



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE SAÚDE
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DIRETRIZES CLÍNICAS PARA HERPES LABIAL: FALHAS DE QUALIDADE
E PROPOSTA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO.**

JEAN VINICIUS CARDOSO DOS SANTOS OCAMPO

ORIENTADOR: Dr. Rafael Santos Santana

BRASÍLIA, DF

2020

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE SAÚDE
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**DIRETRIZES CLÍNICAS PARA HERPES LABIAL: FALHAS DE QUALIDADE
E PROPOSTA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO.**

JEAN VINICIUS CARDOSO DOS SANTOS OCAMPO

Trabalho de Conclusão do Curso da Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso e obtenção da outorga de grau em bacharel em ciências farmacêuticas.

Orientador: Dr. Rafael Santos Santana

BRASÍLIA, DF

2020

JEAN VINICIUS CARDOSO DOS SANTOS OCAMPO

Apresentação em 06 de agosto de 2020.

Banca Examinadora:

Presidente: Dr. Rafael Santos Santana - UnB

Membro: Dra. Érica Negrini Lia - UnB

Membro: Tiago Marques dos Reis – UNIFAL

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Lia, agradeço por ter sido a maior incentivadora do meu processo de aprendizado, desde a primeira escola que frequentei até toda minha trajetória na Universidade de Brasília, todo seu esforço e amor por mim me ajudaram a enxergar que há força em continuar seguindo na busca pelo conhecimento por mais vulnerável que às vezes isso possa ser. Agradeço ao meu pai, Júnior, pois entendo que me deseja o que há de melhor, mesmo dentro da impotência que nos foi imposta. À minha irmã, Giovanna, sou grato pelo constante esforço em se fazer presente na minha vida. Ao Vítor, agradeço por todos momentos que compartilhamos juntos até aqui. Aos meus amigos, docentes, familiares e outras pessoas que puderam estimular grande parte do meu desenvolvimento pessoal, eu não poderia deixá-los de agradecer por toda contribuição.

Em especial, gostaria de agradecer ao Centro de Atendimento e Estudos Psicológicos da UnB, apesar de não contribuírem diretamente para este trabalho, o atendimento psicológico que me foi disponibilizado tornou-se uma grande fonte de acolhimento no contexto da minha saúde mental nestes últimos três anos.

Ao Rafael, agradeço pela confiança e oportunidade que me foi dada em desenvolver um trabalho que possibilitou acreditar na minha capacidade de produzir algo com tanta abnegação envolvida. Reconheço que qualquer inconsistência aqui é de minha inteira responsabilidade.

RESUMO

DIRETRIZES CLÍNICAS PARA HERPES LABIAL: FALHAS DE QUALIDADE E PROPOSTA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO. As diretrizes clínicas representam um marco no fomento da “Prática Farmacêutica Baseada em Evidências” dos farmacêuticos. O herpes labial é uma doença infecciosa viral que afeta a região orolabial e, frequentemente, o manejo dessa condição é demandado em farmácias comunitárias. Este trabalho pretende analisar as diretrizes clínicas para o herpes labial e elaborar uma proposta de diretriz clínica adaptada para o cuidado farmacêutico. O estudo é composto de duas fases: (i) uma **análise do padrão de qualidade das diretrizes clínicas para o manejo herpes labial**, descrita no capítulo 1 e (ii) uma **elaboração da proposta de diretriz clínica no manejo do herpes labial adaptada para o cuidado farmacêutico**, descrita no capítulo 2. Na análise das diretrizes para o manejo do herpes labial observou-se que a maioria dos documentos apresentam falhas no padrão de qualidade definido na concepção de saúde baseada em evidências. Pela ferramenta AGREE II foi verificada pontuações baixas nos domínios de “rigor no desenvolvimento”, “envolvimento das partes interessadas”, “aplicabilidade” e “independência editorial”. Por meio da metodologia ADAPTE na elaboração da proposta de diretriz adaptada para o cuidado farmacêutico foram abordadas informações sobre anamnese farmacêutica, sinais de alerta da doença e possíveis serviços de saúde para encaminhamento, recomendações farmacológicas e não farmacológicas, evolução, avaliação e acompanhamento da população afetada, dentre outras. Os achados desse trabalho demonstram que há pontos de êxito nas diretrizes, principalmente quando definem a condição clínica e potencializam a padronização de condutas consensuais de tratamento adaptadas para o cuidado farmacêutico pela metodologia ADAPTE. Por fim, há necessidade de redefinir as prioridades no desenvolvimento de diretriz clínicas no manejo do herpes labial com intuito melhorar o padrão de qualidade das diretrizes e gerar recomendações que possam ser confiáveis e aplicáveis na prática clínica.

Palavras-chaves: Prática Farmacêutica Baseada em Evidências; Guias de Prática Clínica; Assistência Farmacêutica.

ABSTRACT

CLINICAL GUIDELINES FOR HERPES LABIALIS: QUALITY FAULTS AND PROPOSAL FOR PHARMACEUTICAL CARE. The clinical guidelines represent a milestone in promoting the “Evidence-Based Pharmacy Practice” of pharmacists. Herpes labialis is a viral infectious disease that affects the orolabial region and management of this condition is often required in community pharmacies. This work intends to analyze the clinical guidelines for herpes labialis and to elaborate a proposal for a clinical guideline adapted for pharmaceutical care. The study consists of two phases: (i) an **analysis of the quality standard of clinical guidelines for the management of herpes labialis**, described in chapter 1 and (ii) an **elaboration of the proposed clinical guideline in the management of herpes labialis adapted for pharmaceutical care**, described in chapter 2. In the analysis of the guidelines for the management of cold sores it was observed that most of the documents have flaws in the quality standard defined in the evidence-based health concept. Through the AGREE II tool, low scores were verified in the domains of “rigor in development”, “stakeholder involvement”, “applicability” and “editorial independence”. Through the ADAPTE methodology in the elaboration of the guideline proposal adapted for pharmaceutical care, information about pharmaceutical anamnesis, warning signs of the disease and possible health services for referral, pharmacological and non-pharmacological recommendations, evolution, evaluation and monitoring of the affected population, among others, were discussed. The findings of this work demonstrate that there are points of success in the guidelines, especially when they define the clinical condition and enhance the standardization of consensual treatment conducts adapted for pharmaceutical care by the ADAPTE methodology. Finally, there is a need to redefine priorities in the development of clinical guidelines for the management of cold sores in order to improve the quality standard guidelines and generate recommendations that can be trusted and applicable in clinical practice.

Keywords: Evidence-Based Pharmacy Practice; Guidelines; Pharmaceutical service.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
RESUMO	5
ABSTRACT	6
SUMÁRIO	7
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
INTRODUÇÃO	12
Contextualização e motivações	13
Objetivos	16
Objetivo geral	16
Objetivos específicos	16
METODOLOGIA	16
Fase I - AVALIAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O MANEJO DO HERPES LABIAL	18
Fase II - ELABORAÇÃO DA PROPOSTA DE DIRETRIZ CLÍNICA ADAPTADA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO	18
CAPÍTULO I- AVALIAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O MANEJO DO HERPES LABIAL	21
Resumo	22
Palavras-Chave	22
Introdução	23
Métodos	24
Resultados e Discussão	26
Conclusão	39
Perspectivas	40
Referências	40
CAPÍTULO II - ELABORAÇÃO DA PROPOSTA DE DIRETRIZ CLÍNICA ADAPTADA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO	47
Resumo	48
Palavras-Chave	48
Breve descrição do transtorno e principais queixas	48
Sinônimos e descrições do CID-10	50
Causas, Sinais, Sintomas e Anamnese Farmacêutica	51

Sintomas de alertas, precauções e encaminhamentos a outros profissionais e serviços de saúde.....	65
Recomendações não farmacológicas	69
Recomendações farmacológicas	83
Evolução, Avaliação e Acompanhamento	89
Lista de Medicamentos Disponíveis no Brasil.....	93
Metodologia de Busca e Literatura Eleita/Recomendada	97
Referências.....	99
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AAFP	<i>American Academy of Family Physicians</i>
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEBM	<i>Centre for Evidence-based medicine</i>
CFR	Conselho Federal de Farmácia
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS
DC	Diretriz Clínica
GEH	Gengivoestomatite Herpética
GFS	<i>Grupo de Fármacos de la semFYC</i>
GR	Grau de Recomendação
HHV	<i>Human Herpes Virus</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSV	<i>Herpes Simplex Vírus</i>
HSV-1	<i>Herpes Simplex Virus Type 1</i>
HSV-2	<i>Herpes Simplex Virus Type 2</i>
HVA	<i>Herpes Virus Association</i>
JCDA	<i>Journal of the Canadian Dental Association</i>
MIP	Medicamento Isento de Prescrição
MS	Ministério da Saúde
MSF	<i>Médecins Sans Frontières</i>
NE	Nível de evidência
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDS	<i>Primary Care Dermatology Society</i>
PHE	<i>Public Health England</i>
PNAUM	Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil
SBE	Saúde Baseada em Evidências
SORT	<i>Strength of Recommendation Taxonomy</i>
TTO	Tratamento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Resumo das fases do processo da metodologia ADAPTE.....	18
Figura 2 – Fluxograma da identificação, seleção e inclusão das diretrizes para avaliação.....	26
Figura 3 – Os índices de qualidade dos domínios do AGREE II em comparação com as diretrizes internacionais de Alonso-Coello et al.(2010)	33
Figura 4 – Distribuição das recomendações das diretrizes sobre o herpes labial em condutas clínicas.....	38
Figura 5 – Herpes labial causada pela infecção recorrente do HSV-1 com lesão na parte externa do lábio inferior.....	49
Figura 6 – Esquema de classificação do Herpesvírus humano (HHV).....	52
Figura 7 – Ilustração da fisiopatologia do herpes labial.....	53
Figura 8 – Gengivoestomatite herpética (GEH) com grande área ulcerada recoberta por uma membrana cinza-amarelada.....	54
Figura 9 – Herpes labial com vesículas rompidas e sangramento nos lábios.....	55
Figura 10 – Transtornos não relacionados ao herpes labial.....	59
Figura 11 – Progressão da manifestação clínica de herpes labial em hospedeiros imunocompetentes.....	85
Figura 12 – Fluxograma da estratégia de busca em bases/fontes eleitas para elaboração da diretriz.....	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais das diretrizes clínicas identificadas sobre herpes labial.....	28
Tabela 2 – Índices de qualidade das diretrizes avaliadas de acordo com a instrução AGREE II.....	29
Tabela 3 – Síntese dos estudos clínicos presentes nas diretrizes clínicas do herpes labial.....	35
Tabela 4 – Transtornos não relacionados ao herpes labial.....	58
Tabela 5 – Anamnese farmacêutica em pacientes com herpes labial.....	60
Tabela 6 – Condutas não farmacológicas usuais mais recomendadas e com maior evidência durante episódio inicial ou recorrente de herpes labial.....	67
Tabela 7 – Condutas não farmacológicas menos recomendadas com evidência limitada ou questionável durante episódio inicial ou recorrente de herpes labial.....	68
Tabela 8 – Tratamento farmacológico para o herpes labial.....	77
Tabela 9 – Ajuste do esquema de dosagem antivirais utilizados no tratamento do herpes labial em pacientes com insuficiência renal.....	82
Tabela 10 – Síntese das evidências científicas sobre a revisão da farmacoterapia do herpes labial.....	87
Tabela 11 – Resumo do processo de adaptação das diretrizes (adaptado a partir da descrição da ferramenta ADAPTE pela Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde, REBRATS)	91



INTRODUÇÃO

1. Introdução

Contextualização e motivações

O termo "Saúde Baseada em Evidências" (SBE) surgiu na década de 1990 como Medicina Baseada em Evidências, um ramo da epidemiologia que visava aplicar de modo mais consistente evidências provenientes de pesquisas em saúde à prática médica^(1,2). A prática da SBE reconhece o fato de que diversos aspectos da assistência em saúde dependem, pelo lado do paciente, de fatores individuais como seus valores pessoais e de suas famílias e, pelo lado do profissional de saúde, de experiência clínica do trabalhador⁽²⁾. A prática de SBE é ainda mais necessária em países em desenvolvimento como o Brasil em razão da escassez de recursos financeiros⁽²⁾. A utilização de intervenções terapêuticas sem evidências de benefício, comprovadamente ineficazes ou danosas, é absolutamente injustificável em um cenário como o nosso⁽³⁾. Atualmente, ainda há debate sobre a dissociação entre o que é feito na assistência e o que se comprova em pesquisas^(1,3). A pauta da compreensão do processo completo de cuidado prestado ao paciente é o primeiro passo para aproximar os avanços das pesquisas no cotidiano da assistência. E essa, é a primeira motivação desse trabalho: reaquecer esse debate. Geralmente, os profissionais de saúde querem oferecer o melhor cuidado àqueles que precisam de assistência, e a SBE é uma aliada que merece uma atenção cada vez maior da comunidade científica e de todos profissionais envolvidos no contexto de saúde.

Devido ao grande volume de informações e variabilidade na qualidade das informações científicas geradas na área da saúde, há necessidade de elaboração de sínteses que facilitem o acesso a essas informações e possibilitem recomendações baseadas nos resultados oriundos de múltiplas fontes, fornecendo subsídio científico para a tomada de decisão, tanto para o profissional de saúde quanto para o gestor^(4,5). Nessa perspectiva, as diretrizes clínicas surgem como documentos informativos que incluem recomendações dirigidas a otimizar o cuidado prestado ao paciente e ser a base para melhorar a qualidade e a segurança do serviço de saúde⁽⁴⁾.

As diretrizes desempenham um papel importante para a gestão e regulação dos sistemas de saúde, pois estabelecem critérios, parâmetros e padrões para a utilização de uma tecnologia específica em determinada doença ou condição^(4,6). Nas últimas duas décadas tem ocorrido uma migração progressiva do modelo tradicional de publicação de rotinas e protocolos de serviços de saúde de referência e de consenso de especialistas para o modelo de diretrizes baseadas na concepção de SBE que são construídas com base em uma revisão sistemática das evidências científicas e na avaliação dos benefícios e danos

de diferentes opções na atenção à saúde⁽⁶⁾. Contudo, a elaboração de diretrizes não é atividade exclusiva dos setores de gestão e regulação dos sistemas de saúde⁽⁴⁾. Na ausência de diretrizes clínicas voltadas para determinada doença ou condição, a comunidade científica pode e é encorajada a contribuir na elaboração de diretrizes baseadas em evidência, considerando as particularidades e necessidades de saúde locais⁽⁶⁾. Embora os métodos-chave tenham convergido ao longo dos anos, um grande número de organizações em todo mundo produz diretrizes com padrão de qualidade questionável e sobre o mesmo tópico⁽⁷⁾. É recomendada a avaliação das diretrizes clínicas e das evidências subjacentes que servirão para embasar recomendações de saúde⁽⁴⁻⁶⁾. Ademais, a adaptação de diretrizes existentes é proposta como alternativa ao seu desenvolvimento para reduzir a duplicação de esforços e recursos⁽⁸⁾. A adoção dessa recomendação e proposta foi a segunda motivação para este tema. As orientações científicas sobre as condutas de acolhimento, diagnóstico e tratamento é uma das principais estratégias para promoção do uso racional de medicamentos nos países membros da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽⁹⁾.

De acordo com resoluções do Conselho Federal de Farmácia (CFF) nº 585 e 586 de 2013 às diretrizes clínicas representam um marco no fomento às atividades clínicas dos farmacêuticos brasileiros e demonstram a necessidade de que essas práticas profissionais ocorram com os melhores padrões científico, seja no serviço privado ou público⁽¹⁰⁾. No entanto, duas recentes pesquisas de âmbito nacional demonstram que barreiras de acesso à informação e de capacitação precisam ser superadas para o efetivo exercício do cuidado farmacêutico^(10,11). O documento “Perfil do Farmacêutico no Brasil” evidenciou que apesar de quase 90% dos profissionais atuarem na dispensação de medicamentos e 27% no atendimento de demandas de prescrição de medicamentos, não foi verificado a utilização de diretrizes clínicas para essa prática assistencial⁽¹⁰⁾. Mais preocupante ainda foi o resultado sobre as fontes de informação utilizadas, destacando-se a prevalência (60,9%) de utilização de um compêndio de bulas da indústria farmacêutica, que se configura como uma fonte com vieses de elaboração e não aplicável as atividades de cuidados farmacêuticos⁽¹⁰⁾. Na Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM) também foi verificada a dificuldade de execução de atividades clínicas nas farmácias da atenção primária, sendo realizada por apenas 20% dos entrevistados⁽¹¹⁾. Em ambos os estudos, os farmacêuticos entrevistados relataram a necessidade de acesso a informação qualificada e capacitações específicas para a realização de cuidados farmacêuticos^(10,11). O incomodo com esse

cenário foi a terceira motivação para este tema. Há capacidade da comunidade acadêmica e política de mudar esse cenário, reorientando as prioridades de desenvolvimento da educação continuada aliada de informações sistematizadas, confiáveis e isentas de vieses mercadológicos para superação da assistência farmacêutica deficitária.

O herpes labial é uma doença infecciosa muito comum e altamente contagiosa que afeta a região orolabial com o Vírus Herpes Simples Tipo 1 (HSV-1) e menos frequentemente com o Vírus Herpes Simples Tipo 2 (HSV-2)⁽¹²⁻¹⁴⁾. No mundo todo, é estimado que cerca de 90% da população esteja exposta ao HSV-1⁽¹³⁾. Frequentemente, o manejo do herpes labial é uma situação demandada em estabelecimentos farmacêuticos^(15,16). As recomendações terapêuticas para o herpes labial assumem importância devido um aumento expressivo na frequência das infecções pelo HSV-1^(13-15,17).

Há consenso de que a implementação de diretrizes clínicas, a partir das melhores evidências científicas disponíveis, pode reduzir a morbimortalidade, melhorar a qualidade de vida e também melhorar a assistência prestada, com a padronização das condutas frente a problemas clínicos específicos demandados à farmácia ou em outros locais de assistência em saúde^(18,19). Nesse sentido, este trabalho pretende avaliar a qualidade metodológica dos documentos abordando diretrizes, guias e manuais de atendimento à população afetada pelo herpes labial, na tentativa de verificar sua conformidade com os padrões de SBE e, conseqüentemente, as de cuidadores e pacientes que sofrem com transtorno. Por fim, será apresentada a proposta de diretriz clínica sobre o herpes labial adaptada para o cuidado farmacêutico, no intuito de preencher as lacunas, superar dificuldades do cenário atual e adaptar as recomendações identificadas na avaliação das diretrizes clínicas analisadas.

Objetivos

I. GERAL:

Avaliar diretrizes clínicas para o manejo do herpes labial e elaborar proposta de diretriz clínica adaptada para o cuidado farmacêutico.

II. ESPECÍFICOS:

- Avaliar o padrão de qualidade de diretrizes clínicas para o manejo do herpes labial.
- Elaborar uma proposta de diretriz clínica no manejo do herpes labial adaptada para o cuidado farmacêutico.



METODOLOGIA

2. Metodologia

Este trabalho é composto por ferramentas e estratégias metodológicas diversificadas com o objetivo de avaliar diretrizes clínicas para o herpes labial e elaborar proposta de diretriz clínica adaptada para o cuidado farmacêutico. A metodologia está estruturada em duas etapas: (i) uma de análise do padrão de qualidade das diretrizes clínicas para o manejo do herpes labial (capítulo 1) e (ii) uma de elaboração da proposta de diretriz clínica no manejo do herpes labial adaptada para o cuidado farmacêutico (capítulo 2).

i. FASE I – ANÁLISE DO PADRÃO DE QUALIDADE DAS DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O MANEJO DO HERPES LABIAL.

Esta fase foi descrita no formato de artigo científico que será traduzido para o idioma inglês com a finalidade de ser submetido na revista “Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology”. A execução dessa primeira etapa para avaliação da qualidade das diretrizes clínicas publicadas seguiu os passos validados pela ferramenta “Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation” (AGREE)⁽²⁰⁾. A última edição do AGREE II conta com 23 itens organizados em 6 diferentes domínios de qualidade⁽²⁰⁾.

As diretrizes selecionadas para este estudo foram avaliadas de forma independente e seguindo orientações da versão em língua portuguesa do AGREE II por quatro juízes membros do projeto de extensão “Farmácia Baseada em Evidências” da Universidade de Brasília, sendo que dois desses membros possuem experiências prévias em avaliações de tecnologias em saúde.

Foi realizado o teste estatístico de kappa para verificação da conformidade de avaliação entre os juízes.

ii. FASE II – ELABORAÇÃO DA PROPOSTA DE DIRETRIZ CLÍNICA ADAPTADA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO

A etapa de elaboração da proposta de diretriz clínica adaptada para o cuidado farmacêutico, incluindo a obtenção e seleção das informações inseridas no texto, seguiu uma adaptação da ferramenta apresentada no documento “Diretrizes Metodológicas: Ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas” do Ministério da Saúde⁽²¹⁾. O documento apresenta a colaboração ADAPTE que define a adaptação de diretrizes com uma abordagem sistemática à consideração do uso e/ou modificação de diretrizes produzidas em ambientes culturais e organizacionais para sua aplicação em contexto

diferente. A ADPAPTE é uma colaboração internacional de pesquisadores, desenvolvedores de diretrizes e implementadores de diretrizes que visa promover seu desenvolvimento e sua utilização para a prática clínica através da adaptação de diretrizes existentes. A metodologia proposta da colaboração ADAPTE foi utilizada como uma alternativa ao desenvolvimento de diretrizes *de novo*, uma vez que não há diretrizes existentes para se adequar ao contexto local de cuidado farmacêutico no manejo do herpes labial. Um resumo das fases do processo da metodologia ADAPTE foi sistematizado para melhor compreensão (Figura 1).

Figura 1. Resumo das fases do processo da metodologia ADAPTE.



Fonte: Brasil, 2014.

A escolha do tema da diretriz clínica adaptada para cuidado farmacêutico perpassa questões de saúde atuais e o manejo de agravos infecciosos autolimitados comumente demandados às farmácias comunitárias públicas e privadas baseado nas prerrogativas de

atribuições previstos nas resoluções nº585/2013 e 586/2013 do CFF e da estimativa das principais demandas de prescrição farmacêutica em problemas de saúde autolimitados⁽¹⁰⁾.

A descrição da estrutura metodológica onde constará as etapas da fase de adaptação com a estratégia de busca e todo processo de avaliação dos estudos serão apresentados na forma de apêndices (capítulo 2). A redação da diretriz levou constantemente em consideração as melhores evidências disponíveis, sempre citando a referência de origem. As recomendações realizadas foram acompanhadas pelo nível de evidência e grau de recomendação. No capítulo III será apresentada a interpretação do grupo elaborador sobre as evidências encontradas e sobre as recomendações realizadas, bem como, questões contextuais que possam influenciar nas recomendações ou aplicabilidade. Objetivando garantir a qualidade e a credibilidade ao texto final da diretriz, a fase de finalização será realizada posteriormente este trabalho e a proposta elaborada foi submetida à revisão externa (em parceria com a Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais).

Capítulo I - AVALIAÇÃO DE
DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O
MANEJO DO

HERPES LABIAL

Capítulo I - AVALIAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O MANEJO DO HERPES LABIAL

Resumo: Na última década as diretrizes clínicas baseadas em evidências têm conquistado seu espaço na prática dos profissionais de saúde e na organização dos serviços. Diante disso, esse trabalho procurou avaliar a qualidade das diretrizes clínicas disponíveis atualmente para o manejo do herpes labial. Foi utilizada a ferramenta AGREE II para avaliação de 12 diretrizes selecionadas. Na análise das diretrizes para o manejo do herpes labial observou-se falhas na qualidade dos documentos que não seguem um padrão qualidade definido na concepção de SBE. As principais falhas de qualidade foram observadas nos domínios de “rigor no desenvolvimento”, “envolvimento das partes interessadas”, “aplicabilidade” e de “independência editorial”. Dentre as 83 recomendações identificadas, apenas 10% são classificadas em relação ao grau de recomendação, sendo que predomina na maioria das diretrizes o enfoque de recomendações terapêuticas para o herpes labial. Observou-se que há consenso sobre a utilização dos antivirais nucleosídeos (aciclovir, valaciclovir, famciclovir e penciclovir) como fármacos de escolha recomendados no tratamento da doença. Contudo, há escassez de diretrizes clínicas com recomendações de diagnóstico ou acolhimento, incluindo também recomendações adaptadas para o cuidado farmacêutico. Um redirecionamento para definir as prioridades é necessário no desenvolvimento de guias de prática clínica com intuito diminuir a variabilidade do padrão de qualidade das diretrizes e gerar recomendações que possam ser confiáveis e aplicáveis.

Palavras-chave: Guias de Prática Clínica; AGREE; Herpes Labial; Assistência Farmacêutica.

Introdução

A prática de Saúde Baseada em Evidências (SBE) consiste na solução de problemas de saúde a partir da tomada de decisões baseadas nas melhores evidências disponíveis⁽¹⁾. As diretrizes clínicas fundamentam-se em recomendações sistematicamente elaboradas com o propósito de mediar diferentes interesses em políticas de saúde, melhores práticas, financiamento governamental, contextos locais e escolha de pacientes^(2,3). Destarte, a adoção de diretrizes clínicas auxilia na qualificação das práticas profissionais em tempos de consolidação da SBE como padrão de educação continuada e orientação assistencial⁽⁴⁾. Sobretudo, a Organização Mundial da Saúde (OMS)

recomenda a elaboração de diretrizes clínicas de âmbito nacional como uma das principais estratégias para promoção do uso racional de medicamento com orientações científicas sobre as condutas de acolhimento, diagnóstico e tratamento⁽⁵⁾.

A qualidade das diretrizes é determinante para o seu potencial benefício^(4,6). Os principais atributos de diretrizes de alta qualidade incluem validação, confiabilidade, reprodutibilidade, aplicabilidade clínica, adaptação ao contexto de saúde, clareza, caráter multidisciplinar, revisão de evidências e documentação⁽⁶⁾. Em contrapartida, a qualidade das diretrizes pode ser extremamente variável e algumas frequentemente não alcançam os padrões básicos, isso leva ao descrédito de um mecanismo tão fundamental para a concretização da SBE^(2,4,6). As inúmeras diretrizes desenvolvidas para o atendimento da mesma doença e produzidas com diferentes métodos e objetivos podem gerar concorrência desnecessária e um sistema complexo de práticas e intervenções conflitantes^(4,7). Além disso, as metodologias inapropriadas e estratégias inconsistentes no processo de desenvolvimento de diretrizes podem prejudicar a implementação das recomendações^(2,4).

O herpes labial é uma doença infecciosa comum e altamente contagiosa que afeta a região orolabial (mais comumente na parte externa do lábio inferior) com o Vírus Herpes Simples Tipo 1 (HSV-1) e menos frequentemente com o Vírus Herpes Simples Tipo 2 (HSV-2)^(8,9). No mundo todo, é estimado que cerca de 90% da população esteja exposta ao HSV-1^(10,11). De fato, a incidência do HSV está entre 70% e 80% nas populações de baixo status socioeconômico e entre 40% e 60% nas de maior status⁽¹⁰⁻¹³⁾. Ademais, a incidência do herpes labial aumentou globalmente nas últimas duas décadas, com mais de 23 milhões de novos casos por ano, tornando-se um grande problema de saúde pública com 15 a 40% da população que experimenta surto sintomático recorrente^(11,13-15). A maioria das pessoas com infecção recorrente pelo HSV-1 têm menos de 2 episódios por ano, mas 5% a 10% das pessoas afetadas as pessoas têm no mínimo 6 recorrências por ano^(8,9,13,15). As recorrências pelo HSV-1 parecem ser precipitadas por uma série de fatores, incluindo exposição à luz UV, queda do estado imunológico, estresse, tensão pré-menstrual e pós-cirurgia^(9,12,13,15).

O herpes labial é incurável, portanto seu tratamento é focado na redução de complicações e da duração dos sinais e sintomas^(8,12,13,15,16). As recomendações terapêuticas do herpes labial assumem importância devido ao aumento expressivo na

frequência das infecções pelo HSV^(12,13,15-18). Soma-se a essas justificativas, a necessidade social de garantir uma melhoria contínua do atendimento ao paciente à farmácia, por meio de informações sistematizadas, confiáveis e isentas de vieses mercadológicos^(2,3). Diante da perspectiva exposta, este artigo tem como objetivo avaliar a qualidade metodológica dos documentos abordando diretrizes, guias e manuais de atendimento à população afetada pelo Herpes Labial, na tentativa de verificar sua conformidade com os padrões da SBE e, conseqüentemente, as de cuidadores e pacientes que sofrem com transtorno.

Metodologia

Identificação e seleção das diretrizes

As diretrizes clínicas sobre o herpes labial foram identificadas na base de dados Medline via PubMed (com filtro guideline), Google Acadêmico, Biblioteca Virtual de Saúde do Brasil (com filtro Ministério da Saúde) e em sites de instituições/categorias profissionais. A estratégia de busca foi iniciada nas bases de dados Pubmed, Google acadêmico e Biblioteca Virtual de Saúde do Brasil, e replicada nos demais sites, combinou-se os descritores MESH e palavras-chave com os operadores booleanos: “herpes simplex” OR “herpes labialis” OR “cold sores OR “oral herpes” OR “pharmaceutical services”. Revisões da literatura, editoriais, outros tipos de estudos não adequados ao formato de diretrizes e publicações duplicadas não foram consideradas. Dada a limitação no número de diretrizes clínicas específicas para o herpes labial não houve restrição de tempo de publicação para identificação^(12,16). A avaliação da qualidade incluiu apenas diretrizes em indivíduos com herpes labial sem a presença de outras comorbidades.

Instrumento de avaliação das diretrizes

A avaliação da qualidade das diretrizes clínicas selecionadas foi realizada utilizando o Instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation), uma ferramenta de avaliação desenvolvida a partir de análises de mais de 100 diretrizes selecionadas e avaliadas independentemente por mais de 200 avaliadores de diferentes partes do mundo⁽¹⁹⁻²²⁾. É utilizada como parte de um protocolo de avaliação da qualidade das diretrizes com o propósito de melhorar a atenção à saúde pela OMS e várias agências de avaliação de tecnologia em todo o mundo^(3,19-21). Sua última edição (AGREE II) possui 23 itens-chave organizados em seis domínios de qualidade⁽²¹⁾.

Quatro especialistas independentes avaliaram as diretrizes seguindo as instruções do AGREE II^(3,21). De forma similar, outros estudos têm utilizado dois ou três avaliadores; no entanto, o instrumento recomenda idealmente quatro avaliadores^[3,17,19].

Extração dos dados, gerenciamento e avaliação

O Instrumento AGREE II possui seis domínios de qualidade, estes incluem (i) escopo e finalidade; (ii) envolvimento das partes interessadas; (iii) rigor do desenvolvimento; (iv) clareza da apresentação; (v) aplicabilidade e (vi) independência editorial^(3,19-21). Os dados foram coletados dos seis domínios da qualidade e registrados na planilha de pontuação com classificações de 1 (discordo totalmente) a 7 (concordo totalmente) para cada um dos 23 itens fornecidos pelo instrumento^(3,21). Por fim, foi calculada uma porcentagem de adequação para cada um dos seis domínios, com valores de 0% a 100%, utilizando a pontuação obtida por cada avaliador e a possível pontuação máxima do domínio, seguindo as diretrizes do instrumento AGREE II⁽²¹⁾.

Apesar de não ter sido sugerido pelo instrumento AGREE II, este estudo realizou uma análise de concordância entre os avaliadores, utilizando o teste estatístico de Kappa para evitar aleatoriedade ou má concordância^(3,21). Os coeficientes Kappa de concordância moderada ($Kappa > 0,4$) foram considerados preferíveis para este tipo de estudo^(3,22,23). Para a análise de concordância, os avaliadores decidiram conjuntamente que os escores 1 e 2 seriam considerados "baixos", os escores entre 3 e 5 seriam "intermediários" e os escores 6 e 7 "altos". Ao avaliar a concordância entre os avaliadores, foi obtido um valor de Kappa com ponderação quadrática de 0,62 que representa concordância substancial^(3,22,23).

O instrumento AGREE II não define um padrão que indique se a diretriz como um todo deve ou não ser recomendada^(3,21). Dessa forma, para tornar a avaliação menos subjetiva a esse respeito, concordou-se neste estudo que o domínio (iii) "rigor do desenvolvimento" seria o principal padrão para a avaliação geral da diretriz. Conforme os critérios sugeridos por outros autores^(3,19-21), as avaliações definiram 50% como a pontuação mínima para "rigor do desenvolvimento". Segundo Santana et. al (2018) para que uma diretriz seja considerada "recomendada", ela deve ter uma pontuação superior a 50% em "rigor do desenvolvimento" e em dois outros domínios; a diretriz que pontuou entre 30% e 50% em "rigor do desenvolvimento" e superior a 50% em outros dois domínios foi considerada "recomendada, com modificações"; e, por último, a diretriz que

obteve menos de 30% em "rigor do desenvolvimento" foi considerada "não recomendada"⁽³⁾.

Resultados e Discussão

Características Gerais das Diretrizes

O estudo incluiu diretrizes clínicas sobre o herpes labial publicadas em diversos países. Inicialmente, foram localizadas 168 publicações cujos títulos e resumos foram lidos, bem como avaliados os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, sendo excluídas 149 publicações. Diretrizes clínicas com intervenções baseadas na em tratamentos específicos (por exemplo, laser), cuidados especiais em atletas, transplantados, gestantes, recém-nascido com ou sem presença de comorbidades, tais como outros tipos de doenças causadas pelo HSV, câncer, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatites não foram incluídas. Observou-se na etapa de pré-seleção das diretrizes uma maior diversidade de publicações disponíveis sobre a conduta clínica no tratamento e diagnóstico do herpes genital, inclusive uma diretriz internacional publicada pela OMS⁽²⁴⁾. Além disso, as diretrizes clínicas identificadas evidenciaram uma carência na publicação de documentos adaptados para o cuidado farmacêutico. Cessada a etapa de pré-seleção e seleção das diretrizes, permaneceram 12 publicações, que contemplam a amostra final que compõe este estudo (**Figura 2, Tabela 1**).

Avaliação da Qualidade das Diretrizes: Avaliação Geral

A avaliação dos resultados para cada uma das 12 diretrizes avaliadas neste estudo é expressa como índices de qualidade (0 a 100) para cada domínio (**Tabela 2**). A eficácia do método usado neste estudo é demonstrada pela precisão da metodologia AGREE II em identificar as fragilidades de diferentes tipos de diretrizes ao avaliar questões abrangentes e necessárias para qualquer tipo de orientação sobre cuidados⁽²¹⁾. Verificou-se falta de transparência e rigor metodológico de produção em grande parte das diretrizes avaliadas, tornando a diretriz inconsistente em aspectos de confiabilidade e reprodutibilidade, que por sua vez pode comprometer na tomada de decisão pelos profissionais de saúde^(25,26). Dentre as 12 diretrizes avaliadas, apenas duas diretrizes (DC 1 e DC 5) mencionaram a declaração de interesses. Há razões para acreditar que a produção, disseminação e aplicação de evidências no cuidado das pessoas podem em sua

DC 01	Herpes simplex oral	2016	NICE	UK	Atualizada	Ambos	Nenhum
DC 02	Herpes simplex infections	2015	PCDS	UK	Primeira	Ambos	Nenhum
DC 03	Management guidelines for herpes simplex	2016	HVA	Internacional	Primeira	Ambos	Nenhum
DC 04	Oral herpes - Clinical Guideline	2020	MSF	Internacional	Primeira	Ambos	Nenhum
DC 05	Recurrent Herpes Simplex Labialis: Selected Therapeutic Options,	2003	JCDA	CA	Primeira	Ambos	Nenhum
DC 06	Common Oral Lesions: Part I. Superficial Mucosal Lesions	2007	AAFP	EUA	Primeira	Adultos	SORT
DC 07	Nongenital Herpes	2010	AAFP	EUA	Primeira	Ambos	SORT

	<u>Simplex Virus,</u>						
DC 08	<u>Guidelines For The Management Of Community Acquired Infections</u>	2013	NHS	UK	Primeira	Ambos	CEBM
DC 09	<u>Management of infection guidance for primary care for consultation & local adaptation</u>	2014	PHE	UK	Atualizada	Ambos	CEBM
DC 10	<u>Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores</u>	2008	GFS	ES	Primeira	Ambos	Nenhum
DC 11	<u>Doenças Infecciosas e</u>	2010	MS	BR	Primeira	Ambos	Nenhum

	<u>Parasitárias</u>						
DC 12	<u>Dermatologia Na Atenção Básica De Saúde</u>	2002	MS	BR	Primeira	Ambos	Nenhum

DC: Diretriz Clínica; Strength of Recommendation Taxonomy (SORT); Centre for Evidence-based medicine (CBEM); National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Ministério da Saúde (MS); Grupo de Fármacos de la semFYC (GFS); Public Health England (PHE); NHS Bolton Clinical Commissioning Group (NHS); American Academy of Family Physicians (AAFP); Journal of the Canadian Dental Association (JCDA); Médecins Sans Frontières (MSF); Primary Care Dermatology Society (PCDS), Herpes Viruses Association (HVA); Brasil (BR); Espanha (ES); UK (Inglaterra); EUA (Estados Unidos da América); CA (Canadá).

Tabela 2. Índices de qualidade das diretrizes avaliadas de acordo com a instrução AGREE II

Diretriz	Escopo e Finalidade	Envolvimento das partes interessadas	Rigor do desenvolvimento	Clareza da apresentação	Aplicabilidade	Independência editorial
DC 01	93%	83%	91%	85%	82%	100%
DC 02	39%	7%	1%	35%	2%	0%
DC 03	46%	13%	3%	51%	10%	0%
DC 04	63%	24%	5%	47%	2%	0%
DC 05	75%	39%	21%	78%	11%	75%

DC 06	44%	28%	28%	71%	4%	0%
DC 07	57%	31%	36%	78%	39%	0%
DC 08	64%	19%	16%	32%	13%	0%
DC 09	82%	64%	61%	56%	15%	0%
DC 10	86%	64%	17%	60%	17%	0%
DC 11	83%	46%	15%	51%	21%	0%
DC 12	79%	43%	6%	61%	11%	0%

Os avaliadores participantes deste estudo decidiram adotar os critérios segundo Santana et. al (2018) para avaliar se cada diretriz seria recomendada ou não para uso com base na análise de domínios anteriores⁽³⁾. Conforme o maior enfoque no domínio "rigor do desenvolvimento" em estudos similares foi determinado que esse domínio deveria ser o item central para a avaliação de diretrizes devido à sua relevância e ao maior número de parâmetros de análise^(19,25,27,28). Dentre as 12 diretrizes clínicas avaliadas, 2 diretrizes "Herpes simplex oral" (DC1) e "Management of infection guidance for primary care for consultation & local adaptation" (DC9) foram considerados "recomendadas", 1 diretriz "Nongenital Herpes Simplex Virus" (DC7) foi considerada "recomendada, com modificações" e 9 diretrizes (DC 2-6,8,10-12) foram consideradas "não recomendadas".

Avaliação da Qualidade das Diretrizes: Domínio 1 - Escopo e Finalidade

Basicamente, esse domínio visa analisar se os objetivos das diretrizes, as questões de saúde cobertas e a população-alvo estão descritas de forma clara e concisa^(3,21). Este é o domínio com pontuações mais altas. A "Herpes simplex oral" (DC 1) é a diretriz com maior pontuação (93%) e define a população alvo, intervenções e contexto de saúde utilizando uma redação científica objetiva de perguntas respondidas com critérios de "inclusão" e "exclusão" bem estabelecidos⁽²⁹⁾.

A análise revelou que o contexto de atenção à saúde, comumente, presente em grande parte das descrições iniciais das diretrizes clínicas sobre o herpes labial é baseado nos cuidados da atenção básica de saúde⁽²⁹⁻³²⁾. Por conseguinte, é mais provável que indivíduos corretos e elegíveis recebam as ações recomendadas nas diretrizes em contextos de cuidados semelhantes. Não obstante, observou-se que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) foi pouco adotada pela maioria das diretrizes.

Avaliação da Qualidade das Diretrizes: Domínio 2 - Envolvimento das Partes Interessadas

O principal aspecto avaliado neste domínio foi a equipe de desenvolvimento da diretriz em sua composição e o grau de especialização de todos os membros envolvidos. As pontuações neste domínio variaram muito na análise de todas as diretrizes (entre 7-83%). De forma geral, a avaliação identificou duas fragilidades, a pouca adoção de práticas colaborativas de caráter multidisciplinar e a falta de investigação de opiniões e preferências de pacientes.

A diretriz “*Herpes simplex infections*” (DC 02) apresentou o menor índice de qualidade no domínio (7%) porque foi elaborada por apenas um médico dermatologista, sem participação relatada na diretriz de outros profissionais de saúde ou metodologistas comprometidos em colaborar na supervisão da busca e análise de evidências⁽³²⁾. De forma similar, em outras diretrizes é observada a presença de autores e revisores médicos infectologistas, dermatologistas e epidemiologistas^(31,33,34). O envolvimento de outros profissionais de saúde, tais como farmacêuticos e dentistas, na equipe de desenvolvimento de diretrizes pode colaborar não só para maior integração dos profissionais na revisão de evidências, mas também para diversidade de usuários-alvo qualificados com a finalidade cuidar de pacientes com o transtorno⁽⁶⁾. Sobretudo, é importante que se descreva os profissionais envolvidos, pois tem sido demonstrada como uma dificuldade global devido a questões relacionadas à estrutura fechada da área de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e à suspeita de que os desenvolvedores das diretrizes possam ser influenciados por empresas farmacêuticas^(3,26).

Dentre as 12 diretrizes avaliadas neste estudo, apenas a “*Herpes simplex oral*” (DC 1) relatou a participação ativa de pacientes em seu desenvolvimento por meio de informações obtidas a partir da revisão da literatura sobre as experiências dos pacientes e

consultas individuais e em grupo das partes interessadas⁽²⁹⁾. Há vários estudos que demonstraram que essa estratégia é crucial para melhorar a qualidade das recomendações, pois permite identificar pontos discordantes entre profissionais e pacientes, necessidades prioritárias na perspectiva dos usuários e aspectos que não são bem observados pelos supervisores das diretrizes que podem ajudar a melhorar as estratégias de adesão e implementação de diretrizes^(35,36). Dentre as diretrizes avaliadas do Ministério da Saúde do Brasil, nenhuma foi revisada anteriormente pela Comissão Nacional de Incorporação De Tecnologias (CONITEC) e submetida a uma consulta pública.

Avaliação da Qualidade das Diretrizes: Domínio 3 - Rigor do desenvolvimento

Este domínio apresentou uma das maiores divergências com os padrões de qualidade avaliados, onde as pontuações foram inferiores a 36% em todas as diretrizes, exceto duas que tiveram pontuação maior que 61% (DC 1 e DC 9). Dessa forma, em grande parte das diretrizes avaliadas verificou-se que algumas questões-chaves para avaliação da qualidade foram totalmente negligenciadas, por exemplo, descrição completa dos métodos de buscas, critérios de seleção e evidências, pontos fortes e limitações das evidências, coerência entre a formulação de recomendações e as evidências, consideração de benefícios e malefícios, além da metodologia e critérios de revisão externa para atualização da diretriz. Há razões para acreditar que essas informações podem ser dificilmente encontradas por constarem em documentos separados ou em apêndices não indicados na diretriz e que a literatura atualmente relevante pode ter sido desconsiderada, pois os procedimentos de revisão com inclusão de publicações recentes não estão descritos em grande parte das diretrizes avaliadas^(4,21).

Dentre as 12 diretrizes avaliadas, a “*Herpes simplex infections*” (DC 02) apresentou o menor pontuação neste domínio (1%). Trata-se de uma publicação online que pretende ser guia para os cuidados da dermatologia na atenção primária na Inglaterra⁽³²⁾. Contudo, não há tópicos disponíveis ao leitor sobre os métodos para que qualquer pessoa possa replicar a busca, os critérios de inclusão/exclusão compatíveis com as questões de saúde, a discussão como parte integrante do processo de desenvolvimento dos pontos fortes e limitações das evidências não sujeitos a vieses, nem as referências bibliográficas e os critérios para saber quando a atualização será feita. Vale ressaltar que para efetividade da implementação adequada das recomendações das diretrizes clínicas é necessária a adoção de metodologias consistentes no processo de desenvolvimento^(3,4,6).

Avaliação da Qualidade das Diretrizes: Domínio 4 - Clareza da Apresentação

Este é o segundo domínio com as pontuações mais altas. Em geral, todas as diretrizes avaliadas foram escritas em linguagem simples com descrição das recomendações digitadas em negrito ou itálico apresentadas em tópicos, fluxogramas e/ou quadros sintéticos.

Avaliação da Qualidade das Diretrizes: Domínio 5 - Aplicabilidade

Este domínio obteve baixa pontuação em todas diretrizes com pontuações inferiores a 39%, exceto a “Herpes simplex oral” (DC1) que obteve pontuação igual a 82%. Frequentemente, há um caráter normativo na aplicabilidade/implementação de diretrizes clínicas(3,4,37).

Observou-se neste estudo que a maioria das diretrizes avaliadas negligenciam a descrição de aspetos sobre as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações, os procedimentos de validação, os critérios de monitoramento e as ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.

Avaliação da Qualidade das Diretrizes: Domínio 6 - Independência editorial

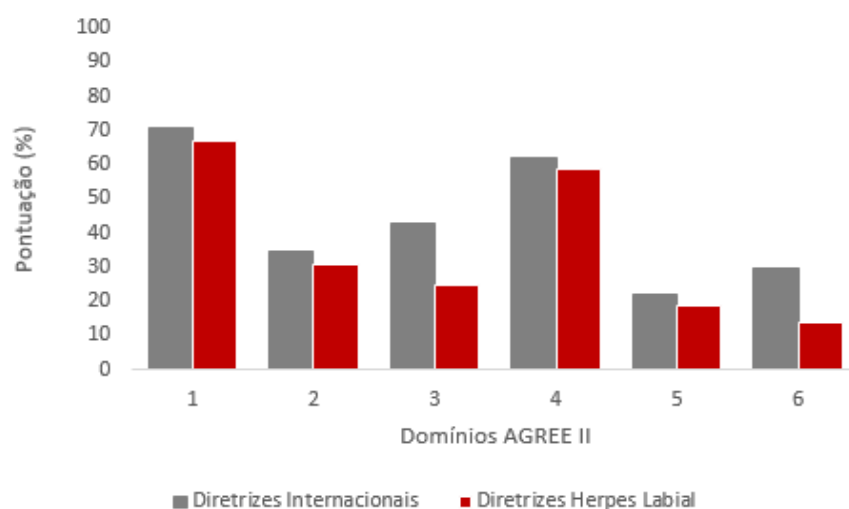
Este item avalia o grau de confiabilidade e equidade no desenvolvimento das diretrizes⁽²¹⁾. Mais do que domínio "rigor do desenvolvimento", este foi domínio que apresentou pontuações mais baixas. Constituindo de todos os domínios, o de maior divergência com os padrões de qualidade estabelecidos pelo AGREE II. Todas as diretrizes atingiram pontuações igual a 0%, exceto as diretrizes “Herpes simplex oral” (DC1) e “Recurrent Herpes Simplex Labialis: Selected Therapeutic Options” (DC 5) que obtiveram resultados iguais a 100% e 75%, respectivamente.

Verificou-se que 10 diretrizes avaliadas não forneciam nenhum tipo de declaração clara e atestada que demonstre que as opiniões ou interesses de órgãos financiadores ou concorrentes não influenciaram a formulação de recomendações finais. Todavia, a “Herpes simplex oral” (DC1) é a única diretriz que disponibiliza totalmente o direcionamento a documentos e termos suplementares que definem procedimentos e responsabilidades de cada grupo de participantes e especificam declarações de ausência de interesses assinada por todas as partes. É importante que mais diretrizes sigam esse procedimento para contribuir com um conteúdo de recomendações finais imparciais e publicações confiáveis^(3,23,25,37).

Avaliação da Qualidade das Diretrizes: Comparação Internacional

Com a finalidade de analisar os resultados do ponto de vista internacional, os índices de qualidade por domínio foram comparados com os achados de Alonso-Coello et al. (2010), que realizaram uma revisão sistemática de estudos de todo o mundo que reuniram 625 diretrizes diferentes. A **Figura 3** foi preparada com os dados mais atuais desse estudo, incluindo diretrizes publicadas desde 2003⁽²⁵⁾. De forma geral, observou-se que as diretrizes clínicas do herpes labial não estão precisamente alinhadas aos padrões internacionais, pois apresentam índices de qualidade inferiores em todos os domínios avaliados pelo AGREE II. As principais discrepâncias podem ser observadas nos domínios "rigor do desenvolvimento" e "independência editorial", reforçando as constatações de que esses documentos apresentam problemas de rigor metodológico e transparência, uma vez que os critérios metodológicos são questionáveis no que diz respeito à SBE e os procedimentos adotados não descrevem um processo imparcial^(26,37).

Figura 3. Os índices de qualidade dos domínios do AGREE II em comparação com as diretrizes internacionais de Alonso-Coello et al. (2010).



Fonte: O autor com base no estudo realizado por Alonso-Coello et al. (2010).

Grau de Recomendação e Nível de Evidência baseados nas diretrizes clínicas do herpes labial

Dentre as 12 diretrizes clínicas sobre o herpes labial, foi comumente observado em todas que não houve classificação do nível de evidência subjacente às 83 recomendações identificadas. A utilização de um sistema de classificação das recomendações foi abordada por apenas 4 diretrizes, de acordo com os critérios do SORT (Strength of Recommendation Taxonomy) e CEBM (Centre for Evidence-Based

Medicine). Dentre as 83 recomendações, somente 8 foram atribuídas grau de recomendação, aproximadamente 10% das recomendações identificadas são baseadas no grau de recomendação A e B (3,6% e 6,0%, respectivamente). As demais recomendações não foram classificadas, simplesmente, porque as diretrizes deixaram de utilizar um sistema de classificação de recomendações. Para tanto, é de grande valor ter em mãos alguma classificação que indique de forma rápida e prática o nível de confiança das evidências.

Observou-se que há falta de uma abordagem sistemática e transparente para fazer julgamentos sobre qualidade das evidências e força das recomendações na maioria das recomendações não classificadas, isso pode não só prejudicar a orientação assistencial para profissionais de saúde, população e gestores, mas também resultar em baixa confiabilidade das recomendações^(1,4,26). Sugere-se uma abordagem de desenvolvimento sob uma avaliação mais rigorosa dos autores e supervisores das diretrizes em examinar as condutas clínicas e a transparência das evidências científicas das recomendações sobre o herpes labial.

Os resultados de todos os estudos primários e características da combinação deles que foram abordados nas diretrizes foram resumidos e sistematizados (**Tabela 3**). As diretrizes do USA, UK, ES e BR estão em consenso sobre a utilização dos antivirais nucleosídeos (aciclovir, valaciclovir e famciclovir) como os principais fármacos de escolha no tratamento do herpes labial. Os antivirais nucleosídeos (*aciclovir*, famciclovir, valaciclovir e penciclovir) são análogos de purina acíclicos sintéticos (ou análogos de guanina) substratos altamente específicos para a timidina quinase viral e inibidores da polimerase do ácido desoxirribonucleico (DNA) eficazes contra o HSV-1 e HSV-2⁽³⁸⁾. Na maioria das diretrizes a via de administração oral foi mais recomendada do que a tópica. Não há consenso geral nas diretrizes sobre a recomendação da terapia antiviral tópica. As diretrizes da NICE, MSF, HVA e GFS listaram alguns tratamentos adjuvantes, como analgésicos orais e anestésicos tópicos utilizados com base na gravidade clínica, advertindo levar em consideração a necessidade individual^(29,39-41).

Tabela 3. Síntese dos estudos clínicos presentes nas diretrizes clínicas do herpes labial.

Estudo	Origem	Tipo de delimitamento	Intervenções	Desfecho clínico	Efeitos adversos	Conclusões

Rooney JF (42)	EUA	ECR, duplo- cego, controlad o por placebo, cruzado (n=22).	Aciclovir 400 mg (duas vezes ao dia) por via oral ou placebo por 4 meses.	1. Número de recidivas por paciente. 2. Número de recidivas com cultura positiva para HSV por paciente.	Não relatados	O tratamento com aciclovir 400 mg (duas vezes ao dia) resultou em uma redução de 53% no número de recidivas clínicas e em 71% nas recidivas com cultura positiva para HSV em comparação com a terapia com placebo.
Baker (43)	EUA	ECR, duplo- cego, controlad o por placebo (n=311)	Valaciclovir 500 mg (uma vez ao) por via oral ou placebo por 4 meses.	1. Número de recidivas por paciente. 2. Tempo médio para primeira recidiva.	O efeito adverso mais comum em ambos os grupos estava com dor de cabeça,	O tratamento valaciclovir 500 mg por via oral uma vez ao dia 4 meses é eficaz e bem tolerado

					relatada 5 vezes entre 3 pacientes no grupo valacicloir e duas vezes no grupo placebo.	para a prevenção de herpes labial recorrente.
Spraun ce (44)	EUA	ECR, duplo- cego, controlad o por placebo, multicên trico (n=49)	Valaciclovir 2g (duas vezes ao dia) por 1 dia ou Valaciclovir 1g (duas vezes ao dia) por 1 dia por dois dias ou placebo.	1. Tempo de cicatrizaçã o da lesão. 2. Tempo de resolução da dor e/ou desconfort o.	Não relatados	O tempo para cicatrização da lesão e o tempo para resolução da dor e/ou desconforto foram estatisticam ente reduzidos com valaciclovir em comparação com placebo.
Spraun ce (45)	EUA	ECR, duplo- cego, controlad o por	Famciclovir 1500 mg (uma vez ao dia) ou 750 mg (duas vezes por dia)	1.Tempo de cicatrizaçã o da lesão.	Não relatados	A dose única de famciclovir reduziu o tempo de cicatrização

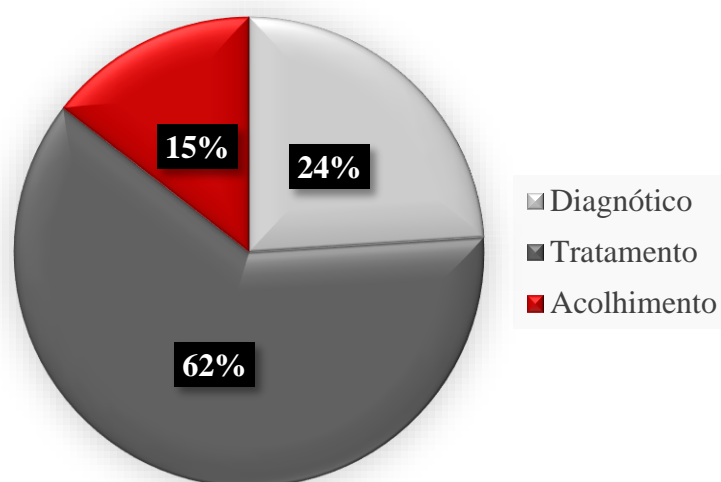
		placebo (n=701)	por 1 dia ou placebo dentro de 1 hora após o início dos sintomas prodrômicos de um episódio de herpes labial.			de lesões de herpes labial em aproximadamente 2 dias em comparação com o placebo.
Raborn (46)	EUROPA e AMÉRICA DO NORTE	ECR, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico (n=4.273)	Penciclovir (1%) creme ou placebo aplicado por via tópica (seis vezes ao dia) durante o primeiro dia e a cada 2 horas por 4 dias consecutivos.	1. Tempo de cicatrização da lesão. 2. Tempo de resolução da dor e/ou desconforto.	Não relatados	O creme de penciclovir superou significativamente o placebo na cicatrização de lesões clássicas e na resolução da dor do herpes labial recorrente. A eficácia era aparente se a terapia fosse iniciada “precocemente” (estágio da lesão do

						pródromo ou eritema).
Spraun ce (47)	EUA	ECR, duplo- cego, controlad o por placebo, multicên trico (n=699)	Aciclovir (5%) creme ou placebo por via tópica (cinco vezes ao dia) por 4 dias, começando dentro de 1 h do início de um episódio recorrente.	1.Tempo de cicatrizaçã o da lesão. 2. Tempo de resolução da dor e/ou desconfort o.	Os efeitos adversos foram leves e pouco frequentes.	O creme aciclovir não impediu o desenvolvi mento de lesões clássicas (progressão para vesículas, úlceras e/ou crostas).
Sacks (48)	EUA	ECR, duplo- cego, controlad o por placebo, multicên trico (n=370)	Docosanol (10%) creme ou placebo (cinco vezes ao dia) até completa cicatrização das lesões.	1.Tempo de cicatrizaçã o da lesão. 2. Tempo de resolução da dor e/ou desconfort o.	Não relatados	O doocosanol aplicado 5 vezes ao dia é seguro e eficaz no tratamento do herpes labial recorrente.
Rahimi (49)	EUA	Revisão sistemáti ca e Meta- análise	Antivirais tópicos e sistêmicos	1.Prevençã o do herpes labial recorrente.	Relato de dor e náusea como os únicos efeitos adversos em 5% dos	O uso de aciclovir e valaciclovir sistêmico é seguro e eficaz na prevenção do herpes

					pacientes em uso de antivirais sistêmico.	labial recorrente
--	--	--	--	--	---	-------------------

O tipo mais comum de recomendação presente nas diretrizes incluem recomendações de tratamento (62%), seguida de recomendações de diagnóstico (24%) e acolhimento (15%). A abordagem de recomendações de tratamento tiveram predominância (**Figura 4**). Observou-se que poucas diretrizes descrevem recomendações específicas de diagnóstico e acolhimento para o herpes labial, estas estão agrupadas para os casos de infecção pelo HSV, fomentando lacunas com relevância clínica em relação ao diagnóstico diferencial, a estratificação de risco e evolução do paciente com herpes labial. Além disso, há uma carência na publicação de documentos com recomendações adaptadas para o cuidado farmacêutico, com exceção do documento publicado na Espanha, “*Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores*” (DC 10).

Figura 4. Distribuição das recomendações das diretrizes sobre o herpes labial em condutas clínicas.



Fonte: O autor.

Conclusão

O acesso limitado de informações e a negligência aos critérios metodológicos baseados na concepção de SBE foram identificados nas diretrizes clínicas sobre o manejo do herpes labial e podem constituir a razão para os principais achados deste estudo. O instrumento AGREE II foi sensível a diferentes tipos de diretrizes ao avaliar questões abrangentes e necessárias para qualquer tipo de recomendações sobre cuidados terapêutico e permitiu investigar a reprodutibilidade e avaliar criticamente a qualidade das diretrizes clínicas atualmente disponíveis sobre o herpes labial. Portanto, foi possível verificar um falhas no padrão de qualidade na elaboração das diretrizes com pontuações muito baixas na maioria dos domínios determinados na avaliação AGREE II. As discrepâncias encontradas no rigor metodológico da seleção de evidências científicas e nos critérios de transparência de independência editorial geram grande preocupação na qualificação profissional e devem ser revisadas para garantir a segurança e efetividade terapêutica dos pacientes que sofrem com transtorno.

É evidente a necessidade de novas diretrizes clínicas com padrões de qualidade consistentes na SBE com o intuito de padronizar melhores condutas clínicas do herpes labial, incluindo ainda recomendações de diagnóstico, acolhimento e/ou adaptadas sobre o cuidado farmacêutico.

Perspectivas

Incentivar que os estudos futuros incluam maior confiabilidade de evidências científicas das recomendações seguindo um maior rigor metodológico, transparência e sistema de classificações.

Elaborar ou desenvolver uma proposta de diretriz clínica adaptada para o cuidado farmacêutico que preenche as lacunas demonstradas na avaliação das diretrizes clínicas sobre o herpes realizada neste estudo.

Referências

1. Lacerda R, Nunes B, Batista A, ... EE-R da E, 2011 undefined. Práticas baseadas em evidências publicadas no Brasil: identificação e análise de suas vertentes e abordagens metodológicas. SciELO Bras [Internet]. [cited 2020 Jul 3]; Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0080-62342011000300033&script=sci_arttext
2. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. Brasília;

2016.

3. Santana RS, Lupatini EDO, Zanghelini F, Ronsoni RDM, Rech N, Leite SN. The different clinical guideline standards in Brazil: High cost treatment diseases versus poverty-related diseases. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10).
4. Kredo T, Bernhardsson S, Machingaidze S, Young T, Louw Q, Ochodo E, et al. . Guide to clinical practice guidelines: The current state of play. *Int J Qual Heal Care*. 2016;28(1):122–8.
5. Organization WH. Página 2: Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS-Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales * La Red Internacional para el Uso Racional de los Medicamentos [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <http://www.msh.org/inrud>;
6. Lohr K, Field M. Clinical practice guidelines: directions for a new program. 1990 [cited 2020 Jul 3]; Available from: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=zVO9naaWqTEC&oi=fnd&pg=PT9&dq=Clinical+practice+guidelines:+directions+for+a+new+program.+Washington,+DC:+National+Academy+Press,+1990&ots=3IzR-q9HoT&sig=auo0y3K2KGJbKdC_AwocpAnUZt4
7. Ribeiro RC. Diretrizes clínicas: como avaliar a qualidade. *Rev Bras Clínica Médica*. 2010;8(4):350–5.
8. Oral Herpes [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/oral-herpes>
9. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. [cited 2020 Jul 1]; Available from: www.mdpi.com/journal/viruses
10. Looker KJ, Margaret AS, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global estimates of prevalent and incident herpes simplex virus type 2 infections in 2012. *PLoS One*. 2015 Jan 1;10(1).
11. Taylor TJ, Brockman MA, McNamee EE, Knipe DM. Herpes simplex virus. [Internet]. Vol. 7, *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2002 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact->

sheets/detail/herpes-simplex-virus

12. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
13. Fatahzadeh M, of RS-J of the AA, 2007 undefined. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962207010456?casa_token=PMFhiZinmUsAAAAA:AfFvwTZxXn6kfwBbJ5oSwarwsujs04wrPVZU5rjrUzpJ2OEiMPApHDxmnQLW-tW4iin-Sgw
14. Worrall G. Herpes labialis [Internet]. Vol. 2009, BMJ clinical evidence. BMJ Publishing Group; 2009 [cited 2020 Jul 1]. Available from: www.clinicalevidence.com
15. Sciubba J. Herpes simplex and aphthous ulcerations: presentation, diagnosis and management--an update. europepmc.org [Internet]. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/15055647>
16. Tubridy E, Kelsberg G, Family Residency Program V, Leilani St Anna W. Evidence-based answers from the Family Physicians Inquiries Network clinical inquiries Which drugs are most effective for recurrent herpes labialis? [Internet]. Vol. 63, The Journal of Family Practice. 2014 Feb [cited 2020 Jul 5]. Available from: www.jfponline.com/md-iq-quizzes
17. Pallin D, Espinola J, ... DL-C infectious, 2009 undefined. Epidemiology of dermatitis and skin infections in United States physicians' offices, 1993–2005. academic.oup.com [Internet]. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/49/6/901/334511>
18. Cunningham A, Griffiths P, Leone P, Mindel A, Patel R, Stanberry L, et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. Vol. 53, Journal of Clinical Virology. 2012. p. 6–11.
19. De R, Ronsoni M. “Avaliação dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde segundo método AGREE II (Appraisal of Guidelines for Reserach and Evaluation)” por [Internet]. 2013 [cited 2020 Jul 3]. Available from:

<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/24527/1/510.pdf>

20. Brouwers M, Kho M, Browman G, Cmaj JB-, 2010 undefined. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc* [Internet]. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://www.cmaj.ca/content/182/18/E839.short>
21. Agree C. Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas. 2009;
22. Landis J, biometrics GK-, 1977 undefined. The measurement of observer agreement for categorical data. *JSTOR* [Internet]. [cited 2020 Jul 3]; Available from: https://www.jstor.org/stable/2529310?casa_token=41N3G4xA4o0AAAAA:fw6ca2FU8z5KDVuLOf0p2GF8A4nqxDMito4OBfxqwNu8mqeZBpVhDyLMHhLz0B9sX_Y78Xir6nK7ByyNr8IqjxpQAV4JzJSMHiJRuZ2QpSdClqQI6Q
23. De Godoi Rezende Costa Molino C, Romano-Lieber NS, Ribeiro E, De Melo DO. Non-communicable disease clinical practice guidelines in Brazil: A systematic assessment of methodological quality and transparency. *PLoS One*. 2016 Nov 1;11(11).
24. Organization WH. WHO GUIDELINES FOR THE Treatment of Genital Herpes Simplex Virus [Internet]. 2016 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250693/9789241549875-eng.pdf>
25. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, ... IG-Q and S, 2010 undefined. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *qualitysafety.bmj.com* [Internet]. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://qualitysafety.bmj.com/content/19/6/e58.short>
26. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research A Systematic Review [Internet]. *jamanetwork.com*. [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
27. Zhang Z, Guo J, Su G, Li J, Wu H, Xie X. Evaluation of the quality of guidelines for myasthenia gravis with the AGREE II instrument. *PLoS One*. 2014 Nov 17;9(11).
28. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, Lampert U,

- Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(3):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0174831>
29. Herpes simplex oral - Guidance,Evidence search,NICE [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://cks.nice.org.uk/herpes-simplex-oral>
 30. Haigh C, Hannan J, Patel J, Edwards K. NHS Bolton CCG GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF COMMUNITY ACQUIRED INFECTIONS Title of document Guidelines for the Management of Community Acquired Infections. 2013.
 31. Management of infection guidance for primary care for consultation and local adaptation [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 1]. Available from: <http://www.gov.uk/phe>
 32. Herpes simplex infections | Primary Care Dermatology Society | UK [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <http://www.pcids.org.uk/clinical-guidance/herpes-simplex#management>
 33. DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS - GUIA DE BOLSO [Internet]. BRASÍLIA; 2010 [cited 2020 Jul 3]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_gui_a_bolso.pdf
 34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Dermatologia na atenção básica. 2002.
 35. van de Bovenkamp HM, Zuiderent-Jerak T. An empirical study of patient participation in guideline development: Exploring the potential for articulating patient knowledge in evidence-based epistemic settings. *Heal Expect*. 2015 Oct 1;18(5):942–55.
 36. Van De HM, Ae B, Trappenburg MJ. Reconsidering Patient Participation in Guideline Development. Springer [Internet]. 2008 [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10728-008-0099-3.pdf>
 37. Cluzeau F, Burgers J, Brouwers M, Grol R, Mäkelä M, Littlejohns P, et al.

- Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. *Qual Saf Heal Care*. 2003;12(1):18–23.
38. Chen F, Xu H, Liu J, Cui Y, Luo X, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 46, *Journal of Oral Pathology and Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 561–8.
 39. Oral herpes - Clinical guidelines [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/english/oral-herpes-16689624.html>
 40. HVA herpes simplex guideline | Independent professional body guideline | Guidelines [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.guidelines.co.uk/infection/hva-herpes-simplex-guideline/252777.article>
 41. Baos Vicente V, Faus Dáder MJ. Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores [Internet]. 2008. 224 p. Available from: <http://www.fundacionabbott.es/documentos/publicaciones/Guía de Protocolos.pdf>
 42. Rooney JF, Straus SE, Mannix ML, Wohlenberg CR, Alling DW, Dumois JA, et al. Oral acyclovir to suppress frequently recurrent herpes labialis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993 [cited 2020 Jul 6];118(4):268–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8380540/>
 43. Baker D, Eisen D. THERAPEUTICS FOR THE CLINICIAN Valacyclovir for Prevention of Recurrent Herpes Labialis: 2 Double-Blind, Placebo-Controlled Studies.
 44. Spruance SL, Jones TM, Blatter MM, Vargas-Cortes M, Barber J, Hill J, et al. High-dose, short-duration, early valacyclovir therapy for episodic treatment of cold sores: Results of two randomized, placebo-controlled, multicenter studies. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2003 Mar 3 [cited 2020 Jul 6];47(3):1072–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12604544/>
 45. Spruance SL, Bodsworth N, Resnick H, Conant M, Oeuvray C, Gao J, et al. Single-

- dose, patient-initiated famciclovir: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2020 Jul 6];55(1):47–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16781291/>
46. Raborn GW, Martel AY, Lassonde M, Lewis MAO, Boon R, Spruance SL. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: Combined results of two trials. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 6];133(3):303–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11934185/>
 47. Spruance SL, Nett R, Marbury T, Wolff R, Johnson J, Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: Results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2002 [cited 2020 Jul 6];46(7):2238–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12069980/>
 48. Sacks SL, Thisted RA, Jones TM, Barbarash RA, Mikolich DJ, Ruoff GE, et al. Clinical efficacy of topical docosanol 10% cream for herpes simplex labialis: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001 [cited 2020 Jul 6];45(2):222–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11464183/>
 49. Rahimi H, Mara T, Costella J, Surgery MS-O, Oral undefined, 2012 undefined. Effectiveness of antiviral agents for the prevention of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440312000041?casa_token=8njLDsqgBXoAAAAA:fGKdXRhJdkUJfsHN_kyxiiuz28DrLpTIB0kXW5HZXI_U0S0mqPrihOhshI-EZveVgz10-ca



Capítulo II - ELABORAÇÃO DA
PROPOSTA DE DIRETRIZ CLÍNICA
ADAPTADA PARA O

**CUIDADO
FARMACÊUTICO**

Capítulo II - ELABORAÇÃO DA PROPOSTA DE DIRETRIZ CLÍNICA ADAPTADA PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO.

Resumo: As diretrizes clínicas representam um marco no fomento da “Prática Farmacêutica Baseada em evidências” dos farmacêuticos brasileiros e demonstram a necessidade de que essas práticas profissionais ocorram para melhorar a qualidade da orientação assistencial. O herpes labial é uma doença infecciosa viral que afeta a região orolabial e, frequentemente, o manejo dessa condição é demandado em farmácias comunitárias. Este trabalho pretende elaborar uma proposta de diretriz clínica adaptada para o cuidado farmacêutico que preenche as lacunas demonstradas na avaliação das diretrizes clínicas sobre o herpes que foi realizada anteriormente (capítulo I). Este trabalho demonstrou como é possível utilizar os princípios do método ADAPTE para adaptar diretrizes no manejo do herpes labial com questões de saúde do cuidado farmacêutico, tais como anamnese farmacêutica, sinais de alerta da doença e possíveis serviços de saúde para encaminhamento, recomendações farmacológicas e não farmacológicas, evolução, avaliação e acompanhamento, dentre outras. Os achados desse trabalho também tornam evidente a importância do farmacêutico se apropriar de condutas terapêuticas baseadas em recomendações seguras e efetivas para o manejo adequado do herpes labial com a finalidade de garantir as melhores condições de assistência em saúde à população elegível.

Palavras chaves: Prática Farmacêutica Baseada em Evidências; Guias de Prática Clínica; Herpes Labial; Assistência Farmacêutica.

Breve descrição do transtorno e principais queixas

O herpes labial é uma condição infecciosa primária ou recorrente que afeta a região orolabial (mais comumente na parte externa do lábio inferior) com o Vírus Herpes Simples Tipo 1 (HSV-1) e menos frequentemente com o Vírus Herpes Simplex Tipo 2 (HSV-2)⁽¹⁻⁷⁾. A infecção por HSV é geralmente assintomática, e a maioria dos indivíduos portadores do vírus não sabe que está infectada^(1,2,4,8,9). A maioria das pessoas com herpes labial recorrente apresenta menos de 2 episódios sintomáticos ao ano, mas 5% a 10% chegam a apresentar um mínimo de 6 episódios recorrentes da doença ao ano^(1,8-11).

A principal queixa relacionada ao herpes labial é o incômodo devido a formação de pequenas vesículas agrupadas, geralmente dolorosas, sobre uma base eritematosa, que se rompem e formam úlceras/crostas, na região orolabial (Figura 5)^(1,2,4,8,10,11).

Geralmente, prurido ou ardência na região antecedem a eclosão das vesículas, constituindo o pródromo^(1,3,4,10,11). Na doença primária, também denominada primo-infecção herpética, pode haver comprometimento de toda a mucosa bucal e região orofaríngea, incluindo a mucosa oral (vestíbulo e mucosa jugal), gengivas, língua, palato mole e duro e orofaringe^(1,3,10,11). Após a primo-infecção herpética podem ocorrer infecções recorrentes durante toda a vida e normalmente no mesmo local^(1,7,8,10,11).

Figura 5. Herpes labial causada pela infecção recorrente do HSV-1 com lesão na parte externa do lábio inferior.



Fonte: Manual MSD para Profissionais de Saúde [Internet]. Disponível em: <https://msdmanuals.com/pt/ptofessional/doen%C3%A7as-infecciosas/herpes-v%C3%ADrus/Infect%C3%A7%C3%B5es-por-herpes-v%C3%ADrus-simples-hsv>.

No mundo todo, o herpes labial é uma condição infecciosa muito comum e altamente contagiosa^(8,12,13). É estimado que cerca de 90% da população mundial esteja exposta ao HSV-1^(8,12,14). A incidência do herpes labial aumentou nas últimas duas décadas com mais de 23 milhões de novos casos por ano, tornando-se um grande problema de saúde pública com 15 a 40% da população mundial que experimenta surto sintomático recorrente^(5,8,14,15). Em 2012, foi estimado que 3,7 bilhões (67%) de pessoas abaixo de 50 anos estão infectados por HSV-1^(1,2,14). A prevalência do herpes labial em crianças é 1,8 em 1.000 pessoas/ano, com base em estudo de 88.307 crianças atendidas em 104 clínicas gerais holandesas em 2001^(1,14). As taxas entre adultos com HSV-1 ou HSV-2 estão entre 60% a 95%^(2,12,14). A prevalência do HSV-1 está entre 70% e 80% nas populações de baixo status socioeconômico e entre 40% e 60% nas de maior status^(2,12,14). Os anticorpos séricos detectáveis contra o HSV-1 são mais prevalentes na África (87%) e menos prevalentes nas Américas (40-50%)^(2,12,14). Na Europa, a soroprevalência do

HSV-1 é maior nos países do leste europeu (especialmente na Bulgária) do que no norte (Inglaterra, País de Gales, Alemanha, Holanda, Bélgica e Finlândia)^(2,12,14). Na Austrália, a soroprevalência do HSV-1 é maior em mulheres e na população indígena^(12,14). Em populações rurais e remotas a soroprevalência do HSV-1 é menor quando comparada a populações metropolitanas^(2,12,14).

No geral, a taxa de mortalidade associada a infecções por HSV está relacionada a três situações: infecção perinatal, encefalite e infecção no hospedeiro imunocomprometido^(1,2,8). O herpes labial recorrente pode prejudicar significativamente a qualidade de vida, em mais de 80% dos casos sintomáticos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. A maioria dos indivíduos infectados com manifestações sintomáticas do herpes labial relata perturbação em sua vida social^(1,2,8,16,17). Um estudo relatou que aproximadamente dois terços dos entrevistados descrevem um impacto de sua condição física e/ou emocional, mais pronunciada em pessoas que sofrem com herpes labial recorrente^(16,17). A dor física, relatada por mais de 90% dos pacientes apresenta um efeito negativo sobre o trabalho e nas tarefas diárias^(16,17). A percepção de saúde na maioria dos pacientes com herpes labial recorrente é de cansaço e exaustão regular^(16,17).

O herpes labial é incurável, portanto, seu tratamento é focado na redução da duração dos sinais e sintomas^(19,20). O reconhecimento imediato do herpes labial e o início precoce do terapia são de extrema importância na prevenção e no tratamento da condição^(1,8,18-20).

Sinônimos e descrições do CID-10

Sinônimos Populares^(1,4,21): boqueira, herpes febril, ulceração de resfriado, beijo de aranha, mijada de aranha, pereba.

Descritores Decs/Mesh: Herpes Labialis, Herpes Simplex.

CID-10 **incluídos nesta diretriz**⁽²²⁾:

- ⇒ B00 Infecções pelo vírus do herpes (herpes simples)
 - B00.1 Dermatite vesicular devido ao vírus do herpes
 - B00.2 Gengivoestomatite e faringoamigdalite devida ao vírus do herpes

CID-10 **relacionados, mas não incluídos nesta diretriz**⁽²²⁾:

- ⇒ A60. 0 Infecção dos órgãos genitais e do trato genitourinário pelo vírus do herpes
- ⇒ B00.0 Eczema herpético

- ⇒ B00.3 Meningite devida ao vírus do herpes
- ⇒ B00.4 Encefalite devida ao vírus do herpes
- ⇒ B00.5 Afecções oculares devidas ao vírus do herpes
- ⇒ B00.7 Doença disseminada devida ao vírus do herpes
- ⇒ B00.8 Outras formas de infecção devida ao vírus do herpes
- ⇒ B00.9 Infecção não especificada devida ao vírus do herpes

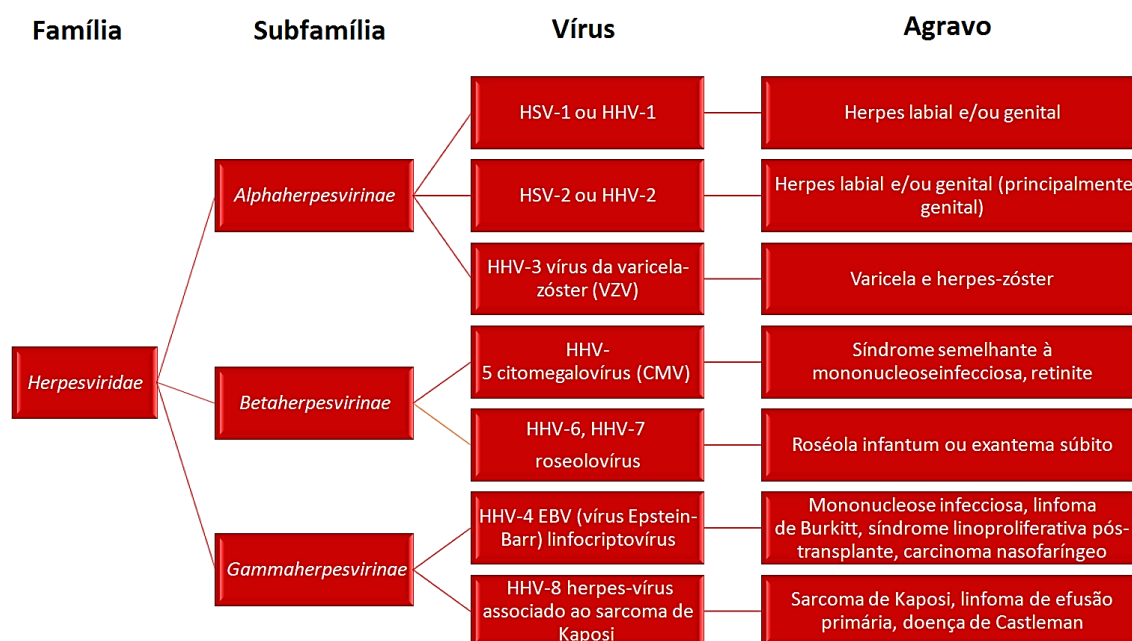
Objetivos do Cuidado Farmacêutico

- ⇒ Encurtar a duração e a gravidade dos surtos^(2,20,23-32);
- ⇒ Promover cicatrização das lesões^(2,11,20,23,25,28);
- ⇒ Prevenir complicações^(11,23,25,30);
- ⇒ Reduzir risco de transmissão^(2,11,23,25);
- ⇒ Garantir bom entendimento do paciente sobre medidas de prevenção do contágio^(6,19,25);
- ⇒ Diminuir o tamanho de lesões bucais e aparecimento de novas lesões extra bucais^(5,20,23,25);
- ⇒ Manejar corretamente o controle da dor, desde os casos simples até aqueles associados às recorrências de forma segura^(2,20,23,25);
- ⇒ Identificar casos mais graves ou situações especiais (imunocomprometidos, crianças e gestantes) que demandam encaminhamento^(2,23,25);
- ⇒ Orientar sobre a necessidade do início do tratamento farmacológico tão logo sejam identificados os sinais e sintomas prodrômicos, para que se alcance a melhor resposta terapêutica, de forma efetiva e segura^(2,5,20,23,25);
- ⇒ Evitar a utilização desnecessária de medicamentos, incluindo aqueles que não modificam o curso natural da doença^(20,25,26).

Causas, Sinais, Sintomas e Anamnese Farmacêutica

O Herpesvírus humano (HHV) é uma espécie de vírus pertencente à família *Herpesviridae*^(2,8,11,33). Todos são vírus de DNA que variam quanto à composição química e podem ser diferenciados por técnicas imunológicas^(2,8). O HHV é um patógeno adaptado ao hospedeiro, que causa uma grande variedade de agravos, incluindo o herpes labial^(2,8,11)(Figura 6).

Figura 6. Esquema de classificação do Herpesvírus humano (HHV).



Fonte: O autor.

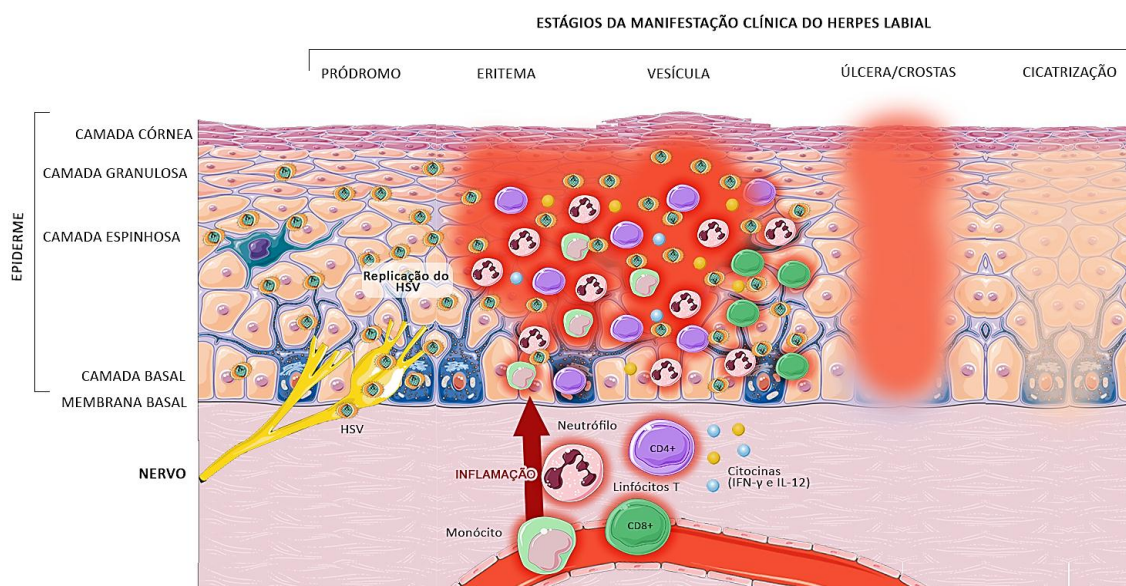
Os humanos são os únicos reservatórios naturais do HSV e nenhum vetor está envolvido na transmissão^(2,33). O HSV-1 é transmitido principalmente via oral-oral mediante o contato com o vírus HSV-1 em feridas, saliva e superfícies na boca ou ao redor da boca^(1,2,11,33,34). O risco de transmissão do HSV-1 é mais alto (>75%) durante períodos sintomáticos do herpes labial, mas também pode ser transmitido quando nenhum sinal ou sintoma é percebido ou visível^(1,28,33,34). Vale ressaltar que mesmo quando a manifestação clínica não está presente, o vírus pode ser transmitido do indivíduo portador a um sadio através de gotículas respiratórias(perdigotos) ou através do contato mucocutâneo^(2,8,33,34). O vírus é prontamente inativado à temperatura ambiente e por secagem, portanto, a propagação de aerossóis ou fômites é rara^(2,12,33,34). A infecção sexualmente transmissível conhecida como herpes genital é geralmente causada pelo HSV-2 que também pode causar herpes labial pelo contato oral-genital, isso é menos frequente e não há muita tendência a episódios recorrentes^(2,8,12,14).

O HSV-1 e HSV-2 são caracterizados pelas seguintes propriedades biológicas exclusivas: neurovirulência, latência, reativação e replicação^(2,8,33). A capacidade de invadir e replicar no sistema nervoso é determinada pela neurovirulência^(2,8). A latência é o estabelecimento e manutenção de infecção latente nos gânglios das células nervosas proximais ao local da infecção^(2,8,33). No herpes labial, os gânglios trigêmeos estão mais

envolvidos^(2,7,8). Após reativação e replicação, o HSV migra dos gânglios trigêmeos para a camada externa da pele dos lábios ou da boca ocasionando lesões vesiculares^(2,7,8,33). Dessa forma, a infecção estabelecida pelo HSV pode se tornar crônica, latente e ao longo da vida^(1,2,8,33).

A imunidade celular é uma importante defesa contra doenças causadas por vírus^(2,8,11,12,33). A infecção por HSV é acompanhada pela resposta de células, tais como, neutrófilos, monócitos e linfócitos T CD4+ e CD8+, bem como pela produção de citocinas e mediadores inflamatórios (Figura 7)^(2,8,33). As células T CD8+ são encontradas nos gânglios e em áreas da mucosa periféricas e restringem a replicação viral^(2,33). Alguns indivíduos mesmo em contato com o vírus, nunca apresentam a doença, pois sua imunidade não permite o seu desenvolvimento^(1,2,11,34). Contudo, as taxas de infecção por HSV são altas entre pacientes HIV positivos, sendo que cerca de 95% dos pacientes são soropositivos ao antígeno HSV-1^(2,12,14).

Figura 7. Ilustração da fisiopatologia do herpes labial.



Fonte: O autor.

A apresentação dos sinais e sintomas do herpes labial pode ocorrer no estágio prodrômico, na primo-infecção herpética e nas infecções recorrentes^(1,2,4,5,7,11,23,34).

O estágio prodrômico consiste em um grupo de sintomas que pode indicar o início da doença antes que sintomas específicos surjam^(1,2,4,7). Geralmente, os sintomas prodrômicos duram entre 6 a 48 horas^(1,2,4,8). Em até 60% dos indivíduos infectados por

HSV-1 apresentam sintomas prodrômicos que incluem dor, queimação, prurido ou parestesia geralmente no rosto e ao redor dos lábios entre 12 a 36 horas antes do desenvolvimento subsequente da aparência eritematosa e lesão vesicular^(1,2,4,11,34). Entre 46% a 60% das pessoas que experimentam infecções recorrentes por HSV há manifestação de sintomas prodrômicos seguidos da formação típica de lesão orolabial^(1,7,34). A sensação de formigamento e coceira é a parte do estágio prodrômico mais comum^(1,2,4,34).

A primo-infecção herpética por HSV-1 é comumente assintomática e menos frequentemente sintomática^(1,2,7,11,28). A história clínica pode diferir em adultos e crianças^(4,11,35,36). A gengivostomatite herpética (GEH) é a manifestação clínica mais frequente na infecção oral primária por HSV-1 em crianças de até 5 anos^(35,36). A condição é caracterizada por febre alta, mal-estar, fadiga, náusea, vômito e desenvolvimento de vesículas dolorosas que afetam os lábios, a mucosa jugal, o palato mole, a língua e o assoalho da boca^(1,4,7,28). As vesículas, que geralmente têm 1 a 3 mm de tamanho, podem aumentar posteriormente para formar uma grande área ulcerada recoberta por uma membrana cinza-amarelada, sendo esta a fase de maior perigo de transmissão da doença (Figura 8)^(1,4,7,28). Durante a fase aguda da GEH, algumas crianças podem se recusar a comer ou beber devido ao desconforto e dor nas lesões bucais e, conseqüentemente, tornam-se rapidamente desidratadas^(1,36). Contudo, a faringoamigdalite herpética é a manifestação clínica mais frequente em adultos com infecção oral primária por HSV-1^(2,4,7,11,28). Os sinais que a faringite herpética manifesta incluem edema faríngeo, exsudato tonsilar e lesões exsudativas e ulcerativas bucais^(1,2,4,28).

Figura 8. Gengivostomatite herpética (GEH) com grande área ulcerada recoberta por uma membrana cinza-amarelada.



Fonte: Dynamed [Internet]. Disponível em <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T115104>.

Em geral, as manifestações bucais causadas pela infecção recorrente do HSV podem surgir de forma subclínica ou irreconhecível^(1,2,4,8,28,34). Todavia, sabe-se que 20 a 40% dos indivíduos com infecção pelo HSV experimentam a reativação do vírus com manifestação de herpes labial durante diversos estímulos, tais como exposição à luz UV, febre, queda do estado imunológico, alterações hormonais (menstruação), estresse físico e emocional, traumas na cavidade oral, manipulação do nervo trigêmeo ou procedimentos odontológicos^(1,2,4,8,28,34). Uma vez que o HSV reativado por qualquer estímulo, o herpes labial pode se apresentar da seguinte forma após os sintomas prodrômicos, originam-se pequenas pápulas que evoluem na forma de vesículas agrupadas como num buquê sobre área avermelhada e inchada; as vesículas rompem-se liberando líquido rico em partículas virais; rapidamente as vesículas ulceram e formam uma lesão com halo vermelho nos lábios (Figura 9)^(1,2,4,8,23,34).

Tanto na primo-infecção herpética por HSV-1 quanto nos episódios recorrentes alguns sinais e sintomas sistêmicos podem ser observados, estes incluem^(1,2,4,8,28,34):

- Febre (incomum) normalmente presente apenas no primeiro episódio;
- Mal-estar (comum);
- Dor de garganta (comum);
- Mialgia (incomum) normalmente presente no primeiro episódio apenas;
- Cefaleia/meningite asséptica (incomum) normalmente presente apenas no primeiro episódio;
- Desidratação (incomum) normalmente presente apenas no primeiro episódio devido a disfagia causada pela GEH;
- Náuseas e vômitos (incomum) normalmente presente apenas no primeiro episódio;
- Perda de peso (incomum) normalmente presente apenas no primeiro episódio devido a disfagia causada pela GEH.

Figura 9. Herpes labial com vesículas rompidas e sangramento nos lábios.



Fonte: UpToDate[Internet]. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-herpes-simplex-virus-type-1-infection-in-immunocompetent-patients/print?search=guidelines>.

Alguns indivíduos infectados por HSV ou profissionais de saúde podem confundir o herpes labial com outros transtornos^(2,4,11,23,25,27,34). Diante disso, os transtornos que não estão associados ao herpes labial incluem estomatite aftosa recorrente, impetigo, herpangina, pênfigo vulgar, dermatite dentre outros (Tabela 4, Figura 10)^(2,11,23,34).

Tabela 4. Transtornos não relacionados ao herpes labial.

Transtorno	Identificação dos sintomas	Exames de diferenciação
Estomatite aftosa recorrente	As aftas são dolorosas, vermelhas ou brancas, mas geralmente não formam vesículas ou crostas (Figura 10A) ^(7,11,23,28) . Ocorrem exclusivamente nas superfícies internas dos lábios, mucosa bucal, língua ventral e na parte anterior da cavidade oral ^(11,28) . Os sintomas prodrômicos que ocorrem antes do aparecimento de lesões herpéticas	Aparência clínica e reconhecimento de sinais e sintomas (Figura 10A) ^(7,11,23,28) .

	ajudam a diferenciar da estomatite ^(1,7,11) .	
Dermatite de contato	Erupção vermelha sempre que a pele entra em contato com o agente irritante ou alérgico ^(2,11,28) . Envolvimento da região oral, perioral ou qualquer parte da pele(Figura 10B) ^(7,11,28) .	Correlação clínica de erupção vermelha com a exposição ao agente capaz de causar irritação ou alergia ^(2,11,28,34) .
Doença de Behçet	Produção de úlceras aftosas (Figura 10C) ^(2,11) . Envolvimento da região oral, ocular e genital ^(2,34) .	Correlação clínica de úlceras na região da boca, genital e ocular ^(2,34) . Referir-se ao oftalmologista para procurar achados oculares característicos ⁽²⁾ .
Erupção cutânea de medicamentos	História de reação adversa de medicamentos ^(2,37) .	Correlação clínica com uso de medicamentos que causam erupção cutânea na região orolabial ^(2,37) .
Impetigo	Infecção bacteriana causada por <i>Streptococcus pyogenes</i> ou <i>Staphylococcus aureus</i> ^(11,23,28,34) . As lesões não aparecem na cavidade oral ⁽¹¹⁾ . Envolvimento mais comum da região perioral e narinas ^(11,28) . Lesões com aspecto vermelho e amarelo (Figura 10D) ^(11,28) .	Aparência clínica(Figura 10D) ^(11,28) .

Pênfigo vulgar	Doença rara que pode se apresentar com úlceras, bolhas cutâneas e erosões (Figura 10E) ^(2,11,23,34) .	Aparência clínica e biópsia de pele (Figura 10E) ^(2,11,23,34) .
Herpangina	Infecção oral por pequenas úlceras causada por <i>Vírus Coxsackie</i> ^(11,23,28) . Envolvimento, comumente, da região do palato mole (Figura 10F) ^(11,28,34) . Vista em crianças com mais frequência entre 3 a 10 anos ^(2,11,28) .	Aparência clínica e correlação da incidência da doença em crianças (Figura 10F) ^(2,11,28,34) .
Herpes zóster por via perioral	Infecção causado pelo Varicella Zoster Vírus (VZV), o mesmo que causa a varicela(catapora) ^(2,8) . É mais comum no idoso, e tem origem na reativação do vírus após a primeira ocorrência de varicela ^(2,8,11) . As vesículas ou pústulas surgem na base eritematosa na região perioral (Figura 10G) ^(2,8) .	Aparência clínica da distribuição dermatomal da erupção vesicular do herpes zoster ^(2,8) ; Confirmação laboratorial do VZV ^(2,8) ;
Mucosite por quimioterapia ou radiação	Envolvimento dos lábios, palato mole, mucosa jugal, ventre da língua e parede faríngea (Figura 10H) ^(2,11,28) . História de medicamentos e radioterapia ^(2,23) .	Correlação clínica com a toxicidade causada pela radioterapia, quimioterapia e outros agentes oncológicos ^(2,23) .
Carcinoma de células	Inchaços espessos e escamosos surgem em qualquer parte da pele	A biópsia de pele ^(2,11,23,28) .

escamosas	e não curam (Figura 10I) ^(2,11,23,28) . Há ulceração idiopática na cavidade oral com duração de mais de 3 semanas ^(2,11,23,28) . Nódulo suspeito no lábio ou na cavidade oral com aspecto vermelho ou branco ⁽²³⁾ .	
-----------	--	--

Figura 10. Transtornos não relacionados ao herpes labial. Estomatite aftosa recorrente com envolvimento de lesão na região orolabial (10A), Dermatite de contato na região perioral e facial (10B), Doença de Behçet com manifestação de lesões bucais (10C), Impetigo com envolvimento de lesões na região peribucal (10D), Pênfigo Vulgar com múltiplas lesões na região orolabial (10E), Herpangina com envolvimento de lesões na região do palato mole (10F), Herpes Zóster via perioral com envolvimento de vesículas no lábio superior (10G), Mucosite com lesões no lábio inferior (10H) e Carcinoma de células escamosas em lábio superior (6I).



Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia [Internet] e Manual MSD para Profissionais de Saúde [Internet]. Disponíveis em <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problema> e <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas>.

A identificação do herpes labial geralmente é baseada na história do paciente com essa condição, nos sinais e sintomas clínicos^(1,2,7,23). No processo de anamnese, o farmacêutico deve coletar informações que auxiliem na identificação e diferenciação entre problemas de saúde autolimitados que são passíveis de manejo pelo farmacêutico e outras condições clínicas com maior gravidade, que necessitarão de encaminhamento a outro profissional ou serviço de saúde (Ver Tabela 5 e Seção 5 “Sintomas de alertas, precauções e encaminhamentos a outros profissionais e serviços de saúde”)^(25,39). Para a análise adequada dos sintomas do paciente com herpes labial é importante elaborar as características da sua queixa com relação ao tempo de início, frequência e duração, localização, característica, gravidade, ambiente, fatores que agravam ou que aliviam e sintomas associados e uso de medicamentos prévios^(1,2,7,23). Destarte, pode ser importante que o farmacêutico realize uma avaliação física e a aferição de parâmetros objetivos e/ou fisiológicos^(23,25,39-41). A confirmação laboratorial do HSV, pode ser necessária em indivíduos imunocomprometidos se a apresentação clínica do herpes labial for atípica^(2,23,34).

Tabela 5. Anamnese farmacêutica em pacientes com herpes labial.

Definição	Perguntas/Investigação	Observações importantes
Identificação	Possui diagnóstico prévio de herpes labial? Já teve contato com alguém infectado pelo vírus do herpes? Qual a idade do paciente? Observe o sexo e a raça do paciente.	O diagnóstico inicial é feito pela história clínica ^(2,7,23) . O herpes labial é facilmente identificado em pessoas que tiveram contato com um indivíduo conhecido como positivo para HSV-1 ^(2,4,7,34) . A idade mais avançada (65-74 anos), o sexo feminino e raça negra representam maior risco de infecção por HSV, mas não de reativação ^(2,14,34) .
Natureza dos sinais e sintomas	Observe se há presença de febre, náuseas/vômitos, dor de garganta ou muscular. Em que áreas do corpo as	Os sintomas da primo-infecção herpética podem incluir febre alta, náuseas/vômitos, faringite e mialgia ^(4,35,36) . No herpes labial há

	<p>feridas surgiram? Qual estágio da ferida (vesículas numerosas ou ulcerativas)? Há formigamento, queimação, fissura e vermelhidão na área da ferida?</p>	<p>desenvolvimento de lesões vesiculares que se rompem e formam as úlceras na região orolabial^(1,2,4,28,34). Em geral, as vesículas são pequenas, múltiplas, bem circundadas, de aspecto redondo e superficial^(1,4,28). As úlceras são mais extensas, dolorosas, com um aspecto avermelhado e branco^(1,4,23,28). Muitas recorrências do herpes labial têm características sutis, como vermelhidão, fissuras, sensação de formigamento e queimação nos lábios^(1,4,7,23,34).</p>
<p>Desde quando</p>	<p>É a primeira vez com manifestação de feridas bucais? Por ano, quantas vezes já teve episódios de herpes labial? Há feridas com crostas amarelas que não cicatrizam? Identifique fatores que agravam a manifestação do herpes labial recorrente.</p>	<p>Após a primo-infecção herpética podem ocorrer infecções recorrentes pelo HSV durante toda a vida e normalmente no mesmo local^(1,4,34). Geralmente, as infecções primárias possuem duração mais longa e as recorrentes duração mais curta^(1,2,4,34). Considera-se que o indivíduo tem herpes labial frequente se a duração das lesões é superior a dez dias e não há melhora clínica^(4,34). Se não tratadas, as lesões desaparecem em até 2 semanas^(1,5,23,28). A maioria da população afetada experimenta de 2 ou 3 episódios de herpes labial recorrente por ano, mas pode ocorrer 6 episódios mais vezes por ano^(1,4,20,34). A frequência e a gravidade da recorrência do herpes labial dependem de muitos</p>

		fatores, como exposição à luz UV, queda do estado imune do hospedeiro, estresse, febre, menstruação e trauma na região oral ^(1,2,4,28,34) .
Início de algum tratamento	O que já utilizou como tratamento? Faz uso habitual de algum medicamento?	Faça uma lista de todos os medicamentos (prescritos, isentos de prescrição, produtos naturais, vitaminas) ^(6,23,25) . O farmacêutico deve avaliar a capacidade de adesão à frequência de dosagem recomendada e se foi feita a escolha adequada ao tratamento do herpes labial ^(23,25,26) . As terapias imunossupressoras para transplantes de órgãos, quimioterapia, esteroides e outros agentes imunomoduladores (tacrolimus, ciclosporina, micofenolato) aumentam o risco de reativação e disseminação visceral do HSV, mas não de infecção ^(2,7,8,23,34) .
Comorbidades	Possui algum comprometimento da função renal? Identifique se o paciente tem deficiência no sistema imune ou algum tipo de dermatite?	Há risco de insuficiência renal aguda em pacientes com doença renal subjacente após doses altas de tratamento antiviral recomendado para o herpes labial ^(5,20,23) . Nos hospedeiros imunocomprometidos, a condição pode ser prolongada e causar complicações graves ^(1,7,8,23,34) . Pessoas com dermatite atópica são propensas a ter herpes labial recorrente, que pode ser atribuída à sua resposta imunológica antiviral

		deficiente ^(1,4,23,34) .
Outros	É gestante? É lactante? É criança? É atleta? Possui histórico de alergias a medicamentos?	<p>O vírus HSV pode ser transmitido ao bebê durante o parto^(2,33,34). As lactantes com HSV podem continuar a amamentar se não houver lesões nas mamas e se as lesões em outras partes do corpo estiverem totalmente cobertas^(2,8,34). Em crianças, a primo-infecção herpética oral se apresenta mais comumente, como GEH^(4,35,36). O farmacêutico deve observar se há difícil controle da dor e/ ou desidratação^(4,35,36). Os atletas que praticam esportes de contato, como luta livre, rugby e futebol representam uma maior risco de infecção por HSV^(2,5,7,12,18,28). O farmacêutico pode orientar que atletas não participem de esportes de contato até que todas as lesões cutâneas causadas pelo HSV-1 estejam cicatrizadas^(2,18). Em casos de alergia à principal escolha de tratamento (aciclovir) o farmacêutico deve identificar história pregressa de alergias e possíveis sinais, como erupção cutânea; urticária; falta de ar; chiado no peito; tosse; inchaço do rosto, lábios, língua ou garganta; ou quaisquer outros sinais^(2,6,25).</p>

Sintomas de alertas, precauções e encaminhamentos a outros profissionais e serviços de saúde

Abaixo estão destacados os principais sinais e sintomas de alarme da infecção pelo HSV^(1,6,23,25,34);

- Febre de 38° C ou mais (com ou sem calafrios);
- Inchaço, vermelhidão e calor frequente e intenso ao redor da ferida;
- Ferida muito dolorosa quando tocada;
- Secreção amarelada, esverdeada ou sangrenta produzida na ferida;
- Cheiro ruim vindo da ferida;
- Feridas que não cicatrizam em duas semanas;
- Feridas extensas na região orolabial ou disseminação para outras regiões do corpo, tais como olhos, dedos, tronco e/ou genitália;
- Infecção secundária bacteriana ou fúngica na pele;
- Dor de garganta intensa e frequente;
- Desidratação por capacidade limitada de comer e beber;
- Dificuldade de fala;
- Dificuldade de deglutição;
- Náuseas, vômitos e dores abdominais persistentes;
- Atividade mental ou consciência alterada;
- Convulsões;
- Relato de história clínica de 6 ou mais episódios recorrentes por ano;
- Manifestações graves de impacto psicossocial negativo na aparência e qualidade de vida.

As avaliações transversais analisadas em diversos estudos identificaram grupos de risco para o herpes labial, incluindo imunocomprometidos, gestantes, recém-nascidos e bebês, sexo feminino, idosos (65-74 anos), raça/etnia negra, atletas e indivíduos com queimaduras e dermatites atópicas ou alérgicas^(2,4,5,7,8,12,20,34). Não obstante, os tabagistas relatam menos surtos de herpes labial do que os não tabagistas^(4,7,18,25,34).

O farmacêutico deve alertar o paciente sobre complicações e encaminhar o paciente para diagnóstico inicial do herpes labial e investigação de transtornos adicionais junto a: (i) unidade básica de saúde do SUS; (ii) consulta com médico ou dentista do

sistema de saúde público ou privado^(4,5,7,23,25,30,31). A consulta com um dermatologista, infectologista ou dentista pode ser benéfica em casos de lesões atípicas do herpes labial^(8,23,26,30,31,34). O tratamento farmacológico pode ser prescrito pelo médico ou dentista, dependendo do curso clínico da doença^(2,4,5,7,30). Em pacientes imunocomprometidos com infecção invasiva pelo HSV, a consulta da especialidade associada ao sistema orgânico afetado deve ser solicitada precocemente (por exemplo, neurologista para possível infecção por herpes do SNC), a fim de auxiliar no diagnóstico^(2,4,7,8,25). A hospitalização somente é necessária nos casos de suspeita de meningite por HSV-1, sintomas constitucionais graves e crianças com GEH que apresentam difícil controle da dor e/ou desidratação^(2,7,23,30,34,36).

Pode ser considerado encaminhamento ao psicólogo se o paciente apresentar sofrimento psicossocial secundário à herpes^(16,17,42). O aconselhamento comportamental pode ser necessário em alguns indivíduos que referem estigma, vergonha e menor senso de autoestima devido herpes labial recorrente^(17,42).

Recomendações não farmacológicas

A medida de prevenção primária do herpes labial é evitar o contato direto com as lesões ou secreções infectadas^(2,4,18-20). A educação popular com o uso de campanhas direcionadas para infecção pelo HSV é uma forma de informar um grande número de pacientes e evitar futuras transmissões do HSV por falta de conhecimento⁽⁴³⁾. O farmacêutico pode orientar o paciente com herpes labial sobre a natureza contagiosa do vírus, as formas de transmissão, os possíveis gatilhos da reativação viral, o reconhecimento de sinais e sintomas e a disseminação do vírus para outros locais do corpo, especialmente a mucosa ocular e genital^(4,18,19,23,25).

Durante a manifestação clínica do herpes labial, o farmacêutico pode orientar o paciente por meio de informações verbais e escritas sobre as medidas de prevenção, tais como^(2,6,9,19,23-25,28,31):

- Evitar o contato oral (incluindo beijo ou sexo oral) e contato direto com as lesões na pele;
- Não dividirem copos, garrafas de água, toalhas, talheres, navalhas, hidratantes labiais e batons com outras pessoas;

- Advertir o paciente não morder os lábios, manipular ou furar as vesículas das lesões. Não esfregar excessivamente a lesão pode piorar a condição. Também pode fazer o vírus da herpes se espalhar para outras áreas da pele.
- Se o paciente manipular as lesões ativas orientar lavar as mãos com água e sabão.
- Identificar e evitar os possíveis gatilhos da reativação viral.

O uso de protetor solar profilático é recomendado em casos de herpes labial em indivíduos com histórico de reativação da infecção pelo HSV-1 induzida pela luz UV (**nível I de evidência/grau de recomendação A**)^(4,18,19,23). A aplicação de filtro solar pode reduzir a frequência de episódios recorrentes de herpes labial, muito embora alguns estudos apresentem limitações metodológicas e resultados heterogêneos^(18,19,23).

A terapia de imunização através de vacinas de DNA em conjunto com a terapia à base de laser, são propostas promissoras para diminuir o número de recidivas do herpes labial e separá-las num maior período possível^(2,18,19,44). As vacinas anti-herpéticas ainda não são uma realidade disponível para o uso clínico rotineiro, mas seu estudo tem contribuído de forma decisiva para o surgimento de novas tecnologias em imunoprofilaxia^(2,18,20,23,24,45,46). Até o momento, nenhuma vacina demonstrou em humanos eficácia superior à do placebo na prevenção da infecção primária pelo HSV-1^(19,44). No entanto, a vacinação contra varicela previne o aparecimento de herpes-zóster em fases mais adiantadas da vida⁽⁴⁷⁾.

A utilização do laser de baixa potência (LBP) também conhecida como fototerapia a laser, tem sido sugerida como uma modalidade coadjuvante no manejo e prevenção do herpes labial, com a vantagem de diminuir a frequência de aparecimento e o tempo de cicatrização de lesões e, o mais importante, é indolor e bem aceita pelo paciente (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(4,18,19,48,49). O princípio da eficácia da fototerapia é fundamentado em seus efeitos analgésicos, anti-inflamatórios, anti-infecciosos e bioestimulantes^(19,48). Além disso a LBP não causa resistência antiviral^(19,48). As aplicações de LBP podem ser realizadas por um profissional da odontologia de 2 a 3 vezes por semana com intervalo de 48 horas entre as sessões, até a total cicatrização das vesículas^(18,19,49). O laser deverá ser aplicado diretamente sobre a região afetada, tanto na fase prurido como na ruptura das vesículas^(19,49).

O farmacêutico pode indicar bálsamos labiais com vaselina e manteiga de cacau para alívio paliativo ou sintomático do episódio inicial ou recorrente de herpes labial, reduzindo também o risco de infecções secundárias devido lesões com fissuras (**nível IV de evidência/grau de recomendação C**)^(4,5,9,20,23-25).

Na fase aguda do herpes labial é recomendado evitar alimentos quentes, salgados, doces e ácidos (**nível IV de evidência/grau de recomendação C**)^(4,18,19,31,50). Algumas mudanças na dieta relatadas para prevenir recorrências do herpes labial incluem diminuição da ingestão de alimentos ricos em arginina, por exemplo nozes, chocolate e sementes, e o aumento da ingestão de alimentos ricos em lisina, tais como carnes, peixes e leguminosas^(18,50). Com base em estudos de *in vitro*, as proteínas ricas em arginina são necessárias para a reprodução do HSV, enquanto a lisina inibe competitivamente sua síntese^(19,51). A lisina é um aminoácido essencial para o crescimento, cicatrização de feridas, função endotelial e produção de óxido nítrico⁽⁵¹⁾. A suplementação com L-lisina é ineficaz para profilaxia ou tratamento de lesões do herpes labial com doses inferiores a 1 g/d sem dietas com baixa arginina. Enquanto que doses superiores a 3 g/d parecem melhorar a experiência subjetiva da doença pelos pacientes^(19,50,51). São necessários estudos controlados randomizados e de duração mais longa com doses diárias de lisina superiores a 1,2 g/d para testar definitivamente sua eficácia e segurança na profilaxia do herpes labial em seres humanos⁽⁵¹⁾. Na ausência de tais evidências, os profissionais de saúde podem analisar os riscos e benefícios e aconselhar os pacientes que existe um papel teórico da suplementação de lisina na prevenção de feridas nos casos de herpes labial, mas as evidências científicas são insuficientes para comprovar isso^(19,50).

Os preservativos não são totalmente eficazes na prevenção contra toda forma de transmissão sexual e disseminação do HSV-1 para mucosa genital^(2,19,52). No entanto, os estudos sobre o HSV-2 indicam que o uso adequado de preservativo pode prevenir até metade dos casos sexualmente transmissíveis de herpes⁽⁵²⁾.

Não há evidências científicas que comprovem a redução do tempo de resolução da dor ou de cicatrização em pessoas com herpes labial que sugam gelo ou picolé, apesar da prática ser comum entre os pacientes^(4,6,18,19).

Os estudos que avaliam a associação das intervenções psicológicas e a redução de taxas de recorrência sintomática do herpes labial causadas pelo estresse ou sofrimento secundário ao herpes mostram resultados inconsistentes de eficácia^(53,54). Há necessidade

de mais pesquisas com desfechos precisos das intervenções psicológicas que examinem a diminuição do sofrimento psicossocial e estresse relacionada à reativação sintomática do HSV⁽⁵⁴⁾.

As tabelas 6 e 7 resumem as principais condutas usuais baseadas em medidas não farmacológicas com evidências para manejo do herpes labial.

Tabela 6. Condutas não farmacológicas usuais mais recomendadas e com maior evidência durante episódio inicial ou recorrente de herpes labial.

Conduta	Embasamento/Justificativa
Uso de protetor solar profilático (I/A) ^(4,18,19)	Uso de protetor solar profilático diminui recorrências em indivíduos com histórico de reativação da infecção pelo HSV induzida pela luz UV ^(4,18,19,23) . Um estudo mostrou que o uso de protetor solar em comparação com o placebo é mais eficaz em diminuir a proporção de indivíduos com herpes labial recorrente em 6 dias ^(4,18,19) . Dois outros ensaios clínicos randomizados descobriram que quando o filtro solar foi aplicado antes da exposição à luz UV, nenhuma lesão do herpes labial se desenvolveu ^(19,23) .
Aplicação de laser de baixa potência (LBP) (II/B) ^(4,18,19)	A terapia com luz infravermelha reduz a frequência, o tempo de cicatrização e resolução da dor de lesões na região orolabial ^(19,48,49) . Há eficácia da LBP na resolução da dor usando a escala de analógica visual em comparação com o aciclovir em pacientes com episódios recorrentes de herpes labial ^(4,19,48) .

Tabela 7. Condutas não farmacológicas menos recomendadas com evidência limitada ou questionável durante episódio inicial ou recorrente de herpes labial.

Conduta	Embasamento/Justificativa
----------------	----------------------------------

<p>Evitar alimentos quentes, salgados, doces e ácidos (IV/C) ^(4,18,19,31,50)</p>	<p>A ingestão de grandes quantidades de carboidratos refinados prejudica certos parâmetros da função imunológica^(31,50). No entanto, a relação entre ingestão de carboidratos refinados e suscetibilidade ao HSV não está bem estabelecida, muitos pacientes observaram que lesões herpéticas se repetem quando comem muitos doces⁽⁵⁰⁾. Em alguns casos, a ingestão de até pequenas quantidades de açúcar refinado parecem desencadear uma exacerbação do herpes labial⁽⁵⁰⁾. A restrição da ingestão de carboidratos refinados deve, portanto, ser considerada caso a caso^(4,31,50).</p>
<p>Aplicação de bálsamos labiais com vaselina e manteiga de cacau (IV/C) ^(4,5,9,20,23–25)</p>	<p>A vaselina e manteiga de cacau podem proporcionar alívio paliativo ou sintomático do episódio inicial ou recorrente de herpes labial, tornando ainda as lesões bucais com fissuras menos suscetíveis a infecções secundárias^(5,23–25).</p>

Recomendações farmacológicas

No geral, o tratamento farmacológico da infecção pelo vírus herpes simplex (HSV) está centrado no tratamento antiviral específico^(5,20,55,56). Os antivirais nucleosídeos (*aciclovir*, famciclovir, valaciclovir e penciclovir) são análogos de purina acíclicos sintéticos (ou análogos de guanina) substratos altamente específicos para a timidina quinase viral e inibidores da polimerase do ácido desoxirribonucleico (DNA) eficazes contra o HSV-1 e HSV-2^(2,5,56,57). Vale ressaltar que esses medicamentos não são MIP (Medicamento Isento de Prescrição) e não podem ser prescritos pelo farmacêutico, a não ser que ele preencha todos os critérios da Resolução n. 586/2013 do CFF.

O *aciclovir* tem uma meia-vida curta e são necessárias várias doses para manter níveis séricos terapêuticos do fármaco^(5,55–57). O famciclovir e o valaciclovir têm maior biodisponibilidade que o *aciclovir* e são mais convenientes em termos de comodidade posológica para os paciente^(55,56,58). O valaciclovir é um pró-fármaco do *aciclovir* sendo

rapidamente convertido no fármaco ativo pelo metabolismo intestinal e hepático^(5,55). O valaciclovir é melhor absorvido que o *aciclovir*, no entanto, possui maior custo agregado^(2,5,9,23,24,26). O famciclovir é a forma oral do penciclovir, disponível apenas em preparações tópicas^(5,56,57).

A terapia antiviral no herpes labial pode ser dividida em duas categorias: supressiva e episódica^(2,4,5,20). A terapia supressiva diária visa diminuir o número de surtos (redução de 70% a 80%) e/ou reduzir o risco de transmissão e complicações do herpes (redução de 48%) em indivíduos com recidivas frequentes e/ou particularmente sintomáticos^(2,5,20,23). Enquanto que a terapia episódica diminui a duração do surto (redução de 40% a 50%)^(2,20,23,55). A terapia adjuvante com analgésicos e antipiréticos pode ser associada a terapia antiviral para alívio sintomático da dor e da febre^(2,5,9,20,23–25).

- **Condutas iniciais**

Os antivirais orais são opções primárias do tratamento^(2,4,9,20,23,24,30,55,56). Diferentemente dos medicamentos tópicos, os medicamentos sistêmicos permitem maior biodisponibilidade, dosagem menos frequente e melhor adesão^(55,56). As limitações da administração sistêmica do tratamento incluem maior risco de toxicidade e surgimento de cepas de HSV resistentes^(2,5,55,56). Os antivirais tópicos estão reservados como opções secundárias no tratamento^(2,4,20,23,24,56). A combinação de tratamento oral e tópico não traz benefícios adicionais em relação apenas ao tratamento oral^(20,55,56).

O tratamento do primeiro episódio do herpes labial é o mais crítico^(2,4,5,20,23,55). Os antivirais nucleosídeos quando administrados por via oral estão associados ao tempo reduzido de cicatrização e tempo de resolução da dor, se a terapia for iniciada durante o estágio prodrômico em paciente com herpes labial recorrente (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(4,5,11,23,28). Devido ao rápido desenvolvimento das vesículas, quando ocorrem os sintomas prodrômicos, e o rápido declínio no ciclo viral durante a reativação (<48 horas), o tratamento deve ser iniciado rapidamente para ser eficaz^(4,5,55). Em geral, os ensaios clínicos controlados por placebo demonstraram que a terapia com os antivirais nucleosídeos por via oral reduz a duração do curso do herpes labial em até 4 dias, acelera a cicatrização de lesões e proporciona alívio da dor e da dificuldade de comer e beber em pessoas com um primeiro episódio do herpes labial^(20,55,56,59). Não há estudos comparativos que demonstram benefícios da terapia episódica durante a manifestação da doença por mais de 5 dias^(20,55,56).

As opções primárias de medicamentos antivirais para terapia do primeiro episódio do herpes labial em imunocompetente, incluem^(2,5,23,24,26,55):

- **Aciclovir** 400 mg por via oral três vezes ao dia por 5 dias OU;
- Valaciclovir 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias OU;
- Famciclovir 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias.

As opções primárias de medicamentos antivirais para terapia do episódio recorrente (em curso) do herpes labial em imunocompetente, incluem^(2,5,20,23,24,26,55):

- **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
- Famciclovir 1500 mg por via oral uma vez ao dia por 1 dia.

O **aciclovir** por via oral pode reduzir a duração dos sintomas relacionados ao herpes em cerca de 4 dias se for iniciado assim que os primeiros sintomas prodrômicos aparecerem (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(4,5,11,26,28). Se o **aciclovir** por via oral for iniciado após o início dos sintomas prodrômicos, ele poderá não reduzir a duração da dor ou diminuir o tempo de cicatrização^(4,20,56). Em um estudo, 174 indivíduos imunocompetentes foram aleatoriamente designados para administrar o **aciclovir** por via oral (400 mg cinco vezes ao dia por cinco dias) versus placebo dentro de uma hora após o início dos sintomas prodrômicos^(5,55,56). O grupo **aciclovir** teve uma frequência reduzida de lesões positivas para a cultura do HSV (25% versus 48%) e menor duração dos sintomas em comparação com o placebo (8,1 dias para **aciclovir** versus 12,5 dias para placebo)^(5,55,56). Outro estudo mostrou que o **aciclovir** por via oral (400 mg duas vezes por dia) resultou em uma redução do número médio de recorrências por período de tratamento de quatro meses de 1,80 episódios por paciente durante o tratamento com placebo e 0,85 episódios por paciente durante o tratamento com **aciclovir**^(18,59).

O valaciclovir 500 mg duas vezes ao dia pode reduzir a duração do episódio em pacientes com ≥ 3 episódios de herpes labial por ano (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(4,5,11,24,26). O valaciclovir por via oral (500 mg por dia) por 16 semanas foi comparado com placebo na terapia supressiva em pacientes com histórico de quatro ou mais lesões labiais recorrentes no ano anterior^(20,31,55,56,59). O grupo valaciclovir não apresentou recidiva durante todo o período do estudo, comparado com 38% no grupo placebo^(56,59). Os pacientes que receberam valaciclovir apresentaram maior probabilidade

de permanecerem livres de recorrências durante o período de um mês do que aqueles que receberam placebo (60 versus 38%)^(56,59).

O famciclovir por via oral 1.500 mg em 1 ou 2 doses pode reduzir o tempo de cicatrização e tempo de resolução da dor em pacientes com herpes labial recorrente em cerca de 2 dias (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(4,5,11,24,26). O famciclovir mostrou tempos de cicatrização diminuídos, sem diferença significativa entre os grupos de tratamento com famciclovir em dose única ou dividida^(20,31,55,56,59). Em um estudo randomizado, duplo-cego, 701 pacientes com herpes labial recorrente foram aleatoriamente designados para placebo ou famciclovir (como uma dose única de 1500 mg ou 750 mg duas vezes ao dia por um único dia)^(56,59). O tempo para cicatrização das lesões foi significativamente menor nos dois grupos de tratamento (4,4 e 4,0 dias) em comparação com o placebo (6,2 dias)^(56,59). Não há evidências conclusivas de que o famciclovir seja eficaz na redução do número de lesões em adultos com histórico de herpes labial recorrente ou que uma dose mais alta seja mais eficaz que uma dose menor^(20,55,59).

A terapia supressiva diminui o número de recorrências do herpes labial entre pacientes com recorrências frequentes do HSV (mais de 6 episódios/ano)^(2,4,5,11,20,24,26,59). Não existe evidência comprovada que os antivirais tópicos são efetivos como profilaxia contra episódios recorrentes de herpes labial^(20,31,59). É recomendada a terapia supressiva com antivirais orais para pacientes com herpes labial recorrente e complicações graves (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(4,5,18,20). Para pacientes com múltiplas lesões dolorosas ou desfigurantes que não possuem um pródromo identificável, recomenda-se terapia supressiva em vez de nenhuma terapia antiviral (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(4,5,18,20). O *aciclovir* ou valaciclovir por via oral são eficazes na prevenção secundária do herpes labial reduzindo o número de recorrências (**nível II de evidência / grau de recomendação B**)^(4,5,18,20,60,61). O valaciclovir parece ser mais eficaz que o *aciclovir* na terapia supressiva, especialmente na redução do tempo de cicatrização das lesões e na redução da frequência do herpes labial recorrente^(56,59,60).

As opções primárias de medicamentos antivirais para terapia supressiva do herpes labial em imunocompetente, incluem^(2,4,5,11,20,24,26,56,59):

- *Aciclovir* 400 mg por via oral duas vezes ao dia por até 12 meses
- Valaciclovir 500-1000 mg por via oral uma vez ao dia por até 12 meses

Na infecção por HSV quando ocorrem efeitos constitucionais moderados e graves, como febre e dor, pode ser usado tratamento sintomático, incluindo antipiréticos e analgésicos (**nível IV de evidência, grau de recomendação C**)^(4,5,23,31).

As opções primárias para terapia adjuvante no herpes labial, incluem^(2,23,31,32):

- **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.

Os analgésicos e antipiréticos, como o **paracetamol** (acetaminofeno) e o **ibuprofeno**, podem reduzir as dores bucais e a febre associada ao herpes labial^(2,9,32,57). Esses medicamentos são MIP (Medicamento Isento de Prescrição) e podem ser prescritos pelo farmacêutico. Para a analgesia de adultos, o **paracetamol** e o **ibuprofeno** demonstraram a mesma efetividade e segurança no tratamento agudo (3 dias) de dor bucal^(4,5,23,31). Uma meta-análise mostrou que **paracetamol** apresenta significativo efeito poupador de morfina, reduzindo em 20% as doses necessárias deste agente^(2,9,32,57). Em crianças, o **ibuprofeno** tem semelhante eficácia analgésica e antitérmica^(2,57,58).

- **Conduta posteriores**

A utilização do tratamento tópico para o herpes labial não é recomendada como primeira opção^(2,31,59). A efetividade da terapia antiviral sistêmica é superior a tópica nos desfechos do tratamento do herpes labial, tais como redução do tempo de cicatrização, tempo de resolução da dor e número de recidivas⁽⁵⁹⁾. No entanto, o tratamento tópico é considerado menos tóxico, melhor absorvido pela mucosa oral e mais preferível na prática clínica do que os medicamentos sistêmicos^(2,5,56,59).

Na terapia episódica do herpes labial recorrente, o tratamento tópico, como creme ou pomada de **aciclovir** a 5%, creme de penciclovir a 1%, creme de docosanol a 10% ou combinação 5% de aciclovir mais 1% de hidrocortisona, são alternativas aos medicamentos antivirais sistêmicos^(20,59,62,63). O tratamento com essas formulações requer aplicações diárias frequentes (por exemplo, aciclovir cinco vezes ao dia ou penciclovir nove vezes ao dia)^(2,5,20). O início imediato da terapia dentro de 48 horas também é importante para obter o máximo benefício clínico^(2,5,20,27).

As opções secundárias de medicamentos antivirais para tratamento do primeiro episódio da herpes labial em imunocompetente, incluem^(2,4,5,20,56):

- **Aciclovir** tópico (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia OU
- Penciclovir tópico (1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) a cada 2 horas OU
- Docosanol tópico (10%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia, desde os primeiros sintomas.

As opções secundárias de medicamentos antivirais para tratamento de episódio recorrente em imunocompetente, incluem^(20,59,62,63):

- **Aciclovir** tópico (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia OU
- Penciclovir tópico (1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) a cada 2 hora
- Aciclovir tópico + hidrocortisona tópica (5%/1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia OU
- Docosanol tópico (10%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia, desde os primeiros sintomas

O **aciclovir** tópico (creme a 5%) reduz o tempo de cicatrização em até meio dia, (**nível II evidência/grau de recomendação C**)^(2,4,5,20,56). O **aciclovir** tópico não reduz a duração média da dor^(2,4,5,20,56). Um estudo avaliou o tratamento com creme de **aciclovir** a 5% versus um placebo em 1.285 adultos com história de herpes labial recorrente e observaram que em 686 pacientes o tempo de cicatrização das lesões foi de 4,3 dias para pacientes tratados com creme de **aciclovir** e de 4,8 dias para aqueles tratados com placebo^(4,20,56). Em 699 pacientes que iniciaram o tratamento tardiamente após o sintomas, o tempo de cicatrização das lesões foi 4,6 vs. 5,2 dias e o achado encontrado é que a eficácia é diferente quando o tratamento é iniciado "precocemente" (estágio da lesão do pródromo ou eritema) ou "tardio" (estágio de pápula ou vesícula)^(2,20,56,58).

As pesquisas sugerem que o uso de um corticosteroide leve, como a hidrocortisona, em combinação com o **aciclovir**, altera o curso clínico do herpes labial em uma proporção considerável dos pacientes^(20,56,62,64,65). A hidrocortisona é o principal glicocorticoide secretado pelo córtex adrenal e é utilizada topicamente por seus efeitos anti-inflamatórios que suprimem as manifestações clínicas da doença em uma ampla gama de desordens nas quais a inflamação é uma característica proeminentes^(56,62,65). A combinação de 5% de

aciclovir mais 1% de hidrocortisona impede a progressão das lesões ulcerativas e diminui o tempo de cicatrização em adultos durante as recorrências do herpes labial (**nível II de evidência/grau de recomendação C**)^(2,4,5,20,56,62). Um estudo mostrou uma redução das lesões ulcerativas em 58% dos paciente com a combinação de *aciclovir* mais hidrocortisona e 65% somente com aciclovir^(2,4,5,20,56,62). Além disso, o creme com *aciclovir* e hidrocortisona mostrou uma redução significativa de 1,49 dias no tempo de cicatrização e duração da dor em 1 dia^(62,64,65). Diversos países, como EUA, Alemanha e Holanda, aprovaram o registro de formulações de antivirais associados aos corticosteroides tópicos para o tratamento do herpes labial, todavia, ainda não houve aprovação de registros em outros países em outros países, como o Brasil e o Reino Unido^(20,56,62,64,65). Naturalmente, isso abre caminho para novos estudos no futuro para compreender e avaliar o papel da terapia tópica combinada com corticosteroides e agente antiviral no tratamento do herpes labial^(20,56,62,64,65).

O creme penciclovir a 1% pode reduzir a duração das lesões recorrentes de herpes labial e a duração média da dor (**nível II de evidência/grau de recomendação C**) com base em um estudo com 3.057 pacientes imunocompetentes com histórico de ≥ 3 episódios recorrentes de herpes labial^(4,5,20,56). Comparando penciclovir vs placebo, o tempo de cicatrização das lesões clássicas foi 5 dias vs. 6 dias na avaliação do investigador e o tempo de resolução da dor em 3,5 dias vs. 4,2 dias na avaliação do paciente^(4,5,20,54). Os benefícios do penciclovir foram alcançados quando o tratamento foi iniciado nos dois estágios iniciais (pródromo e eritema) e tardio (vesícula ou úlcera)^(4,5,20).

O docosanol é um álcool alifático saturado de 22 carbonos que atua inibindo a fusão do HSV com a membrana celular humana, bloqueando assim a entrada e subsequente replicação viral^(4,20,63). O docosanol pode reduzir o tempo de cicatrização e resolução da dor de lesões recorrentes de herpes labial em cerca de 18 horas (**nível II de evidência/grau de recomendação C**) com base em ensaio clínico com 737 adultos com história de herpes labial recorrente^(4,5,20,31,63). O creme docosanol (Abreva) está aprovado nos Estados Unidos para o tratamento do herpes labial como medicamento isento de prescrição^(4,5,23,59). Contudo, no Brasil o creme docosanol não está registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁽⁵⁹⁾.

As opções secundárias de medicamentos na terapia adjuvante do herpes labial, incluem^(2,9,20,31,66,67).

- **Lidocaína tópica** (pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário OU
- Óxido de zinco 0,3% com glicina aplicada a cada 2 horas quando necessário.

A **lidocaína tópica** pode ser usada para controlar a dor, especialmente se associada a primo-infecção herpética (**nível IV de evidência/grau de recomendação C**)^(5,9,67). O alívio da dor e coceira a curto prazo pode ser alcançado através de preparações tópicas de lidocaína 5% ou outros anestésicos tópicos, como prilocaína, benzocaína ou tetracaína^(2,20,66,67). Um estudo clínico duplo-cego controlado por placebo em pacientes com herpes labial mostrou uma redução de 50% da dor e erupções cutâneas resultantes da infecção por HSV em pacientes que realizaram aplicação tópica da pomada de lidocaína 5%^(2,67).

O creme de óxido de zinco/glicina reduz a duração das lesões e a gravidade dos sintomas em pacientes com herpes labial (**nível II de evidência/ grau de recomendação B**) com base em um pequeno estudo randomizado, em 59 pacientes adultos com infecções por herpes dentro de 24 horas da recorrência^(4,5,20,66). Em 46 pacientes (78%) o creme de óxido de zinco/glicina reduziu a duração média das lesões em 5 dias vs. 6,5 dias em comparação com placebo^(4,5,20). Não há evidência sobre a efetividade da aplicação tópica de sulfato de zinco para secar vesículas do herpes labial^(50,68).

As evidências são limitadas sobre a fitoterapia empregada no manejo e tratamento do herpes labial^(50,66). A própolis pode reduzir os sintomas e o eritema da lesão do herpes labial em torno de dois dias após aplicação^(50,66,69). Um estudo concluiu que o extrato labial de própolis 0,5% foi mais efetivo que o creme de aciclovir 5% no tratamento de lesões no estágio vesicular do herpes labial⁽⁷⁰⁾. O extrato da planta amazônica *Uncaria tomentosa*, conhecida popularmente como Unha-de-Gato, recentemente lançada no mercado brasileiro como novo fitoterápico (ImunoMax), contém glicosídeos do ácido quinóico capazes de reduzir a inflamação e diminuir as lesões decorrentes da infecção do HSV^(68,71). Os produtos naturais que contêm cânfora (< 3%) e mentol (< 1%) atuam como analgésicos e podem aliviar a dor e a coceira^(50,66). Os produtos naturais como bioflavonóides ou acidophilus não demonstraram eficácia em ensaios clínicos controlados^(50,66,68). Mais estudos devem ser realizados para solidificar a eficácia dos produtos naturais quando comparados com placebo e medicamentos antivirais sistêmicos no tratamento do herpes labial^(50,66).

Ademais, alguns tratamentos sintomáticos populares, como bochechos com solução de bicarbonato de sódio, podem ajudar a diminuir a dor e desconforto das lesões do herpes labial^(5,23). O uso de antissépticos em combinação com a administração sistêmica de medicamentos antivirais contribuem para acelerar a secagem de lesões e diminuir o risco de infecção bacteriana secundária em crianças e adultos^(2,9,23,31). Ainda, como alternativa terapêutica pode ser utilizado tratamento com azul de metileno tópico e vitamina C^(23,50,68). Apesar de não haver evidências que suportem tais recomendações farmacológicas^(50,68).

A fim de nortear a seleção das opções farmacológicas, na Tabela 8 são apresentados os medicamentos em monoterapia e em combinação de dose fixa contendo princípios ativos utilizados para tratar os sinais e sintomas explanados neste guia, bem como apresentações, orientações ao paciente, informações quanto a posologia, situações especiais e contraindicações.

Tabela 8. Tratamento Farmacológico do Herpes Labial

Fármacos	Formas farmacêuticas	NE/GR	Uso/Posologia Adultos e Crianças (>12 anos)	Precauções, Contraindicações e Situações Especiais
<i>Aciclovir</i>	Comprimido Cremes Pomadas	II/A, B II/C	V.O: 400 mg por via oral três vezes ao dia por 5 dias OU 200 mg por via oral cinco vezes ao dia por 5 dias OU 400 mg por via oral duas vezes ao dia por até 12 meses V.T:(5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia	Agente preferido na gravidez. Categoria de risco na gravidez: B. Usar com cautela nos casos de: idosos, insuficiência renal (requer ajuste de dose) e outros agentes nefrotóxicos (evitar o uso concomitante).

Valaciclovir	Comprimido	II/A	V.O: 1000 mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias OU 2000 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 dia OU 500-1000 mg por via oral uma vez ao dia por até 12 meses	Usar com cautela nos casos de: idosos, insuficiência renal (requer ajuste de dose) e outros agentes nefrotóxicos (evitar o uso concomitante)
Famciclovir	Comprimido	II/A	V.O: 500mg por via oral duas vezes ao dia por 5 dias OU 1500 mg por via oral uma vez ao dia por 1 dia	Usar com cautela nos casos de: idosos, insuficiência renal (requer ajuste de dose) e outros agentes nefrotóxicos (evitar o uso concomitante)
Aciclovir + Hidrocortisona	Creme	II/C	V.T: (5%+1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia	Destinado apenas ao uso cutâneo; evite o contato com o interior do nariz ou boca, olhos ou órgãos genitais. Pode ocorrer sensibilização e irritação dérmica por contato.
Penciclovir	Creμες	II/C	V.O: (1%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) a cada 2 horas	Destinado apenas ao uso cutâneo; evite o contato com o

				interior do nariz ou boca, olhos ou órgãos genitais. Pode ocorrer sensibilização e irritação dérmica por contato.
Docosanol	Creμες	II/C	V.T:(10%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) cinco vezes ao dia, desde os primeiros sintomas	Destinado apenas ao uso cutâneo; evite o contato com o interior do nariz ou boca, olhos ou órgãos genitais. Pode ocorrer sensibilização e irritação dérmica por contato.
<i>Paracetamol</i>	Comprimido	IV/C	V.O:500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia	Categoria de risco na gravidez: B. Usar com cautela em pacientes com história de alcoolismo (aumento do risco de insuficiência hepática).
<i>Ibuprofeno</i>	Comprimido	IV/C	V.O: 400-600 mg por via oral a cada 4-6 horas quando	Categoria de risco na gravidez: B (primeiro e segundo

			necessário, máximo de 2400 mg/dia	trimestre) e D (terceiro trimestre). Usar com cautela nos casos de história de ulceração, perfuração ou sangramento gastrointestinal, doença cardíaca, insuficiência renal e hepática. Evitar o uso prolongado devido ao aumento do risco de efeitos gastrointestinais, dano renal e sangramento.
<i>Lidocaína</i>	Pomada	IV/C	V.T :(pomada a 5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas a três vezes ao dia quando necessário	Contraindicada em pacientes com história de alergia aos anestésicos locais do tipo amida. Pode ocorrer sensibilização e irritação dérmica por contato.
Óxido de zinco 0,3% com glicina	Pomada	II/C	V.T: (pomada 0,3%) a cada 2 horas quando necessário	Pode ocorrer sensibilização e irritação dérmica por contato.
Orientações ao Paciente				

Instruir o paciente iniciar o tratamento tópico ou sistêmico nos primeiros sinais ou sintomas dentro de uma hora após o pródrômo ou aparecimento da primeira lesão^(6,23). No entanto, se o paciente apresentar após esse período desenvolvimento contínuo de novas lesões e/ou dor significativa, a terapia antiviral ainda pode ser oferecida^(2,5). Não interromper o uso dos medicamentos pelo tempo indicado, mesmo após regressão das lesões^(4-6,23).

No caso da utilização de medicamentos antivirais na forma farmacêutica de comprimidos, o farmacêutico pode fornecer as orientações ao paciente, tais como^(4-6,23):

- Administrar os antivirais via oral com ou sem alimentos;
- Engolir todo comprimido. Não mastigar, quebrar, triturar ou esmagar na lesão;
- Seguir avaliação renal e hepática periódica durante terapia antiviral supressiva. Aumentar a ingestão de líquidos, pois há risco de precipitação dos fármacos (aciclovir, valaciclovir e famciclovir) nos túbulos renais.

No caso da utilização de medicamentos antivirais nas formas farmacêuticas de cremes ou pomadas, o farmacêutico pode fornecer orientações ao paciente, tais como^(4-6,23):

- Não usar o medicamento tópico por via oral;
- Lavar as mãos antes e depois do uso tópico do medicamento;
- Limpar e secar a região afetada antes de aplicar topicamente o medicamento. Uma fina camada deve ser aplicada na pele afetada de forma suave. Aplicar o suficiente para cobrir adequadamente todas as lesões nos lábios e na pele ao redor. O tamanho da dose por aplicação pode se aproximar a uma fita de 1 cm;
- Usar o medicamento apenas na sua pele. Evitar colocar na pele saudável. Manter fora de outras partes do rosto, tais como nariz e olhos (pode ocasionar queimaduras).

○ **Casos especiais**

Os antivirais nucleosídeos podem acumular nos rins e aumentar o risco de nefrotoxicidade^(2,4,5,55,56). Deve haver cautela na administração em idosos e pacientes com doença renal pré-existente, além de evitar o uso concomitante de outros agentes nefrotóxicos^(2,4,56). O aumento da ingestão hídrica ou manutenção pelo paciente pode ser recomendado durante a terapia antiviral^(2,9,28,31). Pode ser necessário realizar um ajuste de dose do aciclovir, valaciclovir e famciclovir em pacientes com insuficiência renal com base na depuração de creatinina (ClCr)(Tabela 9)^(2,9,28,31).

Tabela 9. Ajuste do esquema de dosagem antivirais utilizados no tratamento do herpes labial em pacientes com insuficiência renal.

DOSE AJUSTADA DE ANTIVIRAIS NA PRESENÇA DE INSUFICIÊNCIA RENAL COM BASE NA DEPURAÇÃO DE CREATININA (Cl_{Cr}) ^{*#}			
Antivirais (Via Oral)	Cl_{Cr} 40 a 59 <i>mL / min</i>	Cl_{Cr} 20 a 39 <i>mL / min</i>	Cl_{Cr} inferior a 20 <i>mL / min</i>
<i>Aciclovir</i> (VO)	Não há ajuste	400 mg a cada 12 horas, 2 vezes ao dia	200 mg a cada 12 horas, 2 vezes ao dia
Valaciclovir (VO)	1000 mg a cada 12 horas por 1 dia	500 mg a cada 12 horas por 1 dia	500 mg em dose única
Famciclovir (VO)	750 mg em dose única	500 mg em dose única	250 mg em dose única

*Utilizar o método de Cockcroft-Gault.

#O esquema de dosagem ajustado deve ser administrado após cada sessão de diálise; uma dose suplementar após diálise peritoneal ambulatorial não é necessária.

Fonte: Acyclovir (2020). Micromedex Drug Refence (Version 2.1) [Mobile application software] Retrieved March 25,2020, from [hhht://itunes.apple.com](https://itunes.apple.com); Vacyclovir

Hydrochloride (2020). Micromedex Drug Refence (Version 2.1) [Mobile application software] Retrieved March 25,2020, from <https://itunes.apple.com>; Fancicivoir (2020). Micromedex Drug Refence (Version 2.1) [Mobile application software] Retrieved March 25,2020, from <https://itunes.apple.com>.

Em adultos e crianças com gengivoestomatite ou faringite devido à primo-infecção herpética, a terapia episódica com antiviral oral é recomendada em vez de nenhuma terapia antiviral (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(2,4,72). O *aciclovir* reduz lesões bucais e dificuldades para comer e beber em crianças com gengivoestomatite herpética em comparação com placebo, o grupo de tratamento com *aciclovir* teve resolução anterior dos seguintes sinais e sintomas: febre (um versus três dias); dificuldades alimentares (quatro versus sete dias); e dificuldade em beber (três versus seis dias)^(31,73). Além disso, na GEH as crianças devem ser tratadas sintomaticamente com analgésicos orais e anestésicos tópicos para melhora clínica das úlceras dolorosas, para que possam se manter bem hidratadas^(2,4,31,72). A lidocaína tópica a 2% pode diminuir a dor em até 15 minutos, mas não aumenta a ingestão de líquidos por mais uma hora em crianças com lesões infecciosas dolorosas na boca e baixa ingestão de líquidos (**nível II de evidência/grau de recomendação B**) com base em estudo randomizado em 101 crianças entre 6 a 8 anos em uso de lidocaína tópica a 2% em comparação com placebo^(2,4,67,72).

Pode ocorrer resistência ao *aciclovir* em pacientes imunocompetentes com infecções recorrentes por HSV que interrompem a terapia supressiva^(2,5,7,74). As opções de tratamento incluem cidofovir e foscarnet, mas ambas são muito nefrotóxicas (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(2,4,20). Assim, embora preocupante, é improvável que ocorra desenvolvimento de resistência ao *aciclovir* quando utilizado episodicamente em pacientes imunocompetentes^(2,5,7,70). As infecções por HSV resistentes ao *aciclovir* são mais frequentemente observadas em pacientes imunocomprometidos (por exemplo, pacientes com infecção pelo HIV)^(2,7,70).

Em pacientes imunocomprometidos a eficácia do *aciclovir* ou valaciclovir no tratamento ou prevenção de infecções por HSV está bem estabelecida^(18,56,59). Não há eficácia do penciclovir em adultos ou crianças imunocomprometidos⁽²⁰⁾. A terapia supressiva oferece um benefício especial para pacientes imunocomprometidos com surtos graves e prolongados (**nível II de evidência/grau de recomendação B**)^(2,4,20).

Evolução, Avaliação e Acompanhamento

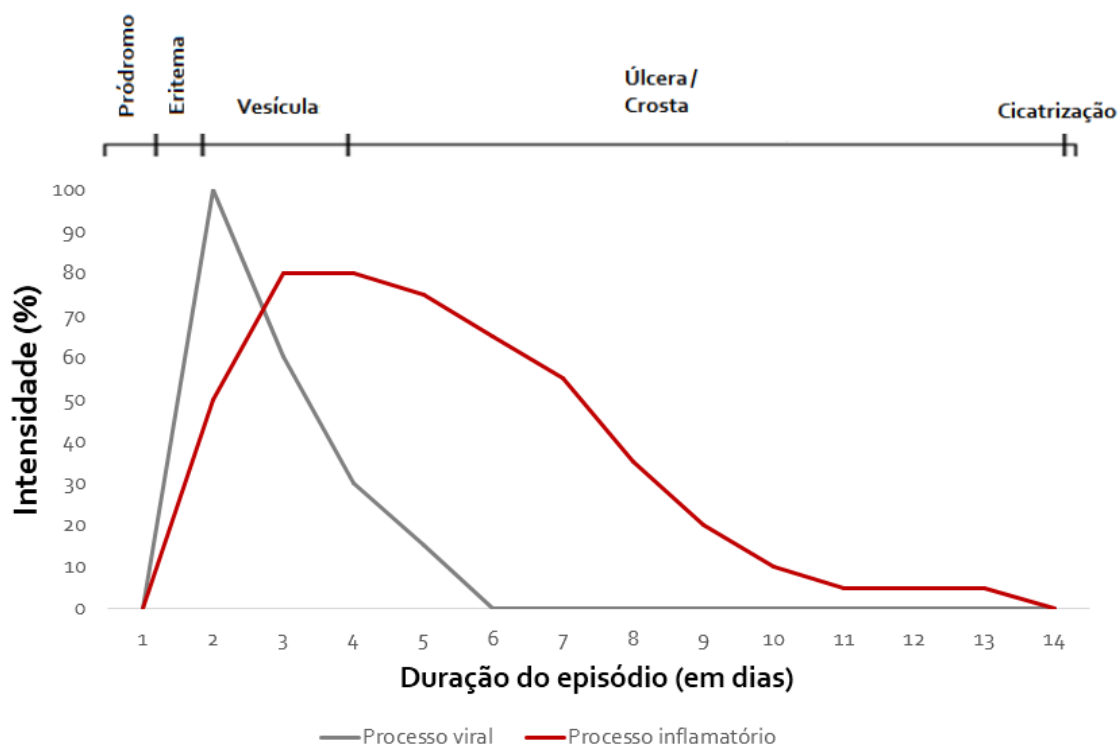
O herpes labial é uma infecção viral crônica, com uma evolução altamente variável^(1,2,4,31,74). A infecção tem um curso clínico que depende da idade, do estado imunológico do hospedeiro e do local anatômico envolvido^(1,8,12,26). Em hospedeiros imunocompetentes, as manifestações clínicas são leves, autolimitadas e podem durar até 14 dias^(1,5,8,12,26). Nos hospedeiros imunocomprometidos, a condição pode ser prolongada podendo durar até mais de 30 dias e causar complicações graves^(1,2,4,8,12,26).

A progressão da manifestação clínica do herpes labial inicia-se após o pródromo com desenvolvimento rápido de um grupo de pápulas eritematosas que seguem para forma de vesículas com posterior avanço para os estágios de ulceração/crosta e, finalmente, cicatrização (Figura 11)^(1,4,7,31,74). Os títulos virais atingem o pico nas primeiras 24 horas após a formação da lesão (a maioria está no estágio vesicular), momento em que a maioria das lesões está no estágio da vesícula e depois diminuem progressivamente na forma de úlcera/crosta^(1,4,7,8,26). A melhora clínica das lesões bucais normalmente começa em 3 a 4 dias após decaimento do processo viral^(1,8,12,26). A reepitelização das feridas na região orolabial pode levar de 7 a 8 dias após redução do processo inflamatório^(1,2,4,31,74). A cicatrização completa das lesões ocorre entre 1 a 2 semanas^(1,4,7,31,74).

A primo-infecção herpética se manifesta entre 2 a 20 dias após exposição com o vírus e os sinais e sintomas sistêmicos comuns podem durar cerca de 12 dias^(1,5,8,12,23,28). Geralmente, os casos graves de febre persistem por 2 a 8 dias, até a reepitelização das úlceras^(1,2,12,28).

As recorrências do herpes labial podem durar de 3 a 7 dias e ocorrer várias vezes por ano ou uma ou duas vezes na vida^(2,4,33,74). Na maioria dos pacientes, menos de duas recorrências se manifestam a cada ano, mas alguns experimentam episódio recorrentes de herpes labial mensalmente^(23,28).

Figura 11. Progressão da manifestação clínica de herpes labial em hospedeiros imunocompetentes.



Fonte: Adaptada pelo autor com base nas evidências científicas relatadas em estudos prévios^(1,4,31,74).

O tratamento e manejo do herpes labial é uma situação comumente demandada em estabelecimentos farmacêuticos^(23,62,75,76). O auto diagnóstico do paciente incorreto, a doença concomitante e os medicamentos em uso são aspectos importantes que devem ser abordadas quando um farmacêutico aconselha os pacientes com herpes labial que procuram a farmácia^(1,5,23,26,72,73). O farmacêutico pode alertar o paciente que o número de episódios recorrentes de herpes labial pode diminuir com a prevenção e tratamento adequado ao longo da vida^(18,19,76). É recomendado que o paciente retorne em uma semana a farmácia para que o farmacêutico reavalie a condição pela contagem total de lesões, redução da febre e alívio da dor após início do tratamento com intuito de identificar melhora parcial, completa ou piora do quadro clínico^(1,4,23,31,74).

A melhora clínica das lesões e a redução de sinais e sintomas da infecção pelo HSV são indicativas de efetividade do tratamento do herpes labial^(20,31,55). É importante considerar se novas lesões ainda apareceram após uma semana de tratamento, ou se sintomas sistêmicos ainda estiveram presentes ou se ocorreram complicações^(2,5,23,26,31). Em alguns pacientes as lesões podem ser bloqueadas e não progredirem para o estágio da vesícula, indicando melhora completa após o tratamento em 1 semana^(7,23,25,28,56,71).

Outros pacientes podem apresentar melhora parcial ou piora indicando falha terapêutica ou não adesão ao tratamento^(2,4,23,25,71). As lesões bucais que não cicatrizam podem ser bacterianas ou fúngicas, especialmente quando não cicatrizam em 2 semanas^(23,28,71).

Anualmente, a necessidade de terapia antiviral episódica versus supressiva deve ser abordada, pois as recorrências geralmente se tornam menos frequentes e graves com o tempo^(5,7,25,28,38). O farmacêutico pode instruir o paciente que a terapia antiviral não necessariamente interrompe o desenvolvimento de futuras lesões^(1,5,23,26,72,73). O efeito supressor pode ser observado ao longo do tratamento^(2,5,23,60). Além disso, durante a terapia supressiva é indicada a avaliação periódica da função renal e hepática em pacientes idosos, com infecção pelo HIV e/ou com doença renal ou hepática pré-existente^(2,4,74). Os dados de segurança e resistência do paciente para terapia supressiva a longo prazo com aciclovir devem seguir vigilância contínua^(2,7,70,72,73).

A terapia antiviral episódica, supressiva e/ou adjuvante para o tratamento do herpes labial deve ser revisada em relação a necessidade, efetividade e segurança para cada paciente com base na prática de Saúde baseada em Evidências (SBE)^(2,5,20,23,26,72,73). A tabela 10 apresenta uma síntese dos resultados encontrados nos estudos selecionados sobre a revisão da farmacoterapia do herpes labial.

- Necessidade

O farmacêutico pode investigar junto com o médico e o paciente a necessidade da terapia antiviral avaliando a frequência das recorrências, a preferência do paciente, a probabilidade de adesão, o custo, a gravidade dos sintomas e competência imunológica do paciente^(2,5,20,23,26,72,73). Se houver necessidade, os pacientes devem iniciar a terapia antiviral o mais cedo possível do curso da doença e, como resultado, o tratamento será mais efetivo^(6,31,56,59).

- Efetividade

A terapia antiviral é efetiva em pacientes com infecção primária e episódios recorrentes causados pelo HSV^(2,4,5,55,56). Destarte, os manejos mais efetivos envolvem terapias sistêmicas ao invés de tópicos, de acordo com os estudos^(23,54,57,73). A terapia antiviral pode ser associada ou não a corticosteroides tópicos, anestésicos e/ou analgésicos^(2,4,5,53,54,58-62). O farmacêutico pode observar a efetividade do tratamento farmacológico nos pacientes com herpes labial pela observação da redução da febre, do

tempo de cicatrização das feridas, do decréscimo do número de recidivas e controle da dor^(73,74).

○ Segurança

O tratamento farmacológico do herpes labial é seguro e bem tolerado, causando poucos efeitos adversos nos pacientes^(2,4,5,55,56). Os análogos de aciclovir (valaciclovir, fanciclovir, penciclovir) não têm evidenciado vantagem dos novos fármacos no que diz respeito à toxicidade, pois o perfil de segurança é bem menos estabelecido em estudos de pós-comercialização^(23,54,57). Em casos de intoxicação os pacientes geralmente se dão bem com os cuidados de suporte^(2,4,5,55,56).

Tabela 10. Síntese das evidências científicas sobre a revisão da farmacoterapia do herpes labial.

REVISÃO DA FARMACOTERAPIA NO HERPES LABIAL	
NECESSIDADE	<ul style="list-style-type: none">● A terapia antiviral pode não ser recomendada com base na ocorrência esporádica de surtos ou sintomas mínimos^(4,5,20,23,26,72,73).● A terapia antiviral episódica é recomendada nos pacientes com sintomas prodrômicos ou lesões ativas do herpes labial^(5,11,20,72). A terapia episódica deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico clínico da doença ativa, especialmente durante o primeiro episódio clínico ou para tratar as recorrências^(2,4,5,20,55,75).● A terapia supressiva (profilaxia secundária) é recomendada nos pacientes que não têm pródromo, mas são imunocomprometidos e/ou apresentam múltiplas lesões bucais dolorosas com história de mais de 6 episódios recorrentes de herpes labial por ano^(5,19,56,59,60).● A terapia adjuvante, com analgésicos orais é recomendada nos pacientes que necessitam de controle da dor aguda na primo-infecção ou durante episódio recorrente^(2,9,20,23,31,32).

EFETIVIDADE

- Os antivirais nucleosídeos diminuem o tempo de cicatrização de todas as lesões clássicas e o tempo de resolução da dor advinda do herpes labial^(4,5,11,26,31).
- Os antivirais nucleosídeos são mais efetivos quando administrados entre 48 a 72 horas após o início dos sinais ou sintomas proporcionando alívio sintomático aos pacientes com lesões do herpes labial^(4,5,55).
- A terapia antiviral supressiva é efetiva ao impedir o desenvolvimento de lesões futuras^(19,20,56,59,60). O uso do aciclovir ou valaciclovir é recomendado na terapia supressiva por um período de 12 meses para reduzir recorrências do HSV^(4,5,18,20,58).
- A administração oral do aciclovir reduz a duração dos sintomas relacionados ao herpes labial (cerca de 4 dias)^(4,5,11,24,26).
- A administração tópica do aciclovir não reduz a duração da dor, mas encurta ligeiramente o tempo de cicatrização (cerca de 1 dia) em episódios recorrentes de herpes labial^(4,5,18,20,58).
- A administração tópica do penciclovir reduz a duração da dor (cerca de 0,5 dias) e diminuiu o tempo de cicatrização (aproximadamente 1 dia)^(4,5,20,56).
- A terapia antiviral combinada com corticosteroides tópicos provou ser mais efetiva na prevenção do desenvolvimento de lesões ulcerativas que placebo^(2,4,5,20,56,62).
- O creme docosanol é efetivo no tratamento tópico de herpes labial em indivíduos imunocompetentes^(4,5,20,31,63).
- A aplicação de óxido de zinco na pele é efetiva em reduzir a duração e a gravidade do herpes labial^(4,5,20,66).
- Os analgésicos orais, ibuprofeno e paracetamol, demonstraram a mesma efetividade no tratamento agudo (3 dias) de dor bucal^(4,5,11,26,31).

	<ul style="list-style-type: none"> ● Os antissépticos podem acelerar a cicatrização das lesões e diminuir o risco de infecção secundária bacteriana em crianças e adultos^(2,5,20,31,56). ● O tratamento anestésico tópico por si só também não mostra um impacto significativo na redução da dor do herpes labial^(20,67). ● Em relação a fitoterapia aplicada ao tratamento do herpes labial, as evidências da atividade anti-herpética de diversas plantas medicinais são limitadas e inconclusivas^(50,66,68,69).
<p style="text-align: center;">SEGURANÇA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Os antivirais orais podem causar efeitos adversos leves e transitórios, tais como náuseas e vômitos, diarreia, epigastria, erupções cutâneas, fadiga, prurido e dor de cabeça^(23,54,57). A dor de cabeça é mais comumente relatada no uso de aciclovir, valaciclovir e famciclovir^(23,54,57). ● Durante terapia supressiva, os antivirais orais podem causar retenção de líquidos, nefrite intersticial, síndrome nefrótica e insuficiência renal aguda^(2,4,5,55,56). ● As reações adversas mais comumente relatadas do uso dos antivirais tópicos são boca seca, irritação e formigamento^(2,4,5,55,56). Os estudos mostram que esses efeitos adversos não ocorrem com mais frequência do que o placebo^(23,54,57). ● O corticosteroide tópico mais antiviral isolado é mais bem tolerado e seguro na prevenção do desenvolvimento de lesões ulcerativas quando comparado ao tratamento com antiviral isolado ou placebo^(20,56,62,64,65). ● O creme docosanol é seguro para o tratamento tópico de herpes labial em adultos imunocompetentes, com pouco ou nenhum risco de desenvolvimento de resistência^(4,5,20,31,63). ● A fitoterapia é possivelmente segura no tratamento do herpes labial^(50,66).

	<ul style="list-style-type: none"> • O zinco é seguro para a maioria dos adultos quando aplicado na pele^(4,5,20,66). Pode causar queimação, coceira e formigamento^(4,5,20,66). • Os analgésicos orais (paracetamol e ibuprofeno) são seguros durante o tratamento da dor aguda bucal^(2,57,58). A hepatotoxicidade é altamente rara nas doses terapêuticas recomendadas do paracetamol^(2,57,58). Entre os anti-inflamatórios não-esteroides, o ibuprofeno apresenta o menor risco gastrointestinal^(2,57).
--	---

Diante das recomendações apresentadas nessa diretriz fica evidente que o farmacêutico deve se apropriar de condutas terapêuticas baseadas nas recomendações seguras e efetivas para o manejo adequado do herpes labial com a finalidade de garantir as melhores condições de assistência em saúde ao paciente.

Lista de Medicamentos Disponíveis no Brasil

Fármacos	Apresentações	NE/GR	Nomes Comerciais	Preço Médio De TTO	Inclusão Na Diretriz	MIP	Disponibilidade No SUS
Aciclovir 200 - 400 mg	Comprimidos	II/A, B	Aciclomed, Aciclor, Acivirax, Antivirax, Ezopen, Fasys, Herpesil, Hervirax, Hpmix, Uni-vir, Zelnin, Zovirax,	R\$ 22,49 - 202,03	Incluído	Não	Disponível

			Aciclovir.				
Aciclovir 50 mg (5%)	Creμες, Pomadas	II/C	Aciclomed, Aciclor, Aciclovir, Acivirax, Antivirax, Ezopen, Fasys, Herpesil, Hervirax, Hpmix, Uni-vir, Zelnin, Ziclovir, Zovirax, Aciclovir.	R\$ 4,69 - 40,66	Incluído	Não	Disponível
Valaciclovir 500 - 100 mg	Comprimidos	II/B	Herpstal, Valatrat , Valtrex, Valaciclovir .	R\$ 100,71 - 626,27	Incluído	Não	Indisponível
Famciclovir 125 - 250 mg	Comprimidos	II/B	Fanclomax, Penvir, Famciclovir ,	R\$ 80,53 - 451,75	Incluído	Não	Indisponível
Penciclovir 10 mg (1%)	Creμες	II/B	Penvir Lábia	R\$ 26,00 - 32,00	Incluído	Não	Indisponível

Ibuprofeno 400 - 600 mg	Comprimidos	IV/C	Advil, Alivium, Algy- flanderil, Atrofem,Do raliv, Ibuflex, Ibupril, Ibuprofeno, Ibupromed, Ibuprotrat, Ibux, Iquego- ibuprofeno, Motrin, Vantil, Zediv.	R\$ 2,18 - 19,12	Incluído	Sim	Disponível
Paracetamol 1 500 - 1000 mg	Comprimidos	IV/C	Abidor, Cefalium One, Cyfenol, Doralfen, Dorfenol, Sonridor, Termol, Thylom, Tilenati, Tyflen, Tylaflex, Tylalgin, Tylemax, Tylenol,	R\$ 1,27 - 5,39	Incluído	Sim	Disponível

			Tylidol, Tylol, Dorsanol, Fervex, Funed, Furp, Paracef, Paralgen.				
Lidocaína 5%	Pomadas	IV,C	Dermoma, Lidopass,Top pderma, Lidopass, Xylestesin	R\$ 12,75 - 135,44	Incluído	Não	Disponível
<i>Uncaria tomentosa</i> 50 mg	Gel	-	Imunomax	R\$ 60,27 - 75,25	Não incluído	Sim	Indisponível

Fonte: ANVISA, CMED. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

GR/NE: Grau de Recomendação, Nível de Evidência; TTO: Tratamento; MIP: Medicamento Isento de Prescrição.

Metodologia de Busca e Literatura Eleita/Recomendada

⇒ As fases de execução da utilização da ferramenta ADAPTE para elaboração desta proposta de diretriz clínica foram sintetizadas conforme orientado pelo documento “Diretrizes Metodológicas: Ferramentas para adaptação de diretrizes clínica” do Ministério da Saúde (Tabela 11) ⁽⁷⁷⁾. A fase de finalização ainda será executada e por isso não foi abordada⁽⁷⁷⁾.

Tabela 11. Resumo do processo de adaptação das diretrizes (adaptado a partir da descrição da ferramenta ADAPTE pela Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde, REBRATS)

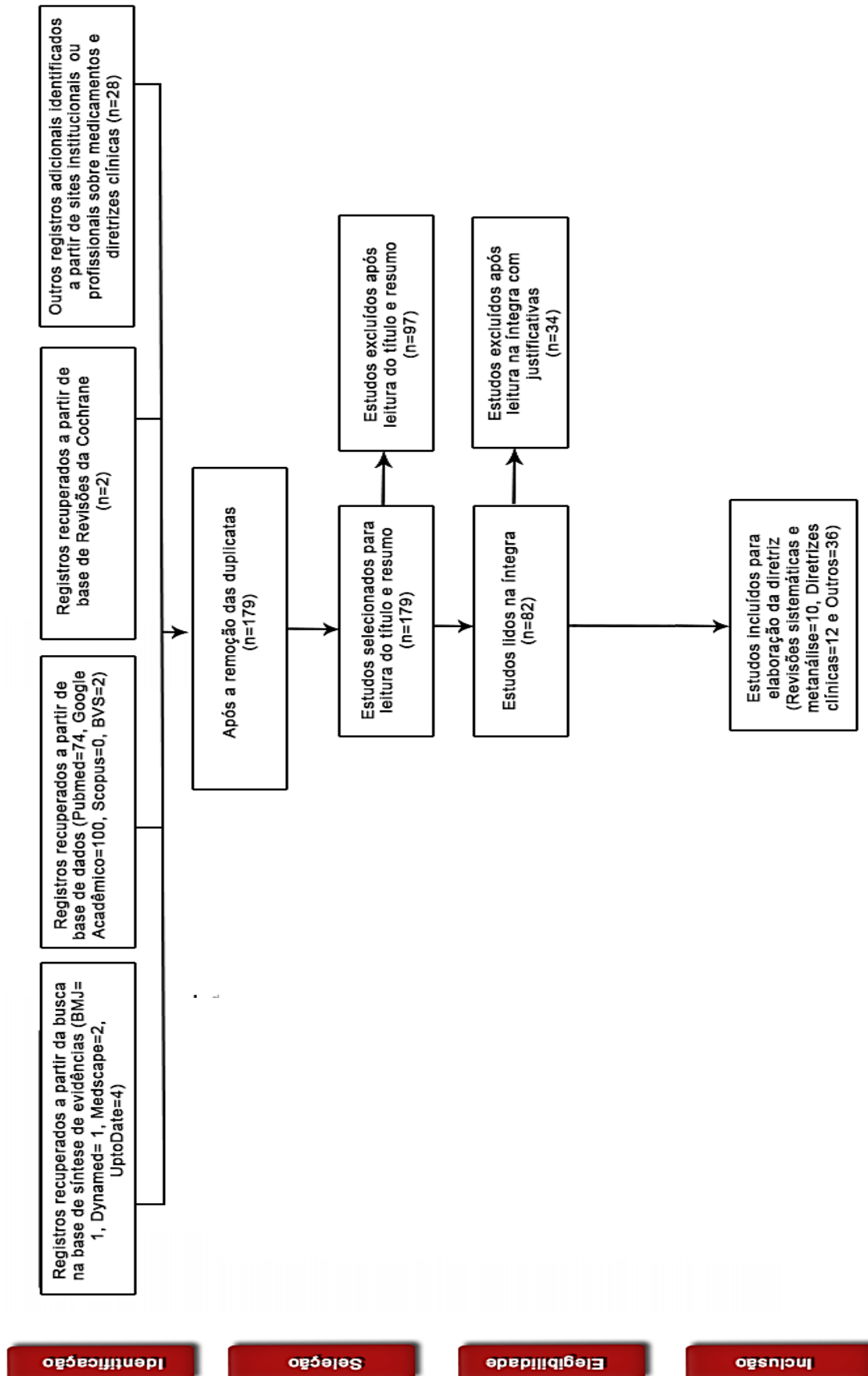
Fases	Descrição	Etapas executadas
Fase de Configuração	Foi elencada as tarefas necessárias que deviam ser concluídas antes do início do processo de adaptação, sendo a primeira etapa para determinação da factibilidade da adaptação.	1) Verificou-se que a adaptação é factível; 2) Estabeleceu-se um comitê de organização; 3) Selecionou-se um tópico para diretriz; 4) Identificou-se os recursos e habilidades necessários; 5) Completou-se as tarefas para a fase de configuração; 6) Redigiu-se um plano de adaptação.
Fase de Adaptação	Fundamentou os usuários na transição de seleção de um tópico para identificação de questões específicas de saúde; pesquisa e recuperação de diretrizes; avaliação da consistências das evidências e a qualidade, situação atual, conteúdo e aplicabilidade da diretriz; tomada de decisões sobre a adaptação; e preparação da versão preliminar da diretriz adaptada.	7) Determinou-se as perguntas em saúde; 8) Foi feita busca por diretrizes e outros documentos relevantes; 9) Selecionou-se diretrizes recuperadas; 10) Reduziu-se a quantidade de diretrizes recuperadas; 11) Avaliou-se a qualidade da diretriz; 12) Avaliou-se a situação atual da diretriz; 13) Avaliou-se o conteúdo da diretriz; 14) Avaliou-se a consistência da diretriz; 15) Avaliou-se a aceitabilidade e a aplicabilidade das recomendações; 16) Revisou-se as avaliações; 17) Selecionou-se diretrizes e recomendações para criar uma diretriz adaptada; 18) Foi elaborada uma versão preliminar da diretriz adaptada.
Fase de Finalização	-	-

Fonte: Brasil, 2014.

- ⇒ As buscas na literatura por diretrizes clínicas e protocolos, sínteses de evidências e revisões sistemáticas e metanálises foram realizadas entre fevereiro de 2019 e abril de 2020 (Figura 12).
- ⇒ Foram utilizados os descritores Decs/Mesh: “herpes simplex virus”, “herpes labialis”, “cold sores”, “oral herpes”, “treatment”, “management”.
- ⇒ Foram realizadas buscas em:
- (i) Bases de Síntese de Evidências
 - Dynamed
 - Medscape
 - Best Medicine Journal (BMJ)
 - UptoDate
 - (ii) Diretrizes e Protocolos de instituições/categorias profissionais, tais como:
 - *The National Institute for Health and Care Excellence – NICE* (<https://www.nice.org.uk/guidance>),
 - *Médecins Sans Frontières Medical Guidelines* (<https://medicalguidelines.msf.org/viewport/MG/en/guidelines-16681097.html>),
 - *Guidelines International Network* (<https://g-i-n.net/>), *Agency for Healthcare Research and Quality* (<https://www.ahrq.gov/>), *Australian Government National Health* (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
 - *Biblioteca de Guias de Prática Clínica do Sistema Nacional de Saúde, Espanha* (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpc>),
 - *Canaan Agency for Drugs and Technologies in Health* (<http://www.cadth.ca>)
 - *eGuidelines* (<https://www.mgp.co.uk/>),
 - *Finnish Current Care* (<http://www.kaypahoito.fi/web/english/home>),
 - *Geneva Foundation for Medical Education and Research* (https://www.gfmer.ch/000_Homepage_En.html),
 - *Guias da Organização Mundial de Saúde* (<https://www.who.int/publications/guidelines/en/>)
 - *Guidelines Advisory Committee* (<http://www.gacguidelines.ca/index.cfm>)
 - *Institute for Clinical Systems Improvement* (<https://www.icsi.org/>)

- *Public Health Agency of Canada* (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/disease-prevention-control-guidelines.html>)
- *Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores* (http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/index.php?option=com_remository&Itemid=62&func=startdown&id=89)
- (iii) Base de Revisões da Cochrane
 - *The Cochrane Library* (<http://www.thecochranelibrary.com/>):
- (iv) Base de Dados:
 - PubMed via Medline (com filtro de revisão sistemáticas e guidelines)
 - Google Acadêmico (identificação dos 100 primeiros resultados)
 - Scopus (com filtro de revisão sistemáticas e guidelines)
 - Biblioteca Virtual de Saúde (com filtro de revisão sistemáticas e guidelines)
- (V) Outras fontes sobre medicamentos e experiência profissional:
 - *Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA* (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>)
 - *MedlinePlus* (<http://medlineplus.gov/>)
 - *Lexicomp* (<https://www.wolterskluwer CDI.com/lexicomp-online/>)
 - *Micromedex* (<http://www.micromedex.com/products/hcs/>)

Figura 12. Fluxograma da estratégia de busca em bases/fontes eleitas para elaboração da diretriz.



Referências

1. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. [cited 2020 Jul 1]; Available from: www.mdpi.com/journal/viruses
2. Infecção pelo vírus do herpes simples - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/53>
3. Folusakin O Ayoade. Herpes Simplex [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/218580-print>
4. Oral Herpes [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/oral-herpes>
5. Treatment of herpes simplex virus type 1 infection in immunocompetent patients - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-herpes-simplex-virus-type-1-infection-in-immunocompetent-patients/print?search=guidelines>
6. Patient education: Cold sores (oral herpes) (The Basics) [Internet]. UpToDate. 2016 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://irp-cdn.multiscreensite.com/6b4a5113/files/uploaded/coldsore.pdf>
7. Sciubba J. Herpes simplex and aphthous ulcerations: presentation, diagnosis and management--an update. europepmc.org [Internet]. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/15055647>
8. Fatahzadeh M, of RS-J of the AA, 2007 undefined. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962207010456?casa_token=PMFhiZinmUsAAAAA:AfFvwTZxXn6kfwBbJ5oSwarwsujs04wrPVZU5rjrUzpJ2OEiMPApHDxmnQLW-tW4iin-Sgw
9. HVA herpes simplex guideline | Independent professional body guideline | Guidelines [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.guidelines.co.uk/infection/hva-herpes-simplex-guideline/252777.article>
10. Celik M, Sucakli M, Kirecci E, ... HU-D, 2013 undefined. Recurrent herpes labialis among health school students in Kahramanmaraş, Turkey: A cross-sectional survey. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1027811712000985>
11. Usatine RP, Tinitigan R. Nongenital Herpes Simplex Virus [Internet]. Vol. 82. 2010 [cited 2020 Jul 1]. Available from: www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician1075
12. Taylor TJ, Brockman MA, McNamee EE, Knipe DM. Herpes simplex virus. [Internet]. Vol. 7, Frontiers in bioscience : a journal and virtual library. 2002 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>

13. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. Vols. 1–2, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2014 [cited 2020 Jul 1]. 1–3697 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128814/>
14. Looker KJ, Magaret AS, May MT, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, 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).
15. Opstelten W, Knuistingh Neven A, Eekhof J. Clinical Review Treatment and prevention of herpes labialis [Internet]. *cfp.ca*. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.cfp.ca/content/54/12/1683.short>
16. Dreno B, Malkin J, Dermatology PS-EJ of, 2013 undefined. Understanding recurrent herpes labialis management and impact on patients' quality of life: The HERPESCOPE study. *jle.com* [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: https://www.jle.com/en/revues/ejd/e-docs/understanding_recurrent_herpes_labialis_management_and_impact_on_patients_quality_of_life_the_herpescope_study_297926/article.phtml?tab=resume
17. Dréno B, Malkin JE, Saiag P, Batuji-Garin S. Patients' profile, burden of disease and quality of life in recurrent herpes labialis: A survey conducted in USA and France. Vol. 26, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012. p. 1458–60.
18. Prevention of herpes simplex virus type 1 infection in immunocompetent patients - UpToDate [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-herpes-simplex-virus-type-1-infection-in-immunocompetent-patients/print?search=herpes>
19. Chi CC, Wang SH, Delamere FM, Wojnarowska F, Peters MC, Kanjirath PP. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
20. Worrall G. Herpes labialis [Internet]. Vol. 2009, *BMJ clinical evidence*. BMJ Publishing Group; 2009 [cited 2020 Jul 1]. Available from: www.clinicalevidence.com
21. SBI - Site Público [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.infectologia.org.br/pg/985/herpes-simples>
22. CID-10 Vol.1: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Edusp [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://www.edusp.com.br/livros/cid-10-1/>
23. Baos Vicente V, Faus Dáder MJ. Protocolos de Indicación Farmacéutica y Criterios de Derivación al Médico en Síntomas Menores [Internet]. 2008. 224 p. Available from: <http://www.fundacionabbott.es/documentos/publicaciones/Guía de Protocolos.pdf>
24. Raborn G, Association MG-J-CD, 2003 undefined. Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options [Internet]. *cda-adc.ca*. 2003 [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://cda-adc.ca/jadc/vol-69/issue-8/498.pdf>

25. Management of infection guidance for primary care for consultation and local adaptation [Internet]. 2014 [cited 2020 Jul 1]. Available from: <http://www.gov.uk/phe>
26. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common Oral Lesions: Part I. Superficial Mucosal Lesions [Internet]. Vol. 75, American Family Physician. 2007 Feb [cited 2020 Jul 1]. Available from: <http://family-doctor.org/613.xml>.
27. Haigh C, Hannan J, Patel J, Edwards K. NHS Bolton CCG GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF COMMUNITY ACQUIRED INFECTIONS Title of document Guidelines for the Management of Community Acquired Infections. 2013.
28. DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS - GUIA DE BOLSO [Internet]. BRASÍLIA; 2010 [cited 2020 Jul 3]. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guiabolso.pdf
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Dermatologia na atenção básica. 2002.
30. Herpes simplex infections | Primary Care Dermatology Society | UK [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/herpes-simplex#management>
31. Herpes simplex oral - Guidance,Evidence search,NICE [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://cks.nice.org.uk/herpes-simplex-oral>
32. Oral herpes - Clinical guidelines [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/english/oral-herpes-16689624.html>
33. Cunningham AL, Diefenbach RJ, Miranda-Saksena M, Bosnjak L, Kim M, Jones C, et al. The Cycle of Human Herpes Simplex Virus Infection: Virus Transport and Immune Control. *J Infect Dis* [Internet]. 2006 Sep 15 [cited 2020 Jul 1];194(s1):S11–8. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/505359>
34. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: Overview on relevant clinico-pathological features. Vol. 37, *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2008. p. 107–21.
35. Ajar A, Association PC-J-CD, 2002 undefined. Acute herpetic gingivostomatitis in adults: a review of 13 cases, including diagnosis and management [Internet]. *cda-adc.ca*. 2002 [cited 2020 Jul 1]. Available from: <http://www.cda-adc.ca/JADC/vol-68/issue-4/247.pdf>
36. Kolokotronis A, infection SD-C microbiology and, 2006 undefined. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14639112>
37. Arduino P, medicine SP-J of oral pathology &, 2008 undefined. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. Wiley

- Online Libr [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0714.2007.00586.x?casa_token=uZreVzeP2egAAAAA:SFhJ9FY7kcdGvYSW7kh9HLYUW77UmYz44qJQUyRG-Hcfej4sCGZWabPT54gSw2fHcbQm1q1KnCyF
38. Yuan A, surgery SW-O, medicine oral, oral oral pathology and, 2015 undefined. Adverse drug events in the oral cavity. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440314012553>
 39. Farmácia C de F-BCF de, 2016 undefined. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual.
 40. A Prática Farmacêutica na Farmácia comunitária - Cassyano J. Correr, Michel F. Otuki - Google Livros [Internet]. [cited 2020 Jul 8]. Available from: https://books.google.com.br/books/about/A_Prática_Farmacêutica_na_Farmácia_co.html?id=qHoSS7oR7dQC&redir_esc=y
 41. Correr CJ, Alcantara F. Autocuidado e tratamento para problemas menores. In: Manual de Serviços Farmacêuticos Abrafarma - Protocolos e Ferramentas 2019-2020. Curitiba: Editora Practice; 2019. p. 83.
 42. Rodrigues Mateus MJ, Lauritzen Duarte I, Maria V, Gondim L, Paula A, Sobral V. Artigo original AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ESTRESSE E SUA CORRELAÇÃO COM O SURGIMENTO DO HERPES LABIAL RECORRENTE Stress level evaluation and its correlation with the emerging of recurrent lip herpes [Internet]. periodicos.unifor.br. [cited 2020 Jul 1]. Available from: www.estresse.com.br
 43. HERPES-CAMBRIDGE- RP-, 2004 undefined. Educational interventions and the prevention of herpes simplex virus transmission. CAMBRIDGE MEDICAL
 44. Rupp R, Bernstein DI. The potential impact of a prophylactic herpes simplex vaccine. Vol. 13, Expert Opinion on Emerging Drugs. 2008. p. 41–52.
 45. Bernstein D, Vaccine LS-, 1999 undefined. Herpes simplex virus vaccines. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X98004344?casa_token=kAPtsWcm-UYAAAAA:mU4b8T2sjTaixcWuLzL2pHb2FWcK2FXaoKORCGEA5XBmp8KXdjYEAjLkcbJWMbl_ymDpmhvd
 46. Ebbert J, Elrashidi M, Stead L. Interventions for smokeless tobacco use cessation (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):56.
 47. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015 May 28;372(22):2087–96.
 48. Al-Maweri SA, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar WA, Ashraf S, Abdulrab S, et al. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis: a systematic review. Vol. 33, Lasers in Medical Science. Springer London; 2018. p. 1423–30.

49. Bello-Silva MS, De Freitas PM, Cecilia A, Aranha C, Lage-Marques JL. Low-and High-Intensity Lasers in the Treatment of Herpes Simplex Virus 1 Infection. *liebertpub.com* [Internet]. 2009 [cited 2020 Jul 1];28(1):135–9. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/26771963>
50. Gaby AR. Herpes simplex Natural Remedies for Herpes simplex. Vol. 11, *Alternative Medicine Review* u. 2006.
51. Mailoo V, Journal SR-IMAC, 2017 undefined. Lysine for Herpes Simplex Prophylaxis: a review of the evidence. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419779/>
52. Wald A, Langenberg AGM, Krantz E, Douglas JM, Handsfield HH, DiCarlo RP, et al. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10).
53. Sainz B, Loutsch J, Marquart M, hypotheses JH-M, 2001 undefined. Stress-associated immunomodulation and herpes simplex virus infections. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987700912192>
54. Chida Y, Brain XM-, behavior undefined, immunity and, 2009 undefined. Does psychosocial stress predict symptomatic herpes simplex virus recurrence? A meta-analytic investigation on prospective studies. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915910900110X?casa_token=5w2pEsha0PIAAAAA:mQif08SfcZJfDiRa8Gh97TqBum6iPLEVcPkOc0Zt3e5ece0RUfO-M2nIqC7V2A8eSjg0RTJB
55. Jensen LA, Hoehns JD, Squires CL. Oral Antivirals for the Acute Treatment of Recurrent Herpes Labialis. Vol. 38, *Annals of Pharmacotherapy*. 2004. p. 705–9.
56. Chen F, Xu H, Liu J, Cui Y, Luo X, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 46, *Journal of Oral Pathology and Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 561–8.
57. Saúde BM da, Ciência S de. Formulário Terapêutico Nacional 2010. Rename 2010. 2010;
58. Turawa EB, Musekiwa A, Rohwer AC. Interventions for treating postpartum constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(9).
59. Rahimi H, Mara T, Costella J, Surgery MS-O, Oral undefined, 2012 undefined. Effectiveness of antiviral agents for the prevention of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440312000041?casa_token=8njLDsqgBXoAAAAA:fGKdXRhJdkUJfsHN_kyxiiuz28DrLpTIB0kXW5HZXI_UOS0mqPriXhOhSHI-EZveVgz10-ca
60. Burch J, Fernandez-Peñas P. How does short-term (≤ 1 month) treatment with oral or topical acyclovir affect recurrence and severity of recurrent herpes simplex labialis in adults? *Cochrane Clin Answers*. 2017 Mar 13;

61. Tubridy E, Kelsberg G, Family Residency Program V, Leilani St Anna W. Evidence-based answers from the Family Physicians Inquiries Network clinical inquiries Which drugs are most effective for recurrent herpes labialis? [Internet]. Vol. 63, The Journal of Family Practice. 2014 Feb [cited 2020 Jul 5]. Available from: www.jfponline.com/md-iq-quizzes
62. Arain N, Paravastu SCV, Arain MA. Effectiveness of topical corticosteroids in addition to antiviral therapy in the management of recurrent herpes labialis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 21;15(1).
63. Treister NS, Woo S Bin. Topical n-docosanol for management of recurrent herpes labialis. Vol. 11, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010. p. 853–60.
64. Hull CM, Brunton S. The role of topical 5% acyclovir and 1% hydrocortisone cream (xerese™) in the treatment of recurrent herpes simplex labialis. *Postgrad Med*. 2010 Sep;122(5):1–6.
65. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: Clinical pharmacology and therapeutic use. Vol. 3, *American Journal of Clinical Dermatology*. Adis International Ltd; 2002. p. 47–58.
66. Singh BB, Udani J, Prasad Vinjamury S, Der-Martirosian C, Gandhi S, Khorsan R, et al. Safety and Effectiveness of an L-Lysine, Zinc and Herbal-Based Product on the Treatment of Facial and Circumoral Herpes [Internet]. *altmedrev.com*. [cited 2020 Jul 2]. Available from: <http://altmedrev.com/archive/publications/10/2/123.pdf>
67. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. Vol. 50, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2006. p. 265–82.
68. Mathes A, Bellanger R. Herbs and Other Dietary Supplements: Current Regulations and Recommendations for Use to Maintain Health in the Management of the Common Cold or Other Related Infectious Respiratory Illnesses. *J Pharm Pract* [Internet]. 2010 [cited 2020 Jul 1];23(2):117–27. Available from: <http://jpp.sagepub.com>
69. Propolis: MedlinePlus Supplements [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/390.html>
70. Al-Tae AF, Al-Omary WM, Mamdoh JK. The clinical effectiveness of topical propolis in comparison with Acyclovir in patients with recurrent herpes labialis [Internet]. *iasj.net*. [cited 2020 Jul 2]. Available from: www.rafidaindentj.net
71. Edição ^a. *Farmacopeia Brasileira Memento Fitoterápico*. 2016.
72. Tabarestani NasserM SM, TabarestaniM S. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis (Review). *cochranelibrary.com* [Internet]. 2010 [cited 2020 Jul 1];(4). Available from: www.cochranelibrary.com
73. Amir J. Clinical aspects and antiviral therapy in primary herpetic gingivostomatitis. Vol. 3, *Paediatric Drugs*. Adis International Ltd; 2001. p. 593–7.
74. Woo S, Surgery SC-O, Medicine O, Pathology O, 2007 undefined. Management

of recurrent oral herpes simplex infections. Elsevier [Internet]. [cited 2020 Jul 1]; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210406008638?casa_token=qwcdFG5sQOwAAAAA:3AMIIqBRPrZfH1DxZUICqSWXTEQBAzXZXn2sTK_5PaqWSrM5fOsY0Jd2m5-Rk8wrcfaZ2oDO

75. Cunningham A, Griffiths P, Leone P, Mindel A, Patel R, Stanberry L, et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. Vol. 53, *Journal of Clinical Virology*. 2012. p. 6–11.
76. Weinberg MA, Segelnick SL. Management of Common Oral Sores. *US Pharm* [Internet]. 2013 Jun 21 [cited 2020 Jul 5];3(6):43–8. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/management-of-common-oral-sores>
77. Brasil. Diretrizes metodológicas: ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas. Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 108 p.



—

CONSIDERAÇÕES
FINAIS

—

3. Considerações finais

Apesar dos avanços na incorporação de diretrizes clínicas baseadas em evidências nos campos da assistência à saúde, esse cenário pode ser fragilizado por questões burocráticas, de infraestrutura e culturais que impõem dificuldades aos profissionais que desejam aprimorar o cuidado, barreiras na participação de pacientes nas decisões do seu cuidado e centralização de informações que deveriam ser compartilhadas. Nesse sentido, observou-se que há acesso limitado de informações e negligência aos critérios de SBE nas diretrizes clínicas sobre o manejo do herpes labial. Há necessidade de se avançar no rigor metodológico e na transparência ao elaborar diretrizes clínicas para o herpes labial, situação essa que pode aumentar a confiabilidade dos documentos disponíveis e diminuir barreiras de acesso às tecnologias para as populações elegíveis. Aprimorar os mecanismos de classificação das recomendações que indiquem de forma rápida e prática o nível de confiança das evidências torna-se imprescindível a medida que fatores individuais dos estudos primários e características da combinação deles são considerados no desenvolvimento de diretrizes.

A criação da proposta de diretriz clínica adaptada para o cuidado farmacêutico se tornou factível por meio da ferramenta ADAPTE, isto reflete o amadurecimento na elaboração de diretrizes considerando as particularidades e necessidades de saúde locais que materializam o aprimoramento para reduzir a duplicação de esforços e recursos. O presente trabalho projeta que a próxima etapa de finalização é crucial para implementação, validação e produção final da diretriz clínica.

Por fim, pode-se afirmar que a SBE, incluindo a prática de “Farmácia Baseada em Evidências” merece especial atenção, seja no campo da pesquisa, ao fornecer ampliação do acesso às melhores evidências científicas disponíveis e melhoria na qualidade de vida dos pacientes, seja na criação ou no aperfeiçoamento de políticas nacionais de educação continuada profissional, visando qualificar a orientação assistencial e reduzir os descasos em saúde. Há demanda para as entidades de saúde submeterem propostas de diretrizes clínicas sobre o manejo do herpes labial com intuito de qualificar a assistência à saúde em âmbito internacional, pela OMS, e em âmbito nacional, pela CONITEC ou pelo CFF.



REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

4. Referências Bibliográficas

1. Brownson R, Baker E, Deshpande A, Gillespie K. Evidence-based public health. 2017 [cited 2020 Jul 8]; Available from: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=tCnADgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=health+evidence+based&ots=X6zfeQgX3c&sig=Ek2OwoOZywYG5KchP3ThXQn6tA0>
2. Brownson RC, Fielding JE, Maylahn CM. Evidence-Based Public Health: A Fundamental Concept for Public Health Practice. *Annu Rev Public Health*. 2009 Apr;30(1):175–201.
3. Dobrow MJ, Goel V, Upshur REG. Evidence-based health policy: Context and utilisation. *Soc Sci Med*. 2004 Jan 1;58(1):207–17.
4. Brasil. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas. Brasília; 2016.
5. Ebell M, Shaughnessy A, physician DS-A family, 2018 undefined. Why Are We So Slow to Adopt Some Evidence-Based Practices? *aafp.org* [Internet]. [cited 2020 Jul 8]; Available from: <https://www.aafp.org/afp/2018/1215/p709.html>
6. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P. Guidelines international network: Toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012 Apr 3;156(7):525–31.
7. Harrison MB, Légaré F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use [Internet]. Vol. 182, *CMAJ*. Canadian Medical Association; 2010 [cited 2020 Jul 9]. p. E78–84. Available from: www.adapte.org
8. Graham ID, Harrison MB, Brouwers M, Davies BL, Dunn S. Facilitating the Use of Evidence in Practice: Evaluating and Adapting Clinical Practice Guidelines for Local Use by Health Care Organizations. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2020 Jul 9];31(5):599–611. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0884217515340053>
9. OMS de la sobre medicamentos, 2002. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. OMS Ginebra.

10. Perfil do farmacêutico no Brasil Relatório Brasília-DF 2015.
11. Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos (PNAUM). Componente Avaliação dos Serviços de Assistência Farmacêutica Básica : introdução, método e instrumentos [Internet]. [cited 2020 Jul 8]. Available from: www.saude.gov.br/bvs
12. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. [cited 2020 Jul 1]; Available from: www.mdpi.com/journal/viruses
13. Taylor TJ, Brockman MA, McNamee EE, Knipe DM. Herpes simplex virus. [Internet]. Vol. 7, *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2002 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
14. Worrall G. Herpes labialis [Internet]. Vol. 2009, *BMJ clinical evidence*. BMJ Publishing Group; 2009 [cited 2020 Jul 1]. Available from: www.clinicalevidence.com
15. Cunningham A, Griffiths P, Leone P, Mindel A, Patel R, Stanberry L, et al. Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis. Vol. 53, *Journal of Clinical Virology*. 2012. p. 6–11.
16. Weinberg MA, Segelnick SL. Management of Common Oral Sores. *US Pharm* [Internet]. 2013 Jun 21 [cited 2020 Jul 5];3(6):43–8. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/management-of-common-oral-sores>
17. Pallin D, Espinola J, ... DL-C infectious, 2009 undefined. *Epidemiology of dermatitis and skin infections in United States physicians' offices, 1993–2005*. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2020 Jul 3]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/49/6/901/334511>
18. Forsetlund L, Bjørndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F, et al. Continuing education meetings and workshops: Effects on professional practice and health care outcomes [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2009 [cited 2020 Jul 8]. Available from: www.cochranelibrary.com

19. Toklu H. Promoting evidence-based practice in pharmacies. *Integr Pharm Res Pract.* 2015;4:127–31.
20. Agree C. Instrumento para avaliação de diretrizes clínicas. 2009;
21. Brasil. Diretrizes metodológicas: ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas. Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 108 p.