele ou mu-

cosa^{1,6,7}. Quando intrabucal, o local eletivo da lesão é a mucosa mastigatória ceratinizada^{1,6,7}.

Vários fatores são apontados como desencadeantes das recorrências, por exemplo, febre, trauma, menstruação, gravidez, alergias, infecção do trato respiratório, exposição a luz solar ou ultra-violeta, stress e distúrbios gastro-intestinais^{1,4,6,7,16}. Porém não são conhecidos os mecanismos pelos quais esses fatores tornam-se capazes de desencadear as infecções¹⁴.

Diagnóstico:

Pode ser feito o diagnóstico laboratorial através da microscopia por esfregaço das células da lesão, onde teremos inclusões intra-nucleares e célula gigantes multinucleadas. Pode-se usar o exame virológico por isolamento do vírus e cultura por semeadura, ou ainda o exame sorológico por várias técnicas⁹. Entretanto o diagnóstico clínico do herpes simples é extremamente facilitado pela nitidez do quadro¹².

Formas de tratamento:

Ao longo dos anos várias formas de tratamento vêm sendo testadas com o intuito de diminuir a dor, o tempo de duração ou frequência das lesões recorrentes.

O Isotretinoin (13-Cis-retinoic acid) foi testado por Kanzler e Rasmussen⁸ por ser um dos derivados sintéticos da vitamina A, que segundo os autores, tem sido apontados como viricidas "in-vivo" ou "in-vitro".

Pela ingestão de 40 mg diárias do medicamento durante 100 dias, eles obtiveram resultados encorajadores quanto a diminuição da frequência das lesões em um grupo de 10 pacientes. O estudo, entretanto, foi realizado sem a utilização de place-

bo e foram encontrados alguns efeitos colaterais em participantes do estudo.

Segundo Freeman e Spruance³ o Butylated Hidroxytoluene tópico (BHT) é um composto usado como anti-oxidante em alimentos, capaz de afetar membranas lipídicas. Resultados dos seus estudos indicam diferença sem significado estatístico, indicando menor tempo para formação de crosta, estágio úlcera-crosta e excreção viral num grupo de pacientes tratados com BHT, indicando que este poderia trazer um pequeno benefício no curso do herpes simples labial.

Guinan et al⁵ constataram em estudo com aplicação tópica de álcool-éter, que este não reduziu significativamente o tamanho das lesões, tempo de cura e intensidade da dor, nem modificou o curso virológico. Concluindo que o uso do álcool tópico por 10 minutos não teve a mesma eficácia "in vivo" que "in vitro" em diminuir a titulação do vírus.

Taylor et al¹⁸ observaram um grupo de pacientes tratados com clorofórmio e concluíram que, quando aplicado em lesões com menos de 24 horas, pode ser de mínima benefício no tratamento do herpes simples labial.

Existem tentativas de inativação fotodinâmica do vírus do herpes simples, já que este, no escuro, não tem sua contagiosidade alterada, mas quando exposto à luz, há perda de infecciosidade. Bons resultados têm sido obtidos com tratamento de lesões cutâneas por vermelho neutro a 0,1% seguido de exposição a luz solar¹⁹.

Cohn e Hansfeld⁶ revisaram a literatura e encontraram que o 5-iodo-2-deoxiuridina (IUDR) e o aciclovir são satisfatoriamente reativos contra o HVH "in vitro". Entretanto "in vivo" deixam a desejar pela dificuldade de penetração das drogas na pele pela aplicação tópica. Através da aplicação sob iontoforese desses

medicamentos, estes pesquisadores obtiveram bons resultados quanto a diminuição do tempo de duração das lesões herpéticas em um grupo de 32 pacientes, concluindo que a iontoforese facilita a penetração dos fármacos nas camadas profundas da pele ou mucosas.

O IUDR inibe a duplicação do vírus com DNA ao competir com uma enzima (timina-5-fosfato), sofrendo "in vivo" uma série de conversões que acabam em DNA-deoxiuridina, que leva a produção de ácido nucleico defeituoso¹⁹.

Os efeitos colaterais do uso tópico do IUDR são mínimos, porém o uso sistêmico pode ser teratogênico ou carcinogênico, por isso só é aplicado quando as condições da moléstia (disseminação do herpes) são potencialmente fatais¹⁹.

O aciclovir, análogo sintético da purina, é um medicamento com atividade restrita ao vírus do herpes¹⁵. Age sobre o envoltório viral, dificultando a aderência e entrada do herpes vírus na célula hospedeira. Seu mecanismo de ação é catalizado pela timino-cinase viral, não sendo tóxico ao hospedeiro⁶.

Os efeitos adversos apresentados pelo uso tópico do aciclovir resumem-se a queimaduras provisórias ou irritação local¹⁵.

Quanto ao uso sistêmico, embora em raras ocasiões, já esteve associado à flebite local, erupções cutâneas, diáferese, náuseas, vômitos e hipertensão^{15,17}.

Reeding e Montgomery¹⁴, em seu estudo, concluíram que o uso profilático do aciclovir sistêmico é uma alternativa viável para reduzir a incidência de infecção pelo vírus do herpes simples em pacientes que receberam transplantes de medula óssea (imunodeprimidos). Ainda que revisando a literatura encontraram que o tratamento deve começar um dia antes e se estender por seis semanas. Ou seja, deve-se estender o tra-

tamento até findar a leucopenia para que as recorrências não sejam mais freqüentes enquanto a resposta imune do próprio corpo ainda esteja comprometida.

Nos casos de AIDS, onde o herpes simples é uma das infecções oportunistas, a terapia específica é feita primeiramente com aciclovir sistêmico em altas doses (1 a 4 g) por ter baixa absorção, onde tem-se obtido bons resultados¹⁷.

O aciclovir sódico (disponível no mercado com o nome Zovirax) creme, contém 5% de aciclovir em uma base de propilenoglicol. Esta medicação destina-se ao uso cutâneo e sua absorção por esta via ocorre em pequenas quantidades¹⁵. A absorção sub-ótima através da pele ou mucosas intactas pode ser o fator de maior deficiência na formulação deste unguento de aciclovir para alterar bastante o curso clínico do herpes simples labial recorrente em pacientes imunocompetentes¹³.

O tratamento com Zovirax tópico das lesões por herpes simples deve ser iniciado o mais rápido possível pela aplicação de 1,25 cm de creme para cada 25 mm quadrados de área afetada¹⁵. Deve ser aplicado cinco vezes ao dia, em intervalos aproximados de quatro horas, deixando livre a noite²⁰.

Raborn et al¹³, em seu experimento, observaram uma tendência de redução na área de secção transversal da lesão entre o primeiro e o quinto dia de episódio em um grupo de pacientes que utilizou a fórmula do unguento acima citado em comparação a um grupo de controle.

Esses mesmos estudiosos levantaram a hipótese de que talvez a influência virostática do aciclovir seja maior se empregado profilaticamente em pacientes que conhecem "gatilhos" desencadeadores de suas crises a partir do momento em que estes forem ativados.

Matérias e Métodos:

Foi feito um levantamento bibliográfico envolvendo aspectos da natureza e desenvolvimento da doença, assim como algumas formas de tratamento aplicadas a ela.

Em uma segunda etapa iniciou-se o trabalho com um grupo de pacientes herpéticos envolvendo um breve levantamento sobre o histórico da doença, fornecido pelo próprio paciente, contendo os seguintes itens:

— Tempo de evolução, visando ter uma idéia aproximada de há quanto tempo o paciente sabe que tem a doença.

— Intervalo entre os episódios, para saber se o aciclovir seria capaz de reduzir o intervalo entre os episódios em pacientes em que fosse possível controlar até dois episódios.

— Período prodromico, avaliando se o paciente sentia algum sinal que lhe indicasse o aparecimento das lesões, e qual seria esse sinal.

— Agentes que propiciam o aparecimento das lesões, procurando saber a que fatores o paciente relaciona o aparecimento das lesões, sendo que esse fator, unido ao imediatamente acima citado poderiam contribuir para o início mais precoce do tratamento.

— Localização mais freqüente.

— Extensão aproximada e aspecto, para avaliar se a medicação usada seria capaz de diminuir o tamanho das lesões e alterar seu curso de evolução.

— Tratamentos anteriores, para saber se o paciente já havia procurado atenuar ou curar as lesões, e os resultados obtidos.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, um grupo controle, cujo tratamento recomendado foi álcool metílico tópico cinco vezes ao dia, e um grupo submetido ao tratamento por aciclovir tópico 5%, contido no medicamento Zovirax, disponível no mercado.

Resultados:

Doze pacientes controlados, dois formavam o grupo controle, submetidos ao tratamento com álcool metílico, e dez formam o grupo tratado com aciclovir tópico 5% (Zovirax). Deve-se observar que todos

os pacientes de ambos os grupos são de cor branca.

Os dados dos episódios observados no grupo controle encontram-se na tabela 1, estes, quando comparados com os da anamnese permitem constatar que não houve alteração no tempo de formação de crosta ou de cura.

TABELA 1

Pacientes tratados com álcool metílico		
Pacientes	I	II
Recomendação	Alcool 5x ao dia	
Início do pródomo	sim	sim
Localização	Lábio inferior, Comissura Esquerda	Lábio superior Comissura Esquerda
Extensão aproximada	1 cm de diâmetro 10 vesículas	5 vesículas pequenas
Aspecto	Vesículas, crosta 4 dias, cura 15 dias	Vesículas, crosta 3 dias, cura 10 dias
Agente Desencadeante	Stress	Stress

No grupo tratado com aciclovir tópico, todos os pacientes receberam a orientação para realizarem cinco aplicações diárias de Zovirax creme sobre as lesões. Este grupo foi subdividido em dois sub-grupos, tendo o primeiro iniciado o tratamento após o período prodromico e o segundo du-

rante este. Os resultados obtidos no primeiro sub-grupo estão expostos na tabela 2. Em ambos os pacientes as lesões levaram quatorze dias para curar, entretanto, a formação de crosta em um dos pacientes ocorreu no segundo dia e no outro no terceiro dia.

TABELA 2

Lesões cujo o tratamento com aciclovir tópico 5% iniciou após o pródomo		
Pacientes	I	II
Localização	Lábio inferior,	Lábio superior Comissura Esquerda
Extensão aproximada	2 lesões de 5 mm de diâmetro	10 ^{mm} de diâmetro
Aspecto	Vesículas, crosta 2 dias, cura 14 dias	Vesículas, crosta 3 dias, cura 14 dias
Agente Desencadeante	Stress	Sol

A tabela 3 apresenta a evolução dos episódios tratados com aciclovir tópico 5% do segundo sub-grupo. Nos pacientes IV, V e VII não houve erupção de vesículas e o tempo de cura foi reduzido. É importante salientar que as pacientes X e XI, no decorrer do presente estudo tiveram acentuado aumento na recorrência de episódios herpéticos, o que permitiu o controle de dois episódios não consecutivos em ambas. Na paciente X, em ambos os episódios houve formação de crosta no segun-

do dia e diminuição do tempo de cura. A paciente XI teve dois episódios controlados, formação de crosta no segundo e no terceiro dia, sem diminuição no tempo de cura, assim como a paciente VI, que teve formação de crosta no quinto dia, mas também não teve diminuição significativa no tempo de cura. O paciente III teve formação de crosta no terceiro dia e a cura no sétimo dia. O paciente VIII, teve formação de crosta no quarto dia e cura no oitavo dia.

Discussão:

Considerando que o objetivo deste trabalho é a avaliação da eficácia terapêutica do aciclovir tópico, podemos afirmar que o mesmo demonstrou efeitos benéficos uma vez modificou o curso da doença, seja através da redução do tempo de duração do episódio, seja na diminuição da sintomatologia e extensão, principalmente quando utilizado no período prodromico, possível quando o paciente percebe previamente através da presença de prurido e/ou ardência no local, o que vem de encontro aos achados dos autores consultados^{6,15}. Os paraeifeitos relatados na literatura¹⁵ não aconteceram no presente estudo, o que nos permite considerar como válido o tratamento com este agente, na sua forma tópica, uma vez que proporciona algum alívio e outras abordagens terapêuticas apresentam ou paraeifeitos indesejáveis ou não apresentam nenhum benefício como foi visto no grupo controle, o que também corrobora a opinião dos autores consultados^{5,18}.

Conclusão:

Pg 850 ref. Bibliog.

1 — As lesões cujo o tratamento com aciclovir tópico 5% foi iniciado após o período prodromico mostraram formação de crosta em um menor espaço de tempo, segundo relato dos pacientes.

2 — O aciclovir tópico 5% foi capaz de diminuir o tempo para formação de crosta nas lesões tratadas desde o pródrômo.

3 — O aciclovir tópico 5% foi capaz de diminuir o tempo de duração de 50% das lesões (5 lesões) tratadas desde o pródrômo.

4 — As lesões do grupo controle, tratadas com álcool metílico não apresentaram mudanças de evolução.

TABELA 3

Lesões cujo o tratamento com aciclovir tópico teve início no pródrômo.

Paciente	Agente Desencadeante	Localização	Extensão aproximada	Aspecto
III	Stress	Lábio Superior Comissura esquerda.	2 vesículas 0,5 cm de diâmetro	Vesículas crosta 3 dias. Cura 7 dias.
IV	Stress	Lábio Superior Comissura esquerda.	0,5 cm de diâmetro	Eritema cura em 2 dias.
V	Stress	Lábio Superior Comissura esquerda	0,5 cm de diâmetro	Eritema cura em 3 dias.
VI	Tensão Pré-menstrual	Comissura direita	0,6 cm de diâmetro	Vesículas crosta 5 dias. Cura 14 dias.
VII	Stress	Lábio Superior	2 lesões de 0,5 cm de diâmetro	Eritema crosta 4 dias. Cura 3 dias
VIII	Stress	Linha Média no lábio inferior	0,5 cm de diâmetro 8 vesículas	Vesículas crosta 4 dias. Cura 8 dias.
IX	Stress	Lábio Superior. Sobre a linha média	1 cm de diâmetro, 8 vesículas	Vesículas crosta 3 dias. Cura 7 dias.
	Sol	Lábio Superior, inferior, junto a linha média	2 lesões de 0,5 cm de diâmetro	Vesículas crosta 2 dias. Cura 6 dias.
X	Sol	Lábio inferior. Sobre a linha média	0,5 cm de diâmetro	Vesículas crosta 2 dias. Cura 3 dias.
	Beijo	Lábio Superior.	2 lesões de 0,5 cm de diâmetro.	Vesículas crosta 2 dias. Cura 6 dias.

Referências Bibliográficas

1. ARAÚJO, N.S. & ARAÚJO, V.C. **Patologia Bucal**. São Paulo: Artes Médicas, 1984, Cap. 3, Lesões da mucosa bucal por agentes biológicos, físicos e químicos, p. 40-42.
2. BALOGH, K. Cabeça e pescoço. In: RUBIN, E. & FARBER, J. L. **Patologia**, Rio de Janeiro, Interlivros, 1990, Cap. 25, p. 1117.
3. FREEMAN, D.J. & WENERTROM, G. & SPRUANCE, S. L. Treatment of recurrent herpes simplex labialis with topical butylated hydroxy-toluene. *Clinical Pharmacotherapy*, v. 38, n° 1, p. 56-59, Jul, 1985.
4. GONÇALVES, L.B. & PAGANINI, M. & LIMA, S.D. et al. Herpes bucal: Considerações clínicas. *Odonto Ciência*, n° 11, p. 13-15, 1991.
5. GUINAN, M.E. & McCALMAN, J. & KERN, E. et al, Topical and herpes simplex labialis, *Journal of Medical Association*, v. 243, n° 10, p. 1056-1061, mar, 1980.
6. HENLEY-COHN, J. & HAUSELFELD, J.N. Iontophoretic treatment of oral herpes. *Laryngoscope*, v. 94, p. 110-121, jan, 1984.
7. ISHIKI, T. Doenças da mucosa bucal In: ISHIKAWA, S. **Atlas colorido de patologia oral**. São Paulo, Santos, Cap. 4, 1989, p. 89.
8. KANSLER, M.H. & RASMUSSEM, J.E. Isotretinoin therapy for recurrent herpes simplex lesions. *Archives of dermatology*, v. 124, p. 323-325, mar, 1988.
9. LACAZ, C.S. & MARTINS, J.E. C. & MARTINS, E.L. **AIDS-SIDA**, São Paulo, Sarvier, 1990, Cap. 6, Agentes infecciosos envolvidos em casos de AIDS, p. 76-77.
10. LAFFARTY, W.E. & COOMBS, R.W. & BENEDETTI, J. et al, Recurrent oral and genital herpes simplex virus infection. *The New England Journal of Medicine*, v. 316, n° 23, p. 1444-1448, jun, 1984.
11. LEMOS, C. & TELLES, J.C. **Patologia Otorrinolaringológica** In: BOGLIOLO, L. **Patologia**, 3 ed., Rio de Janeiro, Guanabara - Koogan, 1981, Cap. 30, p. 1105.
12. **Medicina e Saúde**, São Paulo, Abril Cultural, 1968, v. 2, Herpes, p. 476-477.
13. RABORN, G.W. & McGAW, W. T. & GRACE, M. et al, Herpes labialis treatment with acyclovir 5% modified aqueous cream: a double-blind randomized trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 67, n° 6, p. 676-679, jun, 1989.
14. REEDING, S.W. & MONTGOMERY, M.T. Acyclovir prophylaxis for oral herpes simplex.
15. SANDE, M.A. & MANDELL, S.L. Drogas antimicrobianas e antivirais. In: GILMAN, A.G. & GOODMAN, L.S. & RALL, W. et al **As bases farmacológicas da terapêutica**, 7 ed., Rio de Janeiro, Guanabara - Koogan, 1987, Cap. 54, p. 805-806.
16. SHAFER, W.G. & HINE, M.K. & LEVY, B.M. **Tratado de Patologia bucal**, 4 ed., Rio de Janeiro, Interamericana, 1985, Cap. 2, Doenças de origem microbiana, p. 335-341.
17. SILVERMAN Jr, S. **Altas colorido de manifestações bucais da AIDS**. São Paulo, Santos, 1989, Cap. 4, Infecções Virais, p. 33-39.
18. TAYLOR, C.A. & HENDLEY, G. & GREER, K.E. & GWALTNEY Jr, J.M. Topical treatment of herpes labialis with chloroform. *Archives Dermatology*, v. 113, p. 1550-1552, nov., 1977.
19. HOMPSON, J.H. Drogas usadas no tratamento de moléstias viróticas (Drogas antiviróticas). In: DEVAN, J.A. **Fundamentos da farmacologia**. São Paulo, Habra, 1979, Cap. 65, p. 482-485.
20. ZOVIRAX. São Paulo: **Laboratórios Wellcome**, dez, 1990, Bula Médica.