

# BMJ Best Practice

## Infecção pelo vírus do herpes simples

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Mar 30, 2019

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	7
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
<b>Tratamento</b>	<b>15</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	20
Novidades	44
<b>Acompanhamento</b>	<b>45</b>
Recomendações	45
Complicações	45
Prognóstico	49
<b>Diretrizes</b>	<b>50</b>
Diretrizes de diagnóstico	50
Diretrizes de tratamento	50
<b>Referências</b>	<b>52</b>
<b>Imagens</b>	<b>59</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>63</b>

## Resumo

- ◇ Os sintomas de herpes genital variam de assintomáticos a formigamento e queimação sem lesões, até ulcerações genitais recorrentes.
- ◇ Os sintomas de herpes labial incluem formigamento e queimação, seguidos pelo desenvolvimento de lesões vesiculares e, posteriormente, ulcerativas envolvendo a orofaringe e a mucosa perioral.
- ◇ Aciclovir, fanciclovir e valaciclovir são efetivos na redução da duração e da gravidade de um surto.
- ◇ A terapia de supressão diária reduz as recorrências em até 80% e reduz o risco de transmissão em aproximadamente 50%.
- ◇ Testes sorológicos tipos-específicos para glicoproteína G são usados para diagnosticar infecção, com ou sem lesões, e distinguir entre os tipos 1 e 2.

## Definição

As principais manifestações clínicas da infecção com vírus do herpes simples (HSV) tipo 1 (HSV-1) ou HSV tipo 2 (HSV-2) são úlceras orais, genitais e oculares. Mais raramente, as infecções por HSV primárias ou recorrentes também podem ocorrer em outros locais com complicações neurológicas, oculares, hepáticas ou respiratórias. O episódio primário ocorre durante a infecção inicial com HSV, na qual o hospedeiro não tem resposta de anticorpo.

O herpes labial (herpes oral) é a infecção da região da boca e lábios, na maioria das vezes com o HSV-1. Se for sintomática, podem ocorrer febre, faringite e edema faríngeo. Úlceras doloridas podem aparecer alguns dias mais tarde na mucosa faríngea e oral, e a febre e dor na boca podem durar vários dias. Pode haver infecções recorrentes e essas recorrências normalmente ocorrem no mesmo local. As recorrências duram de 6 a 48 horas; começam com dor, queimação ou formigamento e, em seguida, há a formação de vesículas. As manifestações sistêmicas não são comuns e as lesões criam uma casca e cicatrizarão em cerca de 10 dias.

O herpes genital é causado pela infecção pelo HSV-1 ou HSV-2. O primeiro episódio clínico de ulceração genital pode representar uma nova aquisição do vírus ou uma doença recém-reconhecida com aquisição remota do vírus. O paciente é infectado por contato sexual. As mulheres podem apresentar dor genital, corrimento e disúria com lesões ulcerativas na vulva, períneo, nádegas, colo uterino e vagina. Durante a infecção primária, as mulheres costumam apresentar sintomas sistêmicos, incluindo febre, neuralgia e constipação, enquanto os homens apresentam uma evolução primária mais leve. Os homens podem ter vesículas no pênis ou na glândula com uretrite. Pode ocorrer proctite acompanhada de corrimento, dor retal, tenesmo, constipação, impotência e retenção urinária após a relação sexual anal. Cerca de 90% apresentam episódios recorrentes no primeiro ano, sendo que os ataques diminuem e ficam menos graves com o passar do tempo.<sup>[1] [2]</sup>

Para o HSV-1 e o HSV-2, a excreção assintomática do vírus pode ocorrer na ausência de lesões, possibilitando a transmissão do vírus. O HSV fica latente nos gânglios neuronais e é reativado periodicamente. A maior parte das reativações é assintomática, mas pode resultar em transmissão do vírus. É incomum o quadro clínico clássico das vesículas com evolução para úlceras dolorosas; são comuns os sintomas atípicos e leves e a maioria das pessoas tem a doença não diagnosticada.

Para os detalhes de manejo da infecção oftálmica por HSV, consulte os tópicos de Uveíte e Ceratite. Para os detalhes do manejo da suspeita de encefalite por HSV, consulte o tópico de Encefalite.

## Epidemiologia

No mundo todo, estima-se que 67% das pessoas com idade de 0 a 49 anos estão infectados por vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1).<sup>[4]</sup> A infecção é mais comumente adquirida durante a infância, e a soropositividade aumenta com a idade. Entre os adultos norte-americanos entre 14 e 49 anos de idade, 47.8% estão infectados com HSV-1 e 11.9% estão infectados com HSV tipo 2 (HSV-2).<sup>[5]</sup> A prevalência de HSV-1 e HSV-2 é mais alta entre mulheres que entre homens. Embora a soroprevalência de HSV-2 diminuiu em pesquisas transversais, uma representação desproporcional por certos grupos de risco persistiu, principalmente entre negros não hispânicos.<sup>[6]</sup> Além disso, as taxas de herpes genital devido a HSV-1 nos EUA podem estar aumentando. No mundo todo, estima-se que mais de 400 milhões de pessoas com idade de 15 a 49 anos estejam convivendo com HSV-2, uma prevalência de 11%.<sup>[4]</sup> Entre os pacientes atendidos na clínica de IST (infecção sexualmente transmissível), 30% a 50% são soropositivos para HSV-2, e 20%

a 30% das mulheres nas clínicas de pré-natal dos EUA são soropositivas para HSV-2. Entre 10% a 25% das pessoas soropositivas para HSV-2 têm uma história de lesões de herpes genital e a maioria das outras pessoas tem a doença não diagnosticada e leve. O HSV-2 é a principal causa de doença ulcerosa genital em todo o mundo. A infecção por HSV-2 é um fator de risco para a aquisição e transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV)-1.[7] [8] Na Inglaterra, a soroprevalência de HSV-2 em pessoas com 16 a 64 anos é de 9.7%.[9] As taxas de recorrência do HSV-2 genital são mais frequentes do que as infecções orais-labiais do HSV-1.[1]

## Etiologia

O vírus do herpes simples (HSV)-1 causa mais comumente o herpes labial. No entanto, também é uma causa crescente dos episódios iniciais de herpes genital.[10] [11] [12] O HSV-1 também está associado à encefalite por HSV. O HSV-2 causa herpes genital. O HSV-1 e o HSV-2 pertencem à família Herpesviridae e estão relacionados ao vírus da varicela-zóster, ao citomegalovírus, ao vírus Epstein-Barr (EBV) e ao herpes-vírus humano 6, 7 e 8. O HSV-1 e o HSV-2 são vírus grandes e envelopados de ácido desoxirribonucleico (DNA) de fita dupla. O genoma codifica 84 proteínas, com diferenças específicas de acordo com o tipo em várias proteínas, incluindo as proteínas envolvidas na imunidade do hospedeiro. Os vírus são 50% homólogos genomicamente. O HSV pode existir em estado latente e lítico. Durante a latência, os viriões infecciosos não são produzidos. As células infectadas persistem de forma latente pelo ciclo de vida do hospedeiro, causando infecção crônica. A infecção lítica é caracterizada pela replicação viral e pelo transporte do vírus para a pele, com infecção das superfícies da pele e mucosas.

## Fisiopatologia

O vírus do herpes simples tipo 1 (HSV)-1 e o tipo 2 (HSV-2) são adquiridos nas superfícies mucosas ou em rachaduras na pele.[13] O vírus inicialmente se replica na epiderme, em seguida infecta as terminações nervosas sensoriais ou autonômicas e se desloca pelo transporte axonal retrógrado até os gânglios sensoriais. Em seguida, ele entra em estado latente, permitindo que o vírus saia do sistema imunológico e provoque infecção prolongada. A reativação periódica do vírus produz a replicação lítica quando o vírus se desloca por transporte anterógrado pelos axônios até a superfície mucosa ou cutânea. A reativação pode levar à excreção assintomática do vírus ou a uma gama de sintomas, desde formigamento neuropático e queimação até ulceração recorrente. A transmissão do vírus pode ocorrer durante a reativação viral sintomática ou assintomática.[14] A aquisição do vírus é frequentemente assintomática. Portanto, exceto em casos de infecção primária, quando não há a resposta dos anticorpos do hospedeiro, o momento e a fonte da infecção não podem ser determinados. A infecção por HSV é acompanhada pela resposta de células T CD4+ e CD8+ bem como pela produção de anticorpos. As células T CD8+ são encontradas nos gânglios e em áreas da mucosa periféricas e restringem a replicação viral.

## Classificação

### Classificação do herpes-vírus[3]

Classificação do herpes-vírus humano (HHV):

- Alphaherpesvirinae

- HHV-1: HSV-1: herpes oral e/ou genital
- HHV-2: HSV-2: herpes oral e/ou genital (principalmente genital)
- HHV-3: vírus da varicela-zóster (VZV): varicela e herpes-zóster
- Betaherpesvirinae
  - HHV-5: citomegalovírus (CMV): síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, retinite
  - HHV-6, HHV-7: roseolovírus: sexta doença (roséola infantum ou exantema súbito)
- Gammaherpesvirinae
  - HHV-4: EBV (vírus Epstein-Barr), linfocriptovírus: mononucleose infecciosa, linfoma de Burkitt, linfoma do sistema nervoso central (SNC) na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), síndrome linfoproliferativa pós-transplante, carcinoma nasofaríngeo
  - HHV-8: herpes-vírus associado ao sarcoma de Kaposi: sarcoma de Kaposi, linfoma de efusão primária, doença de Castleman.

Infecção zoonótica por herpes-vírus:

- MHV-1: vírus B, Macacine herpesvirus 1 (antes conhecido como Cercopithecine herpesvirus 1): paralisia ascendente e encefalite (rara, adquirida de macacos do gênero Macaca).



## Prevenção primária

Para reduzir o risco de disseminar a infecção de vírus do herpes simples (HSV) para outras pessoas, é importante evitar o contato sexual quando as lesões estiverem presentes.

Foi demonstrado que o uso consistente de preservativo reduz o risco de aquisição do HSV-2, se comparado à ausência do uso do preservativo, que está associada a uma redução de 96% no risco por ato de transmissão de homens a mulheres.[24] [25] Como o HSV é disseminado pelo contato genital ou cutâneo, nem todas as áreas potenciais de eliminação de partículas virais são protegidas pelos preservativos. Isso é uma hipótese para explicar o motivo pelo qual os preservativos não são mais eficazes na prevenção da transmissão do HSV. Embora a chance de disseminação da doença seja maior quando houver lesões, o vírus pode se tornar ativo e ser transmitido a um parceiro sexual mesmo quando a aparência da pele estiver normal. Por esse motivo, as práticas de sexo seguras (uso de preservativo) devem ser mantidas entre os surtos da doença para diminuir a chance de disseminar a doença a um parceiro sexual. A circuncisão de adolescentes e adultos do sexo masculino foi associada à redução de 25% na infecção incidental por HSV-2 em um estudo randomizado.[26] A circuncisão no sexo masculino não parece afetar a transmissão do HSV-2 a mulheres.[27]

As mães com HSV podem continuar a amamentar se não houver lesões nas mamas e se as lesões em outras partes do corpo estiverem totalmente cobertas. Se as lesões ativas estiverem presentes na mama, a mãe deve interromper temporariamente a amamentação na mama afetada e não deve fornecer o leite extraído desta mama afetada. A higiene das mãos apropriada deve ser seguida antes de segurar um bebê.[28]

## Rastreamento

O teste sorológico disponível atualmente para o vírus do herpes simples (HSV)-2 não está aprovado para o rastreamento de base populacional devido à alta taxa de falsos-positivos; portanto, o rastreamento sorológico de rotina não é recomendado para infecção genital por HSV em adolescentes e adultos assintomáticos, incluindo gestantes, devido à falta de testes confirmatórios disponíveis e ansiedade e rompimento de relacionamentos pessoais em potencial relacionados ao diagnóstico.[33] No entanto, em certas populações de alto risco, testes sorológicos de tipo específico podem ser úteis para aconselhamento sobre os riscos em adquirir herpes genital durante a gestação. Por exemplo, testes podem ser oferecidos a mulheres sem história prévia de herpes genital cujos parceiros sexuais têm infecção por HSV. Avaliação para infecção por HSV-2 com testes sorológicos de tipo específico também pode ser considerada para homens que fazem sexo com homens (HSH) que tiveram anteriormente uma infecção do trato genital não diagnosticada.[32]

## Prevenção secundária

Os medicamentos antivirais são eficazes para encurtar a duração e diminuir a gravidade dos surtos e são mais eficazes quando fornecidos nos primeiros sintomas de um surto. As doses de supressão de medicamentos antivirais podem ser tomadas para prevenir a doença episódica e melhorar a qualidade de vida. Além disso, a terapia antiviral de supressão está associada a uma diminuição de 48% na transmissão a parceiros suscetíveis em relações monogâmicas e heterossexuais.[20] As doses de supressão de medicamentos antivirais podem ser tomadas para prevenir a doença episódica e melhorar a qualidade de vida. Como o herpes é incurável, a prevenção é essencial.

O herpes labial também tem uma evolução clínica variável e os surtos podem ser tratados e suprimidos por medicamentos antivirais.[80] [81] Durante um surto ou pródromo, os pacientes devem evitar o contato oral com outras pessoas, incluindo beijo, sexo oral e compartilhamento de alimentos e utensílios. O HSV-1 oral também pode ser transmitido durante excreção assintomática.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 24 anos relata uma história de 3 dias de lesões dolorosas na área genital, disúria, febre e cefaleia. Ela é sexualmente ativa com homens e está com um novo parceiro há um mês. Ela não usa preservativos. O exame físico revela uma temperatura de 38.3°C (100.9°F), sinais vitais estáveis, leve rigidez da nuca (indicando meningite asséptica), linfadenopatia inguinal bilateral sensível à palpação e várias ulcerações eritematosas de 1 a 2 cm sensíveis à palpação, sem crostas labiais. O colo uterino está edematoso, com pústulas e corrimento claro. A dor à mobilização do colo também está presente.

### Caso clínico #2

Um homem de 25 anos comparece para triagem de IST (infecção sexualmente transmissível). Ele é sexualmente ativo com homens, teve 4 parceiros no último ano e "quase sempre" usa preservativos. Há 6 meses, ele obteve um resultado negativo no teste do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e nega história de secreção uretral, disúria ou úlceras genitais. Ele tem prurido genital ocasional e leves lesões na coluna do pênis. O exame geniturinário revela um homem circuncidado sem linfadenopatia inguinal, sem lesões na coluna do pênis ou na área perianal e sem secreção uretral.

### Outras apresentações

O vírus do herpes simples (HSV) genital não pode ser diferenciado de forma confiável na clínica de outras causas de doença ulcerosa genital. A proctite ou cervicite podem resultar frequentemente de uma ampla gama de manifestações envolvendo a mucosa perineal, perianal e retal. O formigamento e as disestesias podem ser sintomas prodrômicos de uma recorrência.

O HSV do herpes labial manifesta-se classicamente com uma ulceração recorrente ao longo da borda vermelha do lábio, mas também pode apresentar faringite. Outras manifestações incluem panarício herpético e herpes gladiatorum, que apresentam lesões vesiculares e ulcerações nos dedos ou nos locais de trauma, respectivamente.

Pacientes imunocomprometidos podem ter ulceração mais grave e prolongada da mucosa genital ou oral que pacientes imunocompetentes.

Outras apresentações da infecção por HSV visceral ou disseminada, incluindo hepatite, pneumonite ou doença do sistema nervoso central, podem ocorrer como infecções primárias ou recorrentes.

Essas manifestações, bem como o HSV neonatal, são discutidas em maior detalhe na seção sobre Complicações.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

As doenças genitais e o herpes labial demandam abordagens diferentes.



## Sinais e sintomas de herpes genital

A história e a apresentação clínica têm sensibilidade limitada no diagnóstico; portanto, os clínicos devem ter um alto índice de suspeita.[29] Os sintomas são altamente variáveis e podem incluir disúria recorrente, formigamento e queimação sem lesões, até ulcerações genitais recorrentes. O exame físico pode ser normal ou evidenciar úlceras ou fissuras sutis e assintomáticas na mucosa genital, durante as recorrências, ou até ulcerações dolorosas.

O primeiro episódio clínico de ulceração genital pode representar uma nova aquisição do vírus ou uma doença recém-reconhecida com aquisição remota do vírus.

O vírus do herpes simples (HSV)-2 é transmitido por contato sexual. As mulheres podem apresentar dor genital, corrimento e disúria com lesões ulcerativas na vulva, períneo, nádegas, colo uterino e vagina.

Durante a infecção primária, na qual o hospedeiro não apresenta resposta dos anticorpos, as mulheres costumam apresentar sintomas sistêmicos, incluindo febre, neuralgia e constipação, enquanto os homens apresentam uma evolução primária mais leve. A neuralgia em mulheres normalmente ocorre na área genital, coluna lombar ou parte traseira inferior das pernas durante a infecção primária. Os homens podem ter vesículas no pênis ou na glândula com uretrite.

Podem ocorrer proctite com corrimento, dor retal, tenesmo, constipação, impotência e retenção urinária após a relação sexual anal. Cerca de 90% das pessoas com infecção primária por HSV-2 apresentam episódios recorrentes no primeiro ano, com diminuição das recorrências com o passar do tempo.[1]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

[Fig-4]

## Exames para herpes genital

O herpes genital é causado pela infecção pelo HSV-1 ou HSV-2. Deve ser feito um swab das lesões ativas para cultura de HSV ou para reação em cadeia da polimerase para detecção de HSV. A reação em cadeia da polimerase para detecção de HSV em lesões ativas é mais sensível que a cultura viral, mas é menos acessível globalmente. Entretanto, por causa da maior sensibilidade da reação em cadeia da polimerase que da cultura, a primeira é o teste preferido, quando disponível.[30] Testes sorológicos tipos-específicos para glicoproteína G (gG1 e gG2 para HSV-1 e HSV-2, respectivamente) podem ser úteis para avaliar o risco em gestantes assintomáticas quanto à potencial transmissão para o bebê na hora do parto, para avaliar o risco em um parceiro sexual de um paciente com infecção genital documentada ou para confirmar o diagnóstico em pacientes com queixas atípicas ou doença ulcerosa genital não diagnosticada previamente.[31] O teste sorológico não é recomendado rotineiramente para rastreamento em indivíduos assintomáticos nos contextos de baixa prevalência.[32] [33] O teste de anticorpo IgM não é útil para determinar os episódios primários versus recorrentes de infecção por HSV.

## Sinais e sintomas de herpes labial

O período de incubação do HSV-1 é entre 2 a 12 dias. Os sintomas de HSV-1 primário podem incluir febre alta e faringite. As úlceras dolorosas podem aparecer poucos dias mais tarde na mucosa faríngea e oral.[34] As úlceras dolorosas podem estar disseminadas, e a febre alta e a dor na boca podem durar

vários dias. Podem ocorrer dores musculares generalizadas com linfadenopatia cervical. Contudo, a maioria dos pacientes adquire o HSV-1 sem apresentar sintomas.

Podem ocorrer infecções recorrentes, frequentemente na mesma área. A doença recorrente é caracterizada por um pródromo de formigamento e queimação, seguido pelo desenvolvimento de lesões vesiculares e, posteriormente, ulcerativas na borda labial.[35] Geralmente, esses sintomas duram de 6 a 48 horas. As manifestações sistêmicas não são comuns e as lesões criam uma casca e cicatrizarão em cerca de 10 dias.

As recorrências podem ser causadas pela luz ultravioleta (UV) ou por trauma.

## Testes para herpes labial

O diagnóstico pode ser feito clinicamente, mas deve-se realizar cultura de HSV ou reação em cadeia da polimerase nas lesões ativas, se houver dúvidas sobre o diagnóstico.

## Doença disseminada ou do sistema nervoso central (SNC)

A reação em cadeia da polimerase do HSV no líquido cefalorraquidiano deve ser enviada para todos os casos de suspeita de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) pelo HSV.[36] A reação em cadeia da polimerase do HSV sérico também pode ser útil para o diagnóstico em certos casos de doença disseminada; no entanto, as culturas virais devem ser obtidas de qualquer lesão ativa, particularmente nos pacientes imunocomprometidos, para identificar isolados virais resistentes. Os pacientes com a doença no SNC ou disseminada devem ser tratados sob orientação de um especialista em doenças infecciosas.

## Fatores de risco

### Fortes

#### **infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV; fator de risco para doença clínica)**

- Maior risco de reativação e infecção pelo vírus do herpes simples (HSV). Maior probabilidade de apresentar sintomas da doença. As úlceras crônicas orais e genitais decorrentes do HSV foram associadas primeiro à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), no começo da epidemia, e as úlceras mucocutâneas que duram mais de 1 mês são uma afecção definidora de AIDS.[15] O início de terapia antirretroviral pode aumentar temporariamente o risco de doença ulcerosa genital.[16]

#### **medicamentos imunossupressores (fator de risco para doença clínica)**

- Maior risco de reativação e disseminação visceral do HSV, mas não de infecção. Terapias imunossupressoras para transplantes de órgãos, quimioterapia, esteroides e outros agentes imunomoduladores aumentam o risco de reativação de HSV, incluindo locais que raramente são envolvidos em hospedeiros imunocompetentes.[17] [18]

#### **comportamento sexual de alto risco (fator de risco para soropositividade)**

- Maior risco de infecção por HSV, mas não de reativação. A primeira relação sexual em idade precoce, muitos parceiros sexuais, história de infecção(ões) por doença sexualmente transmissível (DST) e contato com profissionais do sexo são fatores associados à soropositividade de HSV-2 em estudos epidemiológicos.[21]

## **Fracos**

### **sexo feminino (fator de risco para soropositividade)**

- Maior risco de infecção por HSV, mas não de reativação. Em todo o mundo, os estudos epidemiológicos revelaram que a soroprevalência com HSV-2 é mais alta em mulheres.[4]

### **raça negra (fator de risco para soropositividade)**

- Maior risco de infecção por HSV, mas não de reativação. A soroprevalência de HSV-2 é maior para afro-americanos em comparação a taxas globais dos EUA e maior na África Subsaariana que a taxa geral global. No entanto, infecções iniciais são muitas vezes mais subclínicas e não ocorrem com a mesma frequência, o que pode dever-se a anticorpos preexistentes contra HSV-1.[6] [19]

### **idade avançada (fator de risco para soropositividade)**

- Maior risco de infecção por HSV. A soroprevalência do HSV-2 aumenta com a idade, provavelmente refletindo um risco crescente como resultado de uma maior exposição.[20]

### **não uso de preservativo (fator de risco para soropositividade)**

- Maior risco de infecção por HSV, mas não de reativação. O uso de preservativo tem sido associado a uma diminuição na transmissão do HSV-2 em mulheres e na diminuição da aquisição do HSV-2.[22] [23]

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco incluem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e medicamentos imunossupressores.

#### **disúria (em mulheres) (comum)**

- Um sintoma comum de herpes genital em mulheres com doença primária, mas não na doença recorrente.

#### **linfadenopatia (comum)**

- Normalmente presente durante os episódios iniciais e recorrentes. Observada em 30% dos casos de doença recorrente. Raramente observada em herpes oral.[37]

#### **úlceras genitais (comum)**

- Várias úlceras dolorosas começam como lesões vesiculares e progridem para ulceração e, posteriormente, para lesões crostosas.

#### **úlceras orais (comum)**

- Normalmente, úlcera autolimitada, dolorosa, única e recorrente ao longo da borda vermelha.

#### **febre (incomum)**

- Normalmente presente no primeiro episódio apenas.

## Outros fatores de diagnóstico

### sensação de formigamento (comum)

- Parte do sintoma pródromo, antes do aparecimento da lesão.

### cefaleia/meningite asséptica (incomum)

- Normalmente presente no primeiro episódio apenas.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>cultura viral</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar quando as lesões estiverem presentes.</li> <li>• Maior rendimento se as vesículas puderem ser rompidas, possibilitando passar um swab Dacron na base de uma úlcera. Coloque o swab em um meio de transporte viral.</li> <li>• Usada para estabelecer o diagnóstico.</li> </ul>	<b>vírus detectado</b>
<b>Reação em cadeia da polimerase do HSV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar quando as lesões estiverem presentes.</li> <li>• Maior rendimento se as vesículas puderem ser rompidas, possibilitando passar um swab Dacron na base de uma úlcera.</li> <li>• Coloque o swab em um tampão para reação em cadeia da polimerase.</li> <li>• Pode não estar disponível em alguns locais.</li> <li>• Maior sensibilidade que a cultura viral.[30]</li> </ul>	<b>positiva (cópias/mL)</b>
<b>Testes sorológicos tipos-específicos para glicoproteína G (gG1 e gG2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podem ser úteis para avaliar o risco em gestantes assintomáticas quanto à potencial transmissão para o bebê na hora do parto, para avaliar o risco em um parceiro sexual de um paciente com infecção genital documentada ou para confirmar o diagnóstico em pacientes com queixas atípicas ou doença ulcerosa genital não diagnosticada previamente.[31]</li> <li>• O teste de imunoglobulina M (IgM) não é recomendado.[32]</li> </ul>	<b>anticorpo positivo para HSV-1 ou HSV-2</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Sífilis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizada por uma única úlcera indolor à palpação, ao contrário de uma úlcera dolorosa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um teste não treponêmico positivo (por exemplo, título de reagina plasmática rápida/Venereal Disease Research Laboratories, resultado de microscopia de campo escuro) ou um teste sorológico treponêmico positivo.</li> </ul>
<b>Cancroide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caracterizado por uma única úlcera profunda e dolorosa, ao contrário de várias úlceras dolorosas do herpes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Presença de <i>Haemophilus ducreyi</i> na cultura ou diferenciação por reação em cadeia da polimerase.</li> </ul>
<b>Linfogranuloma venéreo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Há uma ausência de vesículas, com uma ou poucas úlceras e linfadenopatia unilateral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um teste de amplificação de ácido nucleico positivo para <i>Chlamydia trachomatis</i> e para tipagem de sorotipo L1 a L3 ajudam na diferenciação.</li> </ul>
<b>Dermatite de contato</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhum sinal ou sintoma de diferenciação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Negativo para teste de vírus do herpes simples (HSV).</li> </ul>
<b>Síndrome de Behçet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Envolvimento oral, ocular e genital. Os pacientes com Behçet também podem apresentar úlceras orais e uveíte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Negativo para teste de vírus do herpes simples (HSV).</li> </ul>
<b>Doença reumática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>É mais provável o envolvimento oral exclusivo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>VHS (velocidade de hemossedimentação) elevada e/ou título do fator reumatoide positivo, título de FAN (fator antinuclear).</li> </ul>
<b>Doença de Crohn</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>É mais provável o envolvimento oral exclusivo, além da presença de sintomas gastrointestinais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidência na colonoscopia.</li> </ul>
<b>Colite ulcerativa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>É mais provável o envolvimento oral exclusivo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Positivo para FAN e evidência na colonoscopia.</li> </ul>
<b>Escabiose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ter envolvimento cutâneo disseminado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raspado de pele para ácaros.</li> </ul>
<b>Erupção medicamentosa fixa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História de uso de medicamentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não há um teste diferencial disponível.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Carcinoma de células escamosas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de lesões ulcerativas que não cicatrizam.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A biópsia de pele revela o carcinoma.</li> </ul>
<b>Herpes-zóster nas nádegas ou nos membros inferiores, ou por via perioral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vesículas ou pústulas em uma base eritematosa presentes tanto no herpes-zóster quanto no herpes genital. Entretanto, o herpes-zóster costuma aparecer em uma distribuição dermatoma, com várias lesões bem distribuídas em um único dermatomo, sem extensão na linha média.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reação em cadeia da polimerase de fluido vesicular ou pustular para varicela-zóster.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Os princípios da terapia para herpes oral e genital são similares. A terapia é dividida em dois grupos: supressiva e episódica. A terapia antiviral supressiva é administrada diariamente para prevenir recorrências e eliminação de partículas virais, e a terapia episódica é usada conforme necessário para tratar as recorrências. O tratamento episódico deve ser iniciado imediatamente após o diagnóstico clínico da doença ativa, especialmente durante o primeiro episódio clínico. Em caso de suspeita de um primeiro episódio de herpes genital, o tratamento deverá ser iniciado antes da confirmação laboratorial.

### Antivirais orais

Os antivirais orais são o tratamento primário. Eles são indicados para a terapia supressiva ou episódica. O objetivo do tratamento supressivo diário é diminuir o número de surtos (redução de 70% a 80%) e/ou reduzir o risco de transmissão do herpes genital (redução de 48%). O objetivo do tratamento episódico é diminuir a duração do surto. Os pacientes com herpes genital recorrente devem ser informados de que a terapia supressiva é uma opção de tratamento para herpes genital.

Os análogos de purina acíclicos sintéticos (ou análogos de guanina) são substratos altamente específicos para a timidina quinase viral e inibem a polimerase do ácido desoxirribonucleico (DNA) viral. Os três medicamentos licenciados (aciclovir, fanciclovir e valaciclovir) são eficazes para diminuir o tempo de duração e a gravidade de um episódio. A escolha do medicamento depende da preferência do paciente, em relação ao custo e à frequência de dosagem. O valaciclovir é um pró-fármaco do aciclovir e tem maior biodisponibilidade, resultando em dosagens menos frequentes. O fanciclovir é a forma oral do penciclovir. Um ajuste na dose pode ser necessário para o aciclovir, fanciclovir e valaciclovir em pacientes com comprometimento renal.

### Tratamento tópico

O tratamento do herpes genital com medicamentos antivirais tópicos oferece um benefício clínico mínimo e não é recomendado.[\[32\]](#) [\[38\]](#)

O uso de terapia tópica para herpes labial não é recomendado. A terapia oral é preferível para o tratamento do herpes simples labial recorrente, em vez dos cremes antivirais tópicos. Alguns pacientes podem preferir o uso de cremes antivirais uma vez que estes não precisam de prescrição médica e para evitar medicamento por via oral. Os cremes antivirais têm um efeito baixo, porém estatisticamente significativo na duração do herpes labial.

O docosanol em creme pode reduzir o tempo de cicatrização do herpes labial em 18 horas[\[39\]](#) a 3 dias[\[40\]](#) em comparação ao placebo, quando aplicado no início da recorrência do herpes oral (sensação de formigamento ou vermelhidão).

O penciclovir em creme diminui a duração das recorrências do herpes simples labial até 0.7 dia quando aplicado a cada 2 horas durante o dia, em comparação com o placebo.[\[41\]](#) A duração da dor e da eliminação de partículas virais também foi significativamente reduzida com o uso do creme de penciclovir.

A administração de aciclovir em creme abrevia os surtos de herpes simples labial em 0.5 dia[\[42\]](#)



## Terapia antiviral supressiva

A terapia supressiva diária deve ser oferecida a pacientes com recorrências frequentes ou graves e pode ser considerada para pacientes não infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com herpes genital que desejam diminuir o risco de transmissão aos parceiros sexuais.[43] [44] A terapia supressiva oferece um benefício especial para pacientes imunossuprimidos com surtos graves e prolongados. Em pacientes imunocomprometidos, a terapia supressiva previne o desenvolvimento de vírus do herpes simples (HSV) resistentes ao aciclovir.[45]

## Tratamento episódico

O tratamento do primeiro episódio de herpes genital é o mais crítico e deve ser fornecido a todos os pacientes. O tratamento reduz o risco de complicações neurológicas, limita a gravidade e a duração da doença e fornece alívio sintomático.[46] O Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão aprovados para doença ativa.[32] Na doença oral pelo vírus do herpes simples (HSV), foi demonstrado que o aciclovir diminui o número de lesões orais e novas lesões extraorais e as dificuldades para ingerir alimentos e líquidos em crianças de 1 a 6 anos de idade.[47] O tratamento deve ser oferecido a pacientes com gengivoestomatite herpética sintomática para diminuir os sintomas e as partículas virais. A terapia é mais eficaz quando iniciada nas 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas. As posologias e a duração da terapia diferem dependendo do medicamento e do estado imune do hospedeiro, e da orientação.[32] [48] A duração da terapia deve ser prolongada até que as lesões se resolvam, especialmente na população imunocomprometida. A resistência a esses medicamentos é muito rara em pessoas imunocompetentes.[49]

O tratamento episódico de HSV genital recorrente deve ser iniciado o mais rápido possível após o aparecimento dos sintomas. Diversos esquemas estão disponíveis para o tratamento de recorrências.

## Tratamento sintomático

O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível. Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor, especialmente se associada ao primeiro episódio de herpes genital. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

Analgésicos e banhos de assento, nos quais a área genital afetada é imersa em água morna por 10 a 20 minutos conforme necessário como medida de conforto, também podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] A disúria também é aliviada ao urinar com a uretra mergulhada em água. Nas infecções primárias graves, os analgésicos narcóticos podem proporcionar alívio adicional.

## Doença disseminada ou do sistema nervoso central (SNC)

A infecção pelo vírus do herpes simples (HSV) disseminada, suspeita ou confirmada, incluindo hepatite, pneumonite ou doença do sistema nervoso central (SNC), deve ser tratada com aciclovir intravenoso em doses altas. A duração da terapia depende da gravidade e do local da doença: na maior parte dos casos, a terapia deve continuar pelo menos durante 21 dias. Os pacientes com a doença no SNC ou disseminada devem ser tratados sob orientação de um especialista em doenças infecciosas.

## Manejo na gravidez

A terapia antiviral supressiva pode ser oferecida a gestantes com HSV-2 a partir das 36 semanas de idade gestacional estimada, até o parto, para reduzir o risco de liberação de HSV e de recorrência

de herpes genital no parto, bem como a necessidade de cesariana devido ao herpes genital. Essa abordagem não mostrou a diminuição da incidência de herpes neonatal.[51] [52] [53] [54]

## Falha do tratamento

O fracasso do tratamento é raro na população imunocompetente e, quando ocorre, deve levar à reavaliação do diagnóstico. Nas pessoas imunossuprimidas, o fracasso do tratamento justifica uma maior duração da terapia e avaliação virológica quanto à resistência ao aciclovir. Pode ser apropriado um ensaio com foscarnete.[55] Entretanto, em virtude das toxicidades associadas ao foscarnete, ele só deve ser usado em doença grave refratária a aciclovir ou valaciclovir por via intravenosa ou oral em altas doses. Recomenda-se documentação laboratorial de resistência ao aciclovir.

Um ajuste na dose pode ser necessário em pacientes com comprometimento renal.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		( resumo )
<b>envolvimento visceral disseminado: pneumonite, hepatite ou envolvimento do sistema nervoso central (SNC; meningite ou encefalite)</b>		
	<b>1a</b>	<b>aciclovir intravenoso</b>
<b>doença genital: primeiro episódio, imunocompetente</b>		
	<b>1a</b>	<b>aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
<b>doença genital: primeiro episódio, imunocomprometido</b>		
	<b>1a</b>	<b>aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
	<b>2a</b>	<b>foscarnete</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
<b>doença genital: episódio recorrente, imunocompetente</b>		
	<b>1a</b>	<b>aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>

<b>Agudo</b>		<b>( resumo )</b>
<b>doença genital: episódio recorrente, imunocomprometido</b>		
	<b>1a</b>	<b>aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
	<b>2a</b>	<b>foscarnete</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
<b>doença genital: gestante (36 semanas de gestação)</b>		
	<b>1a</b>	<b>profilaxia antiviral</b>
<b>doença oral: primeiro episódio, imunocompetente</b>		
	<b>1a</b>	<b>aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
	<b>2a</b>	<b>antivirais tópicos</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
<b>doença oral: primeiro episódio, imunocomprometido</b>		
	<b>1a</b>	<b>aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
	<b>2a</b>	<b>antivirais tópicos</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
<b>doença oral: episódio recorrente, imunocompetente</b>		
	<b>1a</b>	<b>aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
	<b>2a</b>	<b>antivirais tópicos</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
<b>doença oral: episódio recorrente, imunocomprometido</b>		
	<b>1a</b>	<b>aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral</b>
	<b>adjunto</b>	<b>tratamento sintomático</b>
	<b>2a</b>	<b>antivirais tópicos</b>

Agudo ( resumo )	
adjunto	tratamento sintomático
3a	foscarnete
adjunto	tratamento sintomático

Em curso ( resumo )	
<b>doença oral: sexualmente ativo ou recorrências graves frequentes, imunocompetente</b>	
1a	terapia de supressão: aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral
<b>doença oral: sexualmente ativo ou recorrências graves frequentes, imunocomprometido</b>	
1a	terapia de supressão: aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral
<b>doença oral: recorrências graves frequentes, imunocompetente</b>	
1a	terapia de supressão: aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral
<b>doença oral: recorrências graves frequentes, imunocomprometido</b>	
1a	terapia de supressão: aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

**envolvimento visceral disseminado:  
pneumonite, hepatite ou  
envolvimento do sistema nervoso  
central (SNC; meningite ou  
encefalite)**

#### 1a aciclovir intravenoso

##### Opções primárias

» **aciclovir**: 5-10 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas por 10-21 dias

» A infecção pelo vírus do herpes simples (HSV) disseminada, suspeita ou confirmada, incluindo hepatite, pneumonite ou doença do sistema nervoso central (SNC), deve ser tratada com aciclovir intravenoso em doses altas. A duração da terapia depende da gravidade e da localização da doença: na maior parte dos casos, a terapia deve continuar pelo menos durante 21 dias.

» Os pacientes com a doença no SNC ou disseminada devem ser tratados sob orientação de um especialista em doenças infecciosas.

**doença genital: primeiro episódio,  
imunocompetente**

#### 1a aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral

##### Opções primárias

» **aciclovir**: 400 mg por via oral três vezes ao dia por 7-10 dias; ou 200 mg por via oral cinco vezes ao dia por 7-10 dias

**OU**

» **valaciclovir**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 7-10 dias

**OU**

» **fanciclovir**: 250 mg por via oral três vezes ao dia por 7-10 dias

» O tratamento do primeiro episódio é o mais crítico e deve ser fornecido a todos os pacientes.

## Agudo

O tratamento reduz o risco de complicações neurológicas, limita a gravidade e a duração da doença e fornece alívio sintomático.[46] O Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão aprovados para doença ativa.[32]

» A terapia deve ser iniciada nas 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas. As posologias e a duração da terapia diferem dependendo do medicamento e do estado imune do hospedeiro. A duração da terapia deve ser prolongada até que as lesões se resolvam, especialmente na população imunocomprometida. A resistência a esses medicamentos é muito rara.[49]

» O tratamento do herpes genital com medicamentos antivirais tópicos oferece um benefício clínico mínimo e não é recomendado.[32] [38] Uma preocupação adicional é que os cremes tópicos possam retardar a cicatrização de recorrências do herpes genital.

### adjunto tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### OU

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

#### OU

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Analgésicos e banhos de assento, nos quais a área genital afetada é imersa em água morna, podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] A disúria também é aliviada ao urinar com a uretra mergulhada em água. Nas infecções primárias graves, os

## Agudo

analgésicos narcóticos podem proporcionar alívio adicional.

» Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor, especialmente se associada ao primeiro episódio de herpes genital. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

### doença genital: primeiro episódio, imunocomprometido

#### 1a **aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral**

##### Opções primárias

» **aciclovir**: 400 mg por via oral três vezes ao dia por 5-10 dias

**OU**

» **valaciclovir**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias

**OU**

» **fanciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias

» O tratamento do primeiro episódio é o mais crítico e deve ser fornecido a todos os pacientes. O tratamento reduz o risco de complicações neurológicas, limita a gravidade e a duração da doença e fornece alívio sintomático.[46] O Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão aprovados para doença ativa.[32]

» A terapia oferece maior benefício quando iniciada nas 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas. As posologias e a duração da terapia diferem dependendo do medicamento e do estado imune do hospedeiro. A duração da terapia deve ser prolongada até que as lesões se resolvam, especialmente na população imunocomprometida. A resistência a esses medicamentos é muito rara.[49]

» O tratamento do herpes genital com medicamentos antivirais tópicos oferece um benefício clínico mínimo e não é recomendado.[32] [38] Uma preocupação adicional é que os cremes tópicos possam retardar a cicatrização de recorrências do herpes genital.

**adjunto tratamento sintomático**



## Agudo

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Analgésicos e banhos de assento, nos quais a área genital afetada é imersa em água morna, podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] A disúria também é aliviada ao urinar com a uretra mergulhada em água. Nas infecções primárias graves, os analgésicos narcóticos podem proporcionar alívio adicional.

» Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor, especialmente se associada ao primeiro episódio de herpes genital. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

**2a**

### foscarnete

### Opções primárias

» **foscarnete**: 40 mg/kg por via intravenosa a cada 8-12 horas por 2-3 semanas

» O foscarnete está disponível somente na forma intravenosa. Seu uso deve ser reservado para pacientes cujo tratamento com terapias de primeira linha fracassou. Recomenda-se confirmação laboratorial de HSV resistente ao aciclovir.

**adjunto**

### tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Agudo****Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Analgésicos e banhos de assento, nos quais a área genital afetada é imersa em água morna, podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] A disúria também é aliviada ao urinar com a uretra mergulhada em água. Nas infecções primárias graves, os analgésicos narcóticos podem proporcionar alívio adicional.

» Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor, especialmente se associada ao primeiro episódio de herpes genital. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

**doença genital: episódio recorrente, imunocompetente****1a****aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral****Opções primárias**

» **aciclovir**: 800 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; ou 400 mg três vezes ao dia por 5 dias; ou 800 mg três vezes ao dia por 2 dias

**OU**

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 3 dias, ou 1000 mg uma vez ao dia por 5 dias

## Agudo

OU

» **fanciclovir**: 125 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias; ou 1000 mg duas vezes ao dia por 1 dia; ou 500 mg em dose única e, em seguida, 250 mg duas vezes ao dia por 2 dias

» O tratamento reduz o risco de complicações neurológicas, limita a gravidade e a duração da doença e fornece alívio sintomático.[46] O Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão aprovados para doença ativa.[32]

» A terapia deve ser iniciada nas 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas. As posologias e a duração da terapia diferem dependendo do medicamento e do estado imune do hospedeiro. A duração da terapia deve ser prolongada até que as lesões se resolvam, especialmente na população imunocomprometida. A resistência a esses medicamentos é muito rara.[49]

» O tratamento do herpes genital com medicamentos antivirais tópicos oferece um benefício clínico mínimo e não é recomendado.[32] Uma preocupação adicional é que os cremes tópicos possam retardar a cicatrização de recorrências do herpes genital.

### adjunto tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

## Agudo

» Analgésicos e banhos de assento, nos quais a área genital afetada é imersa em água morna, podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] A disúria também é aliviada ao urinar com a uretra mergulhada em água. Nas infecções primárias graves, os analgésicos narcóticos podem proporcionar alívio adicional.

» Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor, especialmente se associada ao primeiro episódio de herpes genital. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

### doença genital: episódio recorrente, imunocomprometido

#### 1a **aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral**

##### Opções primárias

» **aciclovir**: 400 mg por via oral três vezes ao dia por 5-10 dias

##### OU

» **valaciclovir**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias

##### OU

» **fanciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias

» O tratamento reduz o risco de complicações neurológicas, limita a gravidade e a duração da doença e fornece alívio sintomático.[46] O Aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão aprovados para doença ativa.[32]

» A terapia deve ser iniciada nas 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas. As posologias e a duração da terapia diferem dependendo do medicamento e do estado imune do hospedeiro. A duração da terapia deve ser prolongada até que as lesões se resolvam, especialmente na população imunocomprometida. A resistência a esses medicamentos é muito rara.[49]

» O tratamento do herpes genital com medicamentos antivirais tópicos oferece um benefício clínico mínimo e não é recomendado.[32] Uma preocupação adicional

## Agudo

### adjunto

é que os cremes tópicos possam retardar a cicatrização de recorrências do herpes genital.

### tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### OU

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

#### OU

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Analgésicos e banhos de assento, nos quais a área genital afetada é imersa em água morna, podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] A disúria também é aliviada ao urinar com a uretra mergulhada em água. Nas infecções primárias graves, os analgésicos narcóticos podem proporcionar alívio adicional.

» Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor, especialmente se associada ao primeiro episódio de herpes genital. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

### 2a

### foscarnete

#### Opções primárias

» **foscarnete**: 40 mg/kg por via intravenosa a cada 8-12 horas por 2-3 semanas

» O foscarnete está disponível somente na forma intravenosa. Seu uso deve ser reservado para pacientes cujo tratamento com terapias de primeira linha fracassou. Recomenda-se confirmação laboratorial de HSV resistente ao aciclovir.

**Agudo****adjunto tratamento sintomático**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Analgésicos e banhos de assento, nos quais a área genital afetada é imersa em água morna, podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] A disúria também é aliviada ao urinar com a uretra mergulhada em água. Nas infecções primárias graves, os analgésicos narcóticos podem proporcionar alívio adicional.

» Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor, especialmente se associada ao primeiro episódio de herpes genital. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

**doença genital: gestante (36 semanas de gestação)****1a profilaxia antiviral****Opções primárias**

» **aciclovir**: 400 mg por via oral três vezes ao dia até o parto

**OU**

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia até o parto

## Agudo

» A profilaxia antiviral pode ser oferecida a gestantes com HSV-2 com idade gestacional estimada de 36 semanas até o parto, para reduzir o risco de liberação de HSV e de recorrência de herpes genital no parto bem como a necessidade de cesariana decorrente do herpes genital. Essa abordagem não mostrou a diminuição da incidência de herpes neonatal.[51] [52] [53] [54]

### doença oral: primeiro episódio, imunocompetente

#### 1a **aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral**

##### Opções primárias

» **aciclovir**: 200 mg por via oral cinco vezes ao dia por 7-10 dias

##### OU

» **valaciclovir**: 2000 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 dia

##### OU

» **fanciclovir**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia por 1 dia

» O tratamento do primeiro episódio é o mais crítico e deve ser fornecido a todos os pacientes. O tratamento reduz o risco de complicações neurológicas, limita a gravidade e a duração da doença e fornece alívio sintomático.[46] O aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão aprovados para tratamento da doença ativa; entretanto, o valaciclovir e fanciclovir não estão licenciados para o tratamento de herpes labiais no Reino Unido.[32]

» A terapia deve ser iniciada nas 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas. As posologias e a duração da terapia diferem dependendo do medicamento e do estado imune do hospedeiro. A duração da terapia deve ser prolongada até que as lesões se resolvam, especialmente na população imunocomprometida. A resistência a esses medicamentos é muito rara.[49]

#### adjunto **tratamento sintomático**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias



**Agudo**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Os analgésicos podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

**2a antivirais tópicos**

**Opções primárias**

» **docosanol tópico**: (10%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia, desde os primeiros sintomas

**OU**

» **penciclovir tópico**: (1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) a cada 2 horas

**OU**

» **aciclovir tópico**: (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia

» O uso de terapia tópica para herpes labial não é recomendado. A terapia oral é preferível para o tratamento do herpes simples labial recorrente, em vez dos cremes antivirais tópicos. Alguns pacientes podem preferir o uso de cremes antivirais uma vez que estes não precisam de prescrição médica e para evitar medicamento por via oral. Os cremes antivirais têm um efeito baixo, porém estatisticamente significativo na duração do herpes labial.

## Agudo

» O docosanol em creme pode reduzir o tempo de cicatrização do herpes labial em 18 horas[39] a 3 dias [40] em comparação ao placebo, quando aplicado no início da recorrência do herpes oral (sensação de formigamento ou vermelhidão).

» O penciclovir em creme diminui a duração das recorrências do herpes simples labial até 0.7 dia quando aplicado a cada 2 horas durante o dia, em comparação com o placebo.[41] A duração da dor e da eliminação de partículas virais também foi significativamente reduzida com o uso do creme de penciclovir.

» A administração de aciclovir em creme abrevia os surtos de herpes simples labial em 0.5 dia[42]

### adjunto tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### OU

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

#### OU

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Os analgésicos podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

**doença oral: primeiro episódio, imunocomprometido**

**1a aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral**

## Agudo

### Opções primárias

» **aciclovir**: 400 mg por via oral três vezes ao dia por 5-10 dias

**OU**

» **valaciclovir**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias

**OU**

» **fanciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias

» O tratamento do primeiro episódio é o mais crítico e deve ser fornecido a todos os pacientes. O tratamento reduz o risco de complicações neurológicas, limita a gravidade e a duração da doença e fornece alívio sintomático.<sup>[46]</sup> O aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão aprovados para tratamento da doença ativa; entretanto, o valaciclovir e fanciclovir não estão licenciados para o tratamento de herpes labiais no Reino Unido.<sup>[32]</sup>

» A terapia deve ser iniciada nas 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas. As posologias e a duração da terapia diferem dependendo do medicamento e do estado imune do hospedeiro. A duração da terapia deve ser prolongada até que as lesões se resolvam, especialmente na população imunocomprometida. A resistência a esses medicamentos é muito rara.<sup>[49]</sup>

### adjunto tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

## Agudo

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Os analgésicos podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

### 2a antivirais tópicos

#### Opções primárias

» **docosanol tópico**: (10%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia, desde os primeiros sintomas

**OU**

» **penciclovir tópico**: (1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) a cada 2 horas

**OU**

» **aciclovir tópico**: (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia

» O uso de terapia tópica para herpes labial não é recomendado. A terapia oral é preferível para o tratamento do herpes simples labial recorrente, em vez dos cremes antivirais tópicos. Alguns pacientes podem preferir o uso de cremes antivirais uma vez que estes não precisam de prescrição médica e para evitar medicamento por via oral. Os cremes antivirais têm um efeito baixo, porém estatisticamente significativo na duração do herpes labial.

» O docosanol em creme pode reduzir o tempo de cicatrização do herpes labial em 18 horas[39] a 3 dias[40] em comparação ao placebo, quando aplicado no início da recorrência do herpes oral (sensação de formigamento ou vermelhidão).

» O penciclovir em creme diminui a duração das recorrências do herpes simples labial até 0.7 dia quando aplicado a cada 2 horas durante o dia, em comparação com o placebo.[41] A duração da dor e da eliminação de partículas virais também foi significativamente reduzida com o uso do creme de penciclovir.

## Agudo

### adjunto

» A administração de aciclovir em creme abrevia os surtos de herpes simples labial em 0.5 dia[42]

### tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### OU

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

#### OU

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Os analgésicos podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

## doença oral: episódio recorrente, imunocompetente

### 1a

### aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral

#### Opções primárias

» **aciclovir**: 200 mg por via oral cinco vezes ao dia por 5 dias

#### OU

» **valaciclovir**: 2000 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 dia

#### OU

» **fanciclovir**: 1500 mg por via oral uma vez ao dia por 1 dia

## Agudo

» O tratamento reduz o risco de complicações neurológicas, limita a gravidade e a duração da doença e fornece alívio sintomático.[46] O aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão aprovados para tratamento da doença ativa; entretanto, o valaciclovir e fanciclovir não estão licenciados para o tratamento de herpes labiais no Reino Unido.[32]

» A terapia deve ser iniciada nas 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas. As posologias e a duração da terapia diferem dependendo do medicamento e do estado imune do hospedeiro. A duração da terapia deve ser prolongada até que as lesões se resolvam, especialmente na população imunocomprometida. A resistência a esses medicamentos é muito rara.[49]

### adjunto tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### OU

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

#### OU

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Os analgésicos podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

### 2a antivirais tópicos

#### Opções primárias

**Agudo**

» **docosanol tópico**: (10%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia, desde os primeiros sintomas

**OU**

» **penciclovir tópico**: (1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) a cada 2 horas

**OU**

» **aciclovir tópico**: (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia

» O uso de terapia tópica para herpes labial não é recomendado. A terapia oral é preferível para o tratamento do herpes simples labial recorrente, em vez dos cremes antivirais tópicos. Alguns pacientes podem preferir o uso de cremes antivirais uma vez que estes não precisam de prescrição médica e para evitar medicamento por via oral. Os cremes antivirais têm um efeito baixo, porém estatisticamente significativo na duração do herpes labial.

» O docosanol em creme pode reduzir o tempo de cicatrização do herpes labial em 18 horas[39] a 3 dias[40] em comparação ao placebo, quando aplicado no início da recorrência do herpes oral (sensação de formigamento ou vermelhidão).

» O penciclovir em creme diminui a duração das recorrências do herpes simples labial até 0.7 dia quando aplicado a cada 2 horas durante o dia, em comparação com o placebo.[41] A duração da dor e da eliminação de partículas virais também foi significativamente reduzida com o uso do creme de penciclovir.

» A administração de aciclovir em creme abrevia os surtos de herpes simples labial em 0.5 dia[42]

**adjunto tratamento sintomático**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**



**Agudo**

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

**OU**

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Os analgésicos podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

**doença oral: episódio recorrente, imunocomprometido****1a aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral****Opções primárias**

» **aciclovir**: 400 mg por via oral três vezes ao dia por 5-10 dias

**OU**

» **valaciclovir**: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias

**OU**

» **fanciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 5-10 dias

» O tratamento reduz o risco de complicações neurológicas, limita a gravidade e a duração da doença e fornece alívio sintomático.[46] O aciclovir, valaciclovir e fanciclovir estão aprovados para tratamento da doença ativa; entretanto, o valaciclovir e fanciclovir não estão licenciados para o tratamento de herpes labiais no Reino Unido.[32]

» A terapia deve ser iniciada nas 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas. As posologias e a duração da terapia diferem dependendo do medicamento e do estado imune do hospedeiro. A duração da terapia deve ser prolongada até que as lesões se

## Agudo

### adjunto

resolvam, especialmente na população imunocomprometida. A resistência a esses medicamentos é muito rara.[49]

#### tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Os analgésicos podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

### 2a

#### antivirais tópicos

#### Opções primárias

» **docosanol tópico**: (10%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia, desde os primeiros sintomas

OU

» **penciclovir tópico**: (1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) a cada 2 horas

OU

» **aciclovir tópico**: (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia

» O uso de terapia tópica para herpes labial não é recomendado. A terapia oral é preferível

## Agudo

para o tratamento do herpes simples labial recorrente, em vez dos cremes antivirais tópicos. Alguns pacientes podem preferir o uso de cremes antivirais uma vez que estes não precisam de prescrição médica e para evitar medicamento por via oral. Os cremes antivirais têm um efeito baixo, porém estatisticamente significativo na duração do herpes labial.

» O docosanol em creme pode reduzir o tempo de cicatrização do herpes labial em 18 horas[39] a 3 dias[40] em comparação ao placebo, quando aplicado no início da recorrência do herpes oral (sensação de formigamento ou vermelhidão).

» O penciclovir em creme diminui a duração das recorrências do herpes simples labial até 0.7 dia quando aplicado a cada 2 horas durante o dia, em comparação com o placebo.[41] A duração da dor e da eliminação de partículas virais também foi significativamente reduzida com o uso do creme de penciclovir.

» A administração de aciclovir em creme abrevia os surtos de herpes simples labial em 0.5 dia[42]

### adjunto tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### OU

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

#### OU

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Os analgésicos podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor. Os pacientes

## Agudo

3a

devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

### foscarnete

#### Opções primárias

» **foscarnete**: 40 mg/kg por via intravenosa a cada 8-12 horas por 2-3 semanas

» O foscarnete está disponível somente na forma intravenosa. Seu uso deve ser reservado para pacientes cujo tratamento com terapias de primeira linha fracassou. Recomenda-se confirmação laboratorial de HSV resistente ao aciclovir.

adjunto

### tratamento sintomático

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» **ibuprofeno**: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **lidocaína tópica**: (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário

» O início imediato da terapia antiviral oral é o tratamento sintomático mais eficaz e seguro disponível.

» Os analgésicos podem diminuir a dor associada a recorrências graves ou prolongadas.[50] Se for necessário alívio sintomático adicional, a lidocaína tópica pode ser usada para controlar a dor. Os pacientes devem ser informados de que a lidocaína está associada a reações alérgicas.

## Em curso

**doença oral: sexualmente ativo ou recorrências graves frequentes, imunocompetente**

## Em curso

**1a terapia de supressão: aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral****Opções primárias**

» **aciclovir**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia por 12 meses

**OU**

» **valaciclovir**: 500-1000 mg por via oral uma vez ao dia por 12 meses

**OU**

» **fanciclovir**: 250 mg por via oral duas vezes ao dia por 12 meses

» A terapia de supressão diária pode ser oferecida a pessoas que desejam evitar recorrências e pode ser considerada para pacientes não infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) com herpes genital que desejam diminuir o risco de transmissão aos parceiros sexuais.[43] [44] A necessidade de terapia de supressão deve ser reavaliada anualmente.

**doença oral: sexualmente ativo ou recorrências graves frequentes, imunocomprometido**

**1a terapia de supressão: aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral****Opções primárias**

» **aciclovir**: 400-800 mg por via oral duas vezes ao dia por 12 meses

**OU**

» **valaciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 12 meses

**OU**

» **fanciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 12 meses

» A terapia de supressão diária pode ser oferecida para pessoas que desejam prevenir a recorrência. A necessidade de terapia de supressão deve ser reavaliada anualmente. A terapia de supressão também reduz o risco de transmissão aos parceiros sexuais.

**Em curso****doença oral: recorrências graves frequentes, imunocompetente****1a terapia de supressão: aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral****Opções primárias**» **aciclovir**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia por 12 meses**OU**» **valaciclovir**: 500-1000 mg por via oral uma vez ao dia por 12 meses**OU**» **fanciclovir**: 250 mg por via oral duas vezes ao dia por 12 meses

» A terapia de supressão diária pode ser oferecida para pessoas que desejam prevenir recorrências, especialmente as que têm recorrências graves e frequentes. A preferência do paciente deve ser o fator principal para a tomada dessa decisão clínica. A necessidade de terapia de supressão deve ser reavaliada anualmente.

**doença oral: recorrências graves frequentes, imunocomprometido****1a terapia de supressão: aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir por via oral****Opções primárias**» **aciclovir**: 400 mg por via oral duas a três vezes ao dia por 12 meses**OU**» **valaciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 12 meses**OU**» **fanciclovir**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 12 meses

» A terapia de supressão diária pode ser oferecida para pessoas que desejam prevenir recorrências, especialmente as que têm recorrências graves e frequentes. A preferência do paciente deve ser o fator principal para a tomada dessa decisão clínica. A necessidade

**Em curso**

de terapia de supressão deve ser reavaliada anualmente.

## Novidades

### Vacinas

Vacinas preventivas e terapêuticas estão em ensaios clínicos. A vacina preventiva Herpevac® contendo glicoproteína D (gD) foi testada em mais de 8000 mulheres soronegativas para o vírus do herpes simples (HSV)-1 e HSV-2; infelizmente, a vacina não foi eficaz na prevenção da doença ou infecção por HSV-2 e não está mais sendo desenvolvida.[56] A AIDSVAX® B/E é uma vacina experimental contra HIV-1 que contém duas glicoproteínas em envelope, cada uma incluindo um marcador de sequência de gD de HSV-1 de 27-aminoácido que compartilha 93% de identidade de sequência com a sequência de gD de HSV-2. Em um ensaio de fase 3, quando administrada como um reforço para a ALVAC-HIV prime (uma vacina canarypox recombinante), foi demonstrado que a vacina induziu anticorpos séricos anti-gD, mas não conferiu proteção contra aquisição de HSV-2 em mulheres soronegativas para HSV-2.[57] Vacinas terapêuticas estão sendo avaliadas atualmente em ensaios clínicos de fase 1/fase 2. O GEN-003 é um candidato a vacina terapêutica contendo uma mutação de deleção de transmembrana de gD (gD2deltaTMR), um fragmento de proteína de célula 4 infectada (ICP4.2) e um novo adjuvante.[58] [59] HSV529 é uma vacina candidata de HSV-2 replicação-defeituosa (excluída para UL5 e UL29).[60]

### Inibidores da helicase-primase

A helicase viral é uma enzima essencial para replicação viral. Os inibidores de helicase têm o potencial para prevenir especificamente a replicação viral. O amenamevir apresentou atividade antiviral em ensaios clínicos de fase 2.[61] O pritelivir demonstrou uma redução da excreção genital e das lesões em dois ensaios clínicos de fase 2.[62] [63]

### Terapias com base em tenofovir

No contexto de estudos de prevenção do vírus da imunodeficiência humana (HIV), foi demonstrado que o tenofovir oral, a combinação tenofovir/entricitabina oral e o tenofovir vaginal em gel (pré-coito) diminuem o risco de aquisição de HSV-2 em 30% a 50%.[64] No entanto, quando administrado a mulheres infectadas por HSV-2, o tenofovir oral ou vaginal em gel não diminuiu a excreção por HSV-2 ou as recorrências.[65] [66]

### Anticorpos monoclonais

O MB66 inclui um anticorpo monoclonal combinado de anti-HIV (VRC01-N) e anti-HSV (HSV8-N) e está sendo desenvolvido como microbicida vaginal contra HIV/HSV. O anticorpo HSV8-N tem especificidade para epítomos em envelope HSV-1/2.[67]

### Análogos de timidina

N-metano-carba-timidina foi eficaz em modelos animais e está atualmente em ensaios clínicos de fase 1.[68]



## Recomendações

### Monitoramento

Anualmente, a necessidade de terapia episódica versus supressiva deve ser abordada, com base na frequência e na gravidade das recorrências, no ajuste psicológico e no risco de transmissão a parceiros suscetíveis. Os médicos devem monitorar o sofrimento psicossocial secundário à herpes genital. Além disso, o clínico deve discutir as relações potencialmente discordantes e a importância da prevenção da transmissão da doença.

Os pacientes com herpes genital devem ser testados para HIV (vírus da imunodeficiência humana) no momento do diagnóstico, especialmente porque o herpes genital recém-adquirido aumenta o risco de adquirir o HIV. Os pacientes devem ser aconselhados quanto ao fato de que a infecção pelo vírus do herpes simples (HSV)-2 genital aumenta o risco de aquisição de HIV.

Os pacientes com herpes labial não precisam de acompanhamento específico. Eles devem estar cientes de que podem transmitir a infecção aos parceiros sexuais na mucosa oral ou genital pelo beijo ou contato oral-genital.

### Instruções ao paciente

Mesmo se os sintomas não estiverem presentes, o vírus pode se disseminar para os parceiros sexuais. É importante informar o herpes aos parceiros sexuais. Os antivirais diários e o uso correto e consistente de preservativos reduzem o risco de transmissão sexual de herpes genital. A atividade sexual deve ser evitada quando houver sintomas prodrômicos ou lesões genitais. Além disso, as gestantes devem alertar ao profissional de saúde caso tenham sido diagnosticadas com herpes genital, pois o vírus pode ser transmitido ao bebê durante o parto.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>resistência ao aciclovir</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Uma complicação rara, principalmente nos pacientes imunocomprometidos. porque uma resposta imune normal geralmente leva à resolução rápida da infecção.<sup>[69]</sup></p> <p>Está presente resistência cruzada ao valaciclovir e, geralmente, ao fanciclovir.</p> <p>Recomenda-se o foscarnete. Em virtude das várias toxicidades e da disponibilidade somente na forma intravenosa, esse tratamento é reservado para pacientes com úlceras mucocutâneas extensas que não respondem a aciclovir, valaciclovir ou fanciclovir.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>esofagite</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Geralmente observada em pacientes imunocomprometidos, mais frequentemente em receptores de transplante de órgão sólido ou de células-tronco hematopoéticas. Geralmente é causada por HSV-1 ou apresenta-se tipicamente acompanhada de odinofagia e disfagia. O diagnóstico é confirmado pela histopatologia obtida através da endoscopia. Deve-se obter culturas virais de lesões suspeitas para descartar a resistência antiviral, principalmente em pacientes que não respondem ao aciclovir.</p> <p>A esofagite geralmente é autolimitada em pacientes imunocompetentes. Portanto, um ciclo curto de aciclovir pode ser oferecido caso os sintomas ainda não tenham começado a melhorar. No entanto, ciclos mais longos são necessários para pacientes imunocomprometidos.</p>		
<b>eritema multiforme</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Uma reação de hipersensibilidade aguda, auto-limitada, mas muitas vezes recidivante. Lesões em alvo são a apresentação mais característica. Envolvimento da mucosa também pode ocorrer.</p> <p>Eritema multiforme é causado por uma resposta imune mediada por células contra antígenos virais. Vários fatores, incluindo a susceptibilidade genética, podem estar envolvidos.</p> <p>O início do eritema multiforme induzido pelo HSV acontece normalmente alguns dias após a infecção. Pacientes que sofrem recorrências frequentes, no entanto, podem ser candidatos ao tratamento antiviral contínuo.</p>		
<b>Ceratite ou ceratoconjuntivite pelo vírus do herpes simples (HSV)</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>As lesões corneanas dendríticas características estão presentes. Normalmente unilateral, com recorrências afetando o mesmo olho.</p> <p>O paciente também deve fazer acompanhamento com um oftalmologista. A cicatrização corneana pode levar a um comprometimento significativo da visão, exigindo transplante de córnea.</p> <p>Deve ser considerado o tratamento com trifluorotimidina tópica (trifluridina) ou aciclovir.[70]</p>		
<b>meningite</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>A meningite asséptica pode ocorrer durante a infecção primária ou pode ser recorrente ao longo de meses ou anos.</p> <p>Trate inicialmente com aciclovir e, em seguida, mude para valaciclovir oral.</p> <p>Para o tratamento de meningite por HSV recorrente documentada em laboratório, deve ser considerado o uso de aciclovir intravenoso.</p> <p>Os relatos anedóticos sugerem que a terapia de supressão com valaciclovir evita a doença recorrente, mas não há ensaios clínicos.[71]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>HSV neonatal</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>O risco é mais alto se a mãe adquiriu o HSV durante o terceiro trimestre.</p> <p>A aquisição materna pode ser assintomática e os clínicos devem ter um alto índice de suspeita.</p> <p>Ela deve ser considerada na presença de febre, letargia, sepsse ou bolhas vesiculares na pele, nos olhos e nas membranas mucosas do neonato.</p> <p>Obtenha o LCR (líquido cefalorraquidiano), o soro para avaliar HSV por PCR (reação em cadeia da polimerase) e as culturas do olho, boca, nasofaringe e retais para HSV.</p> <p>Trate o neonato com aciclovir por 21 dias, se for doença disseminada/do SNC (sistema nervoso central), e por 14 dias, se a doença estiver limitada à pele/mucosa.[72] [73]</p>		
<b>encefalite associada ao HSV-1 (HSE)</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>O HSV deve estar no diagnóstico diferencial de todos os casos de meningoencefalite. A HSE normalmente se apresenta com início agudo de febre, com atividade mental ou consciência alteradas, déficits neurológicos focais ou convulsões.</p> <p>Uma punção lombar deve ser realizada, com o fluido enviado para detecção de HSV por reação em cadeia da polimerase. Anormalidades do lobo temporal na RNM são mais sensíveis no início do curso da doença do que na TC.[74]</p> <p>Os pacientes devem iniciar com o aciclovir até que o HSV tenha sido descartado (reação em cadeia da polimerase do HSV no LCR negativa, obtida 3 a 7 dias após o início dos sintomas e neuroimagem normal). Se for diagnosticada a encefalite associada ao HSV, deve ser fornecido o aciclovir intravenoso por 3 semanas.[75]</p>		
<b>necrose retiniana aguda ou uveíte</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Considere em caso de início rápido da perda da visão e irite com HSV.</p> <p>Os riscos incluem exposição congênita ou imunossupressão; no entanto, pode ocorrer retinite em indivíduos imunocompetentes.</p> <p>Os pacientes devem fazer acompanhamento com um oftalmologista.</p> <p>A detecção de HSV por reação em cadeia da polimerase no humor vítreo/aquoso pode fornecer um diagnóstico.</p> <p>Tratar com aciclovir, dependendo da resposta clínica.[76]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>panarício herpético ou infecção cutânea</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Rara infecção dos dedos da mão ou pés distais por HSV-1 ou HSV-2, por meio de contato das secreções genitais e orais infectadas com uma rachadura na pele. Ele se manifesta com vesículas ou pústulas eritematosas dolorosas nos membros e pode estar associado à linfadenite/linfadenopatia.[77]</p> <p>Ele é adquirido por autoinoculação em crianças, normalmente de até 2 anos de idade, com herpes oral ou genital primária ou recorrente, ou por contato com secreções orais/genitais infectadas dos cuidadores. Em adolescentes e adultos, ele é adquirido por contato entre o HSV e os cortes ou as fissuras nos membros; pode ser adquirido por contato do membro com secreções orais ou genitais infectadas. Pode ser um risco ocupacional para os que entram em contato frequente com secreções orais, como anestesiológicos ou dentistas.</p> <p>Ele é diagnosticado por detecção do HSV por reação em cadeia da polimerase nos fluidos das vesículas. A incisão e a drenagem de lesões são contraindicadas.</p> <p>As recorrências sintomáticas são tipicamente autolimitadas, embora possa ser considerada a terapia antiviral nas doses comumente usadas para doença genital. A terapia de supressão pode ser usada para pessoas com recorrências frequentes.</p>		
<b>hepatite</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>O comprometimento da imunidade resultante de gravidez, neoplasia maligna ou imunossupressão é um fator de risco. Rara nos hospedeiros imunocompetentes. Frequentemente associada com doença disseminada e progressão para insuficiência hepática fulminante. Normalmente apresenta febre, náuseas, vômitos, dor abdominal, leucopenia, trombocitopenia, coagulopatia e níveis de transaminase sérica elevados.[78]</p> <p>O diagnóstico pode ser estabelecido com biópsia hepática ou confirmação de viremia por HSV com a reação em cadeia da polimerase em soro.</p> <p>Os pacientes devem iniciar com o aciclovir até que o HSV tenha sido descartado.</p>		
<b>Paralisia de Bell</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Uma paralisia do nervo facial periférico aguda e unilateral, que pode ocorrer quando a reativação do HSV-1 resulta na destruição das células ganglionares e infecção das células de Schwann, causando desmielinização e inflamação neural.[79] A paralisia de Bell é um diagnóstico clínico de exclusão.</p> <p>Em 6 meses, todos os pacientes com paralisia de Bell demonstrarão certo grau de remissão dos sintomas. Corticosteroides orais em 72 horas do início dos sintomas podem reduzir o tempo até a conclusão da recuperação em adultos. Com as apresentações graves, a combinação de um antiviral e um corticosteroide pode reduzir as sequelas de longo prazo.</p>		

## Prognóstico

O herpes genital e herpes oral são infecções virais crônicas, com uma evolução altamente variável. Algumas pessoas podem ter surtos da doença, enquanto outras ficarão totalmente assintomáticas.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### 2017 European guidelines for the management of genital herpes

**Publicado por:** International Union against Sexually Transmitted Infections

**Última publicação em:** 2017

#### 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes

**Publicado por:** British Association for Sexual Health and HIV

**Última publicação em:** 2014

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### 2017 European guidelines for the management of genital herpes

**Publicado por:** International Union against Sexually Transmitted Infections

**Última publicação em:** 2017

#### 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes

**Publicado por:** British Association for Sexual Health and HIV

**Última publicação em:** 2014

#### Management of genital herpes in pregnancy

**Publicado por:** British Association for Sexual Health and HIV; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

**Última publicação em:** 2014

### Internacional

#### WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:** 2016

### América do Norte

#### Red Book 2018. Section 3: summary of infectious diseases. Herpes simplex

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:** 2018

#### Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:** 2015

## América do Norte

### Management of herpes in pregnancy

**Publicado por:** American Congress of Obstetricians and Gynecologists

**Última publicação em:**  
2007 (reaffirmed 2018)

## Oceania

### Herpes: Australian STI Management guidelines for use in primary care

**Publicado por:** Australian Sexual Health Alliance

**Última publicação em:**  
2018

## Artigos principais

- Morris-Cunnington M, Brown D, Pimenta J, et al. New estimates of herpes simplex virus type 2 seroprevalence in England: 'high' but stable seroprevalence over the last decade. *Sex Transm Dis.* 2004;31:243-246. [Resumo](#)
- Cunningham A, Diefenbach RJ, Miranda-Saksena M, et al. The cycle of human herpes simplex virus infection: viral transport and immune control. *J Infect Dis.* 2006 Sep 15;194(suppl 1):S11-8. [Resumo](#)
- Smith J, Robinson N. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis.* 2002 Oct 15;186(suppl 1):S3-28. [Resumo](#)
- Austin H, Macaluso M, Nahmias A, et al. Correlates of herpes simplex virus seroprevalence among women attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 1999 Jul;26(6):329-34. [Resumo](#)
- Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med.* 1983 Apr 21;308(16):916-21. [Resumo](#)
- Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 9;1:CD002898. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Dylewski JS, Bekhor S. Mollaret's meningitis caused by Herpes Simplex Virus 2: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Jul;23(7):560-2. [Resumo](#)
- Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol.* 2007 Feb;31(1):19-25. [Resumo](#)
- Jensen LA, Hoehns JD, Squires CL. Oral antivirals for the acute treatment of recurrent herpes labialis. *Ann Pharmacotherapy.* 2004 Apr;38(4):705-9. [Resumo](#)

## Referências

1. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, et al. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med.* 1987 Jun 4;316(23):1444-9. [Resumo](#)
2. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med.* 1994 Dec 1;121(11):847-54. [Resumo](#)



3. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Fenner and White's Medical Virology. 5th ed. New York, NY. Elsevier; 2017.
4. Looker KJ, Magaret AS, May MT, et al. Global and regional estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 1 infections in 2012. PLoS One. 2015 Oct 28;10(10):e0140765. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, et al. Prevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14–49: United States, 2015–2016. NCHS Data Brief, no 304. February 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
6. Fanfair RN, Zaidi A, Taylor LD, et al. Trends in seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among non-Hispanic blacks and non-Hispanic whites aged 14 to 49 years: United States, 1988 to 2010. Sex Transm Dis. 2013 Nov;40(11):860-4. [Resumo](#)
7. Corey L, Wald A, Celum CL, et al. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Apr 15;35(5):435-45. [Resumo](#)
8. Freeman E, Weiss HA, Glynn JR, et al. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. AIDS. 2006 Jan 2;20(1):73-83. [Resumo](#)
9. Morris-Cunnington M, Brown D, Pimenta J, et al. New estimates of herpes simplex virus type 2 seroprevalence in England: 'high' but stable seroprevalence over the last decade. Sex Transm Dis. 2004;31:243-246. [Resumo](#)
10. Ryder N, Jin F, McNulty AM, et al. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. Sex Transm Infect. 2009 Mar 8;85(6):416-9. [Resumo](#)
11. Bernstein DI, Bellamy AR, Hook EW 3rd, et al. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women. Clin Infect Dis. 2012 Oct 19;56(3):344-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. Sex Transm Dis. 2003 Oct;30(10):797-800. [Resumo](#)
13. Cunningham A, Diefenbach RJ, Miranda-Saksena M, et al. The cycle of human herpes simplex virus infection: viral transport and immune control. J Infect Dis. 2006 Sep 15;194(suppl 1):S11-8. [Resumo](#)
14. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. Ann Intern Med. 1992 Feb 1;116(3):197-202. [Resumo](#)
15. Siegal F, Lopez C, Hammer GS, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J Med. 1981 Dec 10;305(24):1439-44. [Resumo](#)
16. Fife KH, Mugwanya K, Thomas KK, et al; Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Transient increase in herpes simplex virus type 2 (HSV-2)-associated genital ulcers following initiation

of antiretroviral therapy in HIV/HSV-2-coinfected individuals. J Infect Dis. 2016 May 15;213(10):1573-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)

17. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Oct;15(10):1143-238. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2018 Sep 4;JCO1800374. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. JAMA. 2006 Aug 23;296(8):964-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Smith J, Robinson N. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. J Infect Dis. 2002 Oct 15;186(suppl 1):S3-28. [Resumo](#)
21. Austin H, Macaluso M, Nahmias A, et al. Correlates of herpes simplex virus seroprevalence among women attending a sexually transmitted disease clinic. Sex Transm Dis. 1999 Jul;26(6):329-34. [Resumo](#)
22. Wald A, Langenberg AG, Link K, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. JAMA. 2001 Jun 27;285(24):3100-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Wald A, Langenberg AG, Krantz E, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. Ann Intern Med. 2005 Nov 15;143(10):707-13. [Resumo](#)
24. Magaret AS, Mujugira A, Hughes JP, et al. Effect of condom use on per-act HSV-2 transmission risk in HIV-1, HSV-2-discordant couples. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):456-61. [Resumo](#)
25. Martin ET, Krantz E, Gottlieb SL, et al. A pooled analysis of the effect of condoms in preventing HSV-2 acquisition. Arch Intern Med. 2009 Jul 13;169(13):1233-40. [Resumo](#)
26. Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. N Engl J Med. 2009 Mar 26;360(13):1298-309. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Tobian AA, Kigozi G, Redd AD, et al. Male circumcision and herpes simplex virus type 2 infection in female partners: a randomized trial in Rakai, Uganda. J Infect Dis. 2012 Feb 1;205(3):486-90. [Resumo](#)
28. Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding and special circumstances. Herpes simplex virus (HSV). January 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
29. Langenberg A, Benedetti J, Jenkins J, et al. Development of clinically recognizable genital lesions among women previously identified as having "asymptomatic" herpes simplex virus type 2 infection. Ann Intern Med. 1989 Jun 1;110(11):882-7. [Resumo](#)

30. Wald A, Huang ML, Carrell D, et al. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis.* 2003 Nov 1;188(9):1345-51. [Resumo](#)
31. Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis.* 2002 Oct 15;35(suppl 2):S173-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Feltner C, Grodensky C, Ebel C, et al. Serologic screening for genital herpes: an updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016 Dec 20;316(23):2531-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Amir J, Harel L, Smetana Z, et al. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatric Dermatology.* 1999 Jul-Aug;16(4):259-63. [Resumo](#)
35. Spruance SL, Overall JC, Kern ER, et al. The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implications for antiviral therapy. *N Engl J Med.* 1977 Jul 14;297(2):69-75. [Resumo](#)
36. Venkatesan A, Geocadin RG. Diagnosis and management of acute encephalitis: a practical approach. *Neurol Clin Pract.* 2014 Jun;4(3):206-15. [Resumo](#)
37. Corey L, Wald A. Genital herpes. In: Holmes KK, Sparling FP, Stamm WE, et al., eds. *Sexually transmitted diseases.* 4th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008:399–437.
38. Heslop R, Roberts H, Flower D, Jordan V. Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 30;(8):CD010684. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Sacks SL, Thisted RA, Jones TM, et al. Clinical efficacy of topical docosanol 10% cream for herpes simplex labialis: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Aug;45(2):222-30. [Resumo](#)
40. Habbema L, De Boule K, Roders GA, et al. n-Docosanol 10% cream in the treatment of recurrent herpes labialis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol.* 1996 Nov;76(6):479-81. [Resumo](#)
41. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, et al. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Topical Penciclovir Collaborative Study Group. *JAMA.* 1997 May 7;277(17):1374-9. [Resumo](#)
42. Spruance SL, Nett R, Marbury T, et al. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jul;46(7):2238-43. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Corey L, Wald A, Patel R, et al; Valacyclovir HSV Transmission Study Group. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* 2004 Jan 1;350(1):11-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)

44. Mujugira A, Magaret AS, Celum C, et al; Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfecting persons: a randomized controlled trial. *J Infect Dis.* 2013 Nov 1;208(9):1366-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Erard V, Wald A, Corey L, et al. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* 2007 Jul 15;196(2):266-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: a randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med.* 1983 Apr 21;308(16):916-21. [Resumo](#)
47. Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ.* 1997 Jun 21;314(7097):1800-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, et al. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS.* 2017 Dec;28(14):1366-79. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs: 3-year follow-up. *J Clin Microbiol.* 2004 Jan;42(1):242-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet.* 2007 Dec 22;370(9605):2127-37. [Resumo](#)
51. Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database System Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD004946. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007 Jun;109(6):1489-98. [Resumo](#)
53. Money D, Steben M; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Guidelines for the management of herpes simplex virus in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Jun;30(6):514-9. [Resumo](#)
54. British Association for Sexual Health & HIV; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of genital herpes in pregnancy. October 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
55. Levin MJ, Bacon TH, Leary JJ. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2004;39(suppl 5):S248-57. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med.* 2012 Jan 5;366(1):34-43. [Resumo](#)

57. Gilbert PB, Excler JL, Tomaras GD, et al. Antibody to HSV gD peptide induced by vaccination does not protect against HSV-2 infection in HSV-2 seronegative women. PLoS One. 2017 May 11;12(5):e0176428. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Bernstein DI, Wald A, Warren T, et al. Therapeutic vaccine for genital herpes simplex virus-2 infection: findings from a randomized trial. J Infect Dis. 2017 Mar 15;215(6):856-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Van Wagoner N, Fife K, Leone PA, et al. Effects of different doses of GEN-003, a therapeutic vaccine for genital herpes simplex virus-2, on viral shedding and lesions: results of a randomized placebo-controlled trial. J Infect Dis. 2018 Nov 5;218(12):1890-9. [Resumo](#)
60. Dropulic L, Wang K, Oestreich M, et al. A replication-defective herpes simplex virus (HSV)-2 vaccine, HSV529, is safe and well-tolerated in adults with or without HSV infection and induces significant HSV-2-specific antibody responses in HSV seronegative individuals. Open Forum Infect Dis. 2017;4(suppl 1):S415-6. [Texto completo](#)
61. Tyring S, Wald A, Zadeikis N, et al. ASP2151 for the treatment of genital herpes: a randomized, double-blind, placebo- and valacyclovir-controlled, dose-finding study. J Infect Dis. 2012 Apr 1;205(7):1100-10. [Resumo](#)
62. Wald A, Corey L, Timmler B, et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection. N Engl J Med. 2014 Jan 16;370(3):201-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Wald A, Timmler B, Magaret A, et al. Effect of pritelivir compared with valacyclovir on genital HSV-2 shedding in patients with frequent recurrences: a randomized clinical trial. JAMA. 2016 Dec 20;316(23):2495-2503. Erratum in: JAMA. 2017 Feb 14;317(6):648. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Celum C, Morrow RA, Donnell D, et al. Daily oral tenofovir and emtricitabine-tenofovir preexposure prophylaxis reduces herpes simplex virus type 2 acquisition among heterosexual HIV-1-uninfected men and women: a subgroup analysis of a randomized trial. Ann Intern Med. 2014 Jul 1;161(1):11-9. [Resumo](#)
65. Celum C, Hong T, Cent A, et al. Herpes simplex virus type 2 acquisition among HIV-1-infected adults treated with tenofovir disoproxil fumarate as part of combination antiretroviral therapy: results from the ACTG A5175 PEARLS Study. J Infect Dis. 2017 Mar 15;215(6):907-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Bender Ignacio RA, Perti T, Magaret AS, et al. Oral and vaginal tenofovir for genital herpes simplex virus type 2 shedding in immunocompetent women: a double-blind, randomized, cross-over trial. J Infect Dis. 2015 Dec 15;212(12):1949-56. [Resumo](#)
67. ClinicalTrials.gov. Clinical trial NCT02579083: Vaginal antibody safety trial: safety study of monoclonal antibodies to reduce the vaginal transmission of herpes simplex virus (HSV) and human immunodeficiency virus (HIV) (VAST). October 2017. [Texto completo](#)
68. Bernstein DI, Bravo FJ, Pullum DA, et al. Efficacy of N-methanocarbathymidine against genital herpes simplex virus type 2 shedding and infection in guinea pigs. Antivir Chem Chemother. 2015 Feb;24(1):19-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)

69. Bacon TH, Levin MJ, Leary JJ, et al. Herpes simplex virus resistance to acyclovir and penciclovir after two decades of antiviral therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2003 Jan;16(1):114-28. [Resumo](#)
70. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 9;1:CD002898. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Dylewski JS, Bekhor S. Mollaret's meningitis caused by Herpes Simplex Virus 2: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004 Jul;23(7):560-2. [Resumo](#)
72. Kimberlin DW. Herpes simplex virus infections of the newborn. *Semin Perinatol.* 2007 Feb;31(1):19-25. [Resumo](#)
73. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics.* 2001 Aug;108(2):230-8. [Resumo](#)
74. Domingues RB, Fink MC, Tsanaclis AM, et al. Diagnosis of herpes simplex encephalitis by magnetic resonance imaging and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci.* 1998 May 7;157(2):148-53. [Resumo](#)
75. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug 1;47(3):303-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, et al. Diagnosis and treatment of acute retinal necrosis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2017 Mar;124(3):382-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Feder HM Jr, Long SS. Herpetic whitlow: epidemiology, clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Am J Dis Child.* 1983 Sep;137(9):861-3. [Resumo](#)
78. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, et al. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1997 Mar;24(3):334-8. [Resumo](#)
79. Townsend JJ, Collins PK. Peripheral nervous system demyelination with herpes simplex virus. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1986 Jul;45(4):419-25. [Resumo](#)
80. Jensen LA, Hoehns JD, Squires CL. Oral antivirals for the acute treatment of recurrent herpes labialis. *Ann Pharmacotherapy.* 2004 Apr;38(4):705-9. [Resumo](#)
81. Baker D, Eisen D. Valacyclovir for prevention of recurrent herpes labialis: 2 double-blind, placebo-controlled studies. *Cutis.* 2003 Mar;71(3):239-42. [Resumo](#)



## Imagens



IMAGES

*Figura 1: Ulceração labial por vírus do herpes simples (HSV)*

*Dos arquivos pessoais de Christine Johnston, MD, e Anna Wald, MD; usado com permissão*



*Figura 2: Lesão ulcerativa no pênis por vírus do herpes simples (HSV)*

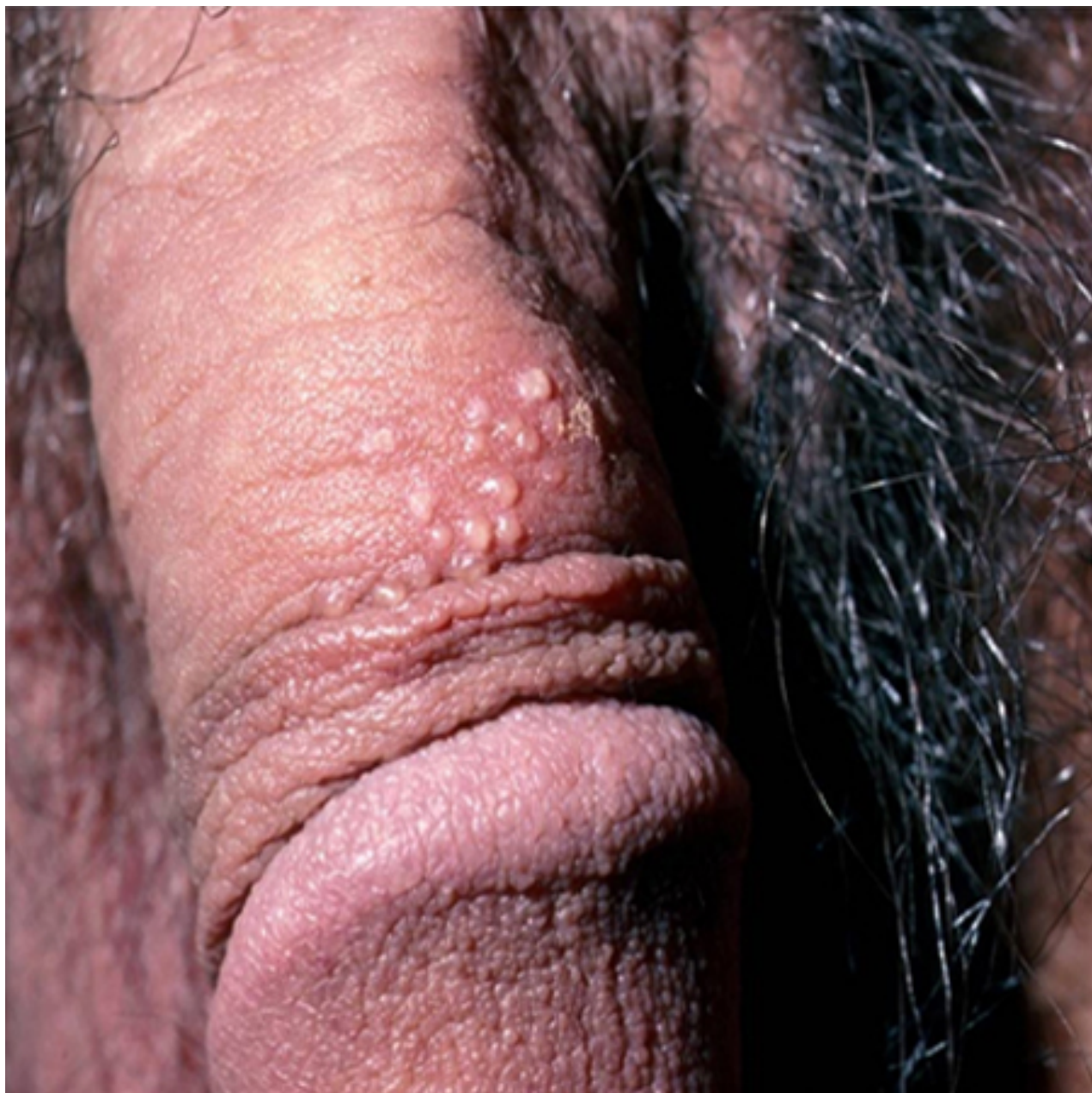
*Dos arquivos pessoais de Christine Johnston, MD, e Anna Wald, MD; usado com permissão*





*Figura 3: Infecção primária por vírus do herpes simples (HSV) em uma mulher*

*Dos arquivos pessoais de Christine Johnston, MD, e Anna Wald, MD; usado com permissão*



*Figura 4: Lesão vesicular no pênis por vírus do herpes simples (HSV)*

*Dos arquivos pessoais de Christine Johnston, MD, e Anna Wald, MD; usado com permissão*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 30, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK



# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Benjamin D. Lorenz, MD**

---

Attending Physician

Division of Hospital Medicine, MedStar Georgetown University Hospital, Washington, DC

DIVULGAÇÕES: BDL declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Benjamin D. Lorenz would like to gratefully acknowledge Dr Christine Johnson and Dr Anna Wald, previous contributors to this topic.

DIVULGAÇÕES: CJ reports funding from AiCuris; grants from Agenus, Gilead, Genocoea, Sanofi, and Vical to conduct clinical research studies; and royalties from Up To Date. AW reports grants from Agenus, Gilead, Genocoea, Sanofi, and Vical to conduct clinical research studies. AW receives royalties from Up To Date. AW is an NIH grant recipient (NIH AI30731 and AI071113) and a consultant for Aicuris, Eisai, and Amgen.

### // Colegas revisores:

#### **Giuseppe Pizzo, DDS**

---

Associate Professor

Department of Surgical, Oncological and Oral Sciences, School of Dentistry, University of Palermo, Palermo, Italy

DIVULGAÇÕES: GP declares that he has no competing interests.

#### **Peter Leone, MD**

---

Professor of Medicine

University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC

DIVULGAÇÕES: PL declares that he has no competing interests.