

HERPES SIMPLES RESISTENTE AO ACICLOVIR E ATIVIDADE ANTI-HERPÉTICA DA *Melissa officinalis*

Ana Beatriz Girassol de Carvalho Pereira¹, Luciana Nowacki², Elenice Stroparo³

Resumo

Presente em todos os países, a herpes simples é uma doença causada pelo *Herpes simplex virus* tipo 1 e 2, que infectam respectivamente a região oral e genital, porém nos últimos anos houve reversão das regiões afetadas e foi observada resistência viral aos tratamentos convencionais, assim como considerável número de óbitos ocasionados pela infecção viral a nível encefálico. A planta *Melissa officinalis* foi alvo de estudos nas últimas décadas após ser observado seu potencial antiviral, principalmente em relação ao HSV. Este estudo foi realizado com o objetivo de revisar e coletar informações a respeito do *Herpes simplex virus*, do mecanismo de resistência viral do HSV e da atividade antiviral da *Melissa officinalis*, popularmente conhecida como erva-cidreira-verdadeira. Foi realizada revisão de literatura com consulta às bases de dados Scielo, PubMed, NCBI, Elsevier e Google Acadêmico. Foi verificado que o HSV-1 tem sido responsável por mais casos de infecção genital do que o HSV-2, e que a resistência viral ocorre devido a mutações na enzima viral timidina-quinase, da qual depende o medicamento Aciclovir para agir e inibir a replicação viral. Foi constatado que a *Melissa officinalis* age no HSV ainda na região extracelular, de forma que possa atingir o vírus antes que o mesmo infecte novas células. A partir dos resultados obtidos em pesquisa pode-se concluir que são necessários novos estudos para teste de eficácia do extrato da *Melissa officinalis* como produto alternativo ao tratamento com o uso de Aciclovir e seus derivados, tanto para infecções causadas pelo HSV-1 quanto para o HSV-2.

Palavras-chave: Herpes. Erva-cidreira. Infecção Sexualmente transmissível e encefalite viral.

Abstract

Present in all countries, herpes simplex is a disease caused by the Herpes simplex virus type 1 and 2, which infect the oral and genital regions, respectively, but in recent years has been a reversion of affected regions and viral resistance has been observed to these situations as well as considerable number of deaths caused by viral infection at brain level. The plant *Melissa officinalis* has been the subject of studies in recent decades after observing its antiviral potential, especially in relation to HSV. The aim of this study is to review and collect information about Herpes simplex virus, HSV viral resistance mechanism and antiviral activity of *Melissa officinalis*, popularly known as true lemon balm. Literature review was performed by consulting the Scielo, PubMed, NCBI, Elsevier and Academic Google databases. HSV-1 was found to be responsible for more cases of genital infection than HSV-2 and causes viral resistance to occur due to mutations in the viral enzyme thymidine kinase, on which acyclovir depends to act and inhibit viral replication. *Melissa officinalis* acts on HSV while it still in the extracellular region, being able to reach the viruses before they infects new cells. From the results obtained in the research, it is conclusive that new studies are necessary to test the extraction of *Melissa officinalis* as an alternative product to treatment with acyclovir and its derivatives, for both HSV-1 and HSV-2 infections.

Keywords: Herpes. Lemon balm. Sexually transmitted infection and viral encephalitis.

1 Acadêmica de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. anabgirassol@gmail.com

2 Bióloga, Professora Mestre, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

3 Farmacêutica-bioquímica, Professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. elenicestroparo@yahoo.com.br

1. Introdução

Descrita pela primeira vez em 3000 a. C pelos sumérios, a herpes simples provavelmente acomete os humanos desde o surgimento dos primeiros hominídeos, uma vez que o surgimento do vírus é estimado de ser há pelo menos 6 milhões de anos. Atualmente a doença acomete mais de 50% da população mundial, seja na sua forma oral, causada predominantemente pelo Herpes Simplex Vírus Tipo 1 (HSV-1), ou na sua forma genital, causada predominantemente pelo Herpes Simplex Vírus Tipo 2 (HSV-2). Não há cura ou vacina para nenhum tipo da doença, usando-se apenas Aciclovir e derivados para conter as crises de infecção viral (WERTHEIM *et al.*, 2014; LIMA, 2017).

Visto que progressivamente crescem os casos da doença genital sendo causada pelo HSV-1, e considerando que ocorreram significativas mutações virais que levaram o HSV a possuir resistência ao tratamento convencional, torna-se necessário o estudo de novas estratégias de inibição viral e ainda maior a procura por uma cura ou vacina (PENELLO *et al.*, 2010; BRASIL, 2015).

Portanto, o objetivo desse estudo é revisar e coletar informações a respeito do *Herpes Simplex Virus*, sua resistência aos tratamentos convencionais e a atividade anti-herpética da planta *Melissa officinalis* (erva-cidreira-verdadeira), que em estudos recentes apresentou atividade inibitória tanto no herpes vírus resistente ao Aciclovir quanto no vírus sem a mutação de resistência, o que torna seu extrato e óleo candidatos promissores a estudos para desenvolvimento de novas medicações ou até mesmo pomadas de uso tópico que possam prevenir, interromper e cessar a infecção causada pelo vírus.

2. Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre a ocorrência de Herpes Simplex Virus resistente ao Aciclovir e a atividade inibitória deste por extratos e óleos de *Melissa officinalis*. As bases de dados consultadas foram: *Scielo*, *Pubmed* e *NCBI*, e para selecionar os textos foram utilizados os seguintes descritores: HSV1, HSV2, *Melissa officinalis* e *acyclovir-resistance*. O período de pesquisa bibliográfica foi realizado entre julho de 2019 a dezembro de 2019, e a revisão contou com trabalhos dos últimos 9 anos.

3. Discussão

3.1 A doença

Herpes simples é uma infecção que pode ser causada por dois vírus da família Herpesviridae: Herpes Simplex Vírus Tipo 1 e Tipo 2. Normalmente o vírus Tipo 1 atinge a região orofacial e o vírus tipo 2 atinge a região genital, porém há casos de infecção pelo vírus tipo 2 na região bucal e crescentes casos de infecção na região genital por ação do vírus tipo 1. Acredita-se que a ascensão da herpes genital, causada pelo vírus do tipo 1, seja devido à prática de sexo oral desprotegido,

afetando principalmente a população jovem (PENELLO *et al.*, 2010).

3.1.1 Sintomas e complicações

Tanto na infecção oral quanto na genital, ocorre um período de incubação do vírus que dura cerca de 4 a 5 dias. Após esse período a infecção pode ser totalmente assintomática ou desencadear coceira, ardência, formigamentos e vesículas dolorosas no local. Em casos mais intensos as vesículas sofrem ulceração e são formadas pústulas (GELLER *et al.*, 2012).

Em pacientes imunocomprometidos, como soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), pacientes transplantados, idosos e recém-natos, pode ocorrer encefalite e meningite viral, que causam inflamação cerebral e podem levar à morte. Segundo Pires e Reis (2016) estima-se que cerca de 11.500 casos de encefalite registrados no Brasil tenham etiologia viral. Nos Estados Unidos, em 2003, o pressuposto era que cerca de 40-50 pessoas/ano apresentaram quadros de encefalite esporádica fatal causada pelo HSV (ROEHE, 2003).

Raramente, pode haver herpes digital, ocular e no antebraço (mais comum em profissionais da área da saúde). No caso de herpes ocular pode ser necessário realizar transplante de córnea (GELLER *et al.*, 2012; RECHENCHOSKI *et al.*, 2016).

A principal característica da doença envolve a capacidade do vírus de permanecer em nervos sensoriais e gânglios em forma latente, de modo que mais tarde possa se reativar. Pouco se sabe sobre o mecanismo de reativação viral nas células devido à falta de estudos e descrições literárias a respeito. Até então entende-se que diversos fatores como imunidade baixa, exposição ao sol, *stress* emocional, depressão, fadiga emocional e trauma possam estar diretamente relacionados com a recorrência da doença. Tanto a infecção primária quanto as recorrências costumam durar cerca de 10 dias (AGELIDIS e SHUKLA, 2015; BRASIL, 2015).

3.1.2 Epidemiologia

Conforme notificado pela Organização Mundial da Saúde em 2015, cerca de 3,7 bilhões de pessoas com menos de 50 anos estão infectadas com o HSV-1 e 417 milhões de indivíduos entre 17-49 anos estão infectadas com o HSV-2. Por ano, ocorrem aproximadamente 2000 novos casos da doença em recém-natos, nos quais há mortalidade em 60% das ocorrências (WHO, 2015)

No Brasil não se tem registros epidemiológicos recentes emitidos pelo Ministério da Saúde, porém estima-se que até 2012 cerca de 75% da população maior de 17 anos apresentou sorologia positiva para o HSV-1 (BRASIL, 2015)

3.1.3 Transmissão

Durante a infecção, os vírus causadores da doença ficam armazenados nas vesículas junto com exsudato. Uma vez que as vesículas se rompem, grande quantidade de partículas virais fica no

local e podem contaminar indivíduos que tiverem contato direto com a região infectada, sendo esta a fase mais favorável à transmissão da doença, seja oral ou sexual. Com a ruptura das vesículas há uma melhora significativa do quadro clínico, independentemente de tratamento. Também pode ocorrer transmissão por saliva, compartilhamento de copos, toalhas e roupas íntimas e, raramente, por contato indireto (BRASIL, 2015; RECHENCHOSKI *et al.*, 2016).

3.1.4 Diagnóstico

A princípio o diagnóstico da infecção é feito apenas de forma clínica, pelo reconhecimento das vesículas características no local lesionado. Em pacientes imunocomprometidos, as recidivas são mais constantes e duradouras; as lesões herpéticas são maiores e a infecção secundária é mais frequentemente observada. Em caso de pacientes imunossuprimidos como transplantados, idosos, gestantes e soropositivos para HIV pode e deve-se realizar confirmação laboratorial (CONSOLARO e CONSOLARO, 2009; KAYE, 2018).

No Brasil o método mais utilizado para identificação da infecção pelo HSV é o teste imunoenzimático (ELISA), em que é possível identificar presença de anticorpos IgM e IgG no soro do paciente, porém sem diferenciação entre o HSV-1 e HSV-2. Por ser extremamente sensível, o método deveria ser considerado apenas como teste de triagem, porém devido ao custo dos testes confirmatórios o diagnóstico é fechado apenas com a sorologia em casos de infecção branda (GELLER *et al.*, 2012).

Caso haja suspeita de encefalite viral, é realizada PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em amostra de líquido cefalorraquidiano, onde é possível através da biologia molecular identificar sequências conhecidas do HSV, se o mesmo estiver presente. Pode também ser feita cultura viral, em que é possível observar as alterações celulares causadas pelo HSV (abalonamento celular, condensação da cromatina e células gigantes multinucleadas devido fusão de membranas nucleares), porém estudos recentes comprovaram que a técnica de PCR além de ser mais sensível para o vírus, é 100% específica, evitando assim resultados cruzados (ROEHE, 2003; PENELLO *et al.*, 2010; GELLER *et al.*, 2012).

3.2 Características virais

3.2.1 Estrutura viral

Apesar de serem espécies virais diferentes, o HSV-1 e HSV-2 são pertencentes à mesma família Herpesviridae, subfamília Alphaherpesvirus e gênero (simplex vírus), portanto possuem praticamente a mesma estrutura, diferenciando-se apenas pelas suas predileções anatômicas de infecção e pela glicoproteína de superfície gC, presente apenas no envelope viral do HSV-2 (GELLER *et al.*, 2012; LIMA, 2017).

Conforme as características da família Herpesviridae, ambos os HSV são vírus globulares envelopados com aproximadamente 150-180 nanômetros, sendo este composto por 11 glicoproteínas no HSV-2 (gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL e gM) e 10 glicoproteínas no HSV-1. Seu nucleocapsídeo, formado pelas proteínas virais VP5, VP19C, VP23, VP24 e VP26, possui 162 capsômeros envoltos por uma camada de proteínas de preenchimento denominada tegumento. Seu genoma é composto por DNA de dupla fita, com aproximadamente 150 kpb (ROEHE, 2003; GELLER *et al.*, 2012; RECHENCHOSKI, *et al.*, 2016).

3.3 Tratamento

Uma vez que não há uma cura para a doença, os tratamentos atuais consistem apenas na tentativa de encerrar o ciclo de replicação viral e iniciar o processo de latência do HSV. Neste contexto, há três antivirais utilizados em larga escala tanto na primoinfecção quanto nas reincidências: Aciclovir, famciclovir e valAciclovir, sendo estes responsáveis por agir em células infectadas e permitir que o sistema imunológico atue na infecção (TAGLIARI, KELMANN e DIEFENTHALER, 2012).

3.3.1 Mecanismo de ação do Aciclovir e resistência viral

Um dos principais motivos de o Aciclovir ser o fármaco de escolha contra infecções por HSV-1 ou HSV-2 consiste na sua atividade de inibição viral, que ocorre apenas nas células infectadas, e assim sendo diminui consideravelmente a ocorrência de efeitos colaterais. Por esse mesmo motivo, a ação do Aciclovir não é capaz de neutralizar o vírus ainda livre em circulação e impedir que infecte novas células no período de reativação (LEVINSON, 2016).

Uma vez inserido na célula infectada, o Aciclovir é metabolizado pelas enzimas timidina-quinase produzidas pelo HSV, convertendo-o em Aciclovir-monofosfato que sofrerá ação das quinases da célula hospedeira até que se torne Aciclovir-trifosfato, passando pela forma ACV-difosfato (Fig 1). O Aciclovir trifosfato possui a capacidade de agir diretamente no DNA viral, encerrando assim sua replicação e impedindo que o ciclo do vírus continue.

Considerando que a ação do Aciclovir é iniciada somente após interação com a timidina-quinase produzida pelo próprio HSV, caso o vírus possua alguma mutação que iniba a produção dessa enzima, o Aciclovir não é metabolizado até sua forma trifosfatada e, conseqüentemente, o vírus não é afetado de forma alguma, sendo necessário que tratamentos não dependentes da timidina-quinase viral sejam desenvolvidos (HUSSIN *et al.*, 2013; BOHN-WIPPERT, 2015; LEVINSON, 2016).

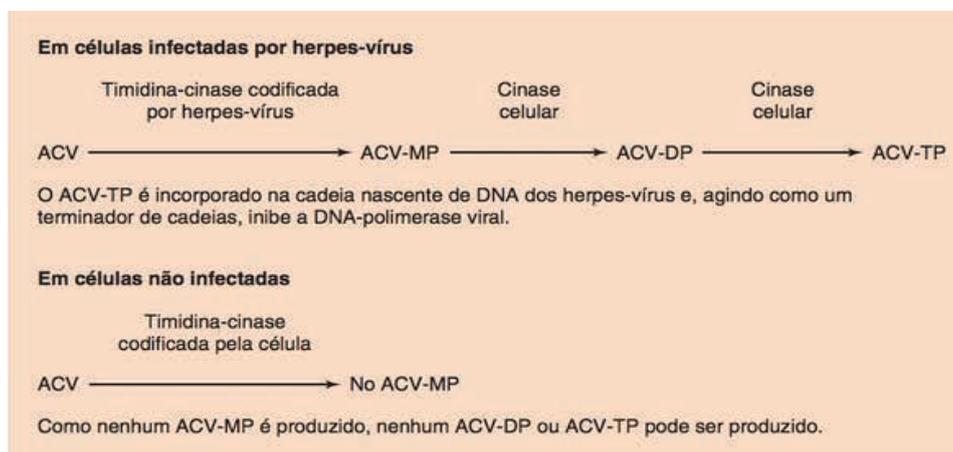


Figura 1. Metabolismo de ação intracelular do Aciclovir
 FONTE: Levinson, 2016

3.4. *Melissa officinalis* e atividade anti-herpética

Popularmente conhecida como “erva cidreira verdadeira” e frequentemente classificada de forma equívoca como “erva cidreira de folha” (*Lippia alba*), a *Melissa officinalis* é uma planta da família *Lamiaceae* que tem sido alvo de estudos por apresentar efeitos inibitórios contra o HSV, tanto em ambiente extra quanto intracelular. O interesse na *Melissa officinalis* surgiu após estudos que evidenciaram atividade antibacteriana e antiviral de plantas também pertencentes à família *Lamiaceae*, como Alecrim (*Rosmarinus officinalis*) e Segurelha (*Satureja hortensis*) (GAVANJI *et al.*; 2015)

3.4.1 Critérios para avaliação de extratos vegetais

Para avaliar os índices de segurança e toxicidade do extrato de uma planta é necessária a definição de dois valores: IC50 e CC50. Ambos são obtidos a partir de ensaios de diluição do extrato adicionado na cultura de células infectadas, sendo o valor de IC50 correspondente à metade da concentração máxima necessária para inibir o patógeno estudado, e o valor de CC50 corresponde à concentração do extrato que ocasiona morte de 50% das células viáveis do hospedeiro. A fração entre CC50 e IC50 é denominada SI (*Selectivity Index*). Um valor alto de índice de seletividade para um extrato indica que o mesmo é eficaz em eliminar o patógeno sem causar grandes danos ao hospedeiro e o ideal é que o valor de CC50 seja sempre maior que o de IC50 (ASTANI, REICHLING e SCHNITZLER, 2012; ASTANI, NAVID e SCHNITZLER, 2014; GAVANJI *et al.*, 2015)

3.4.2 Eficácia da *Melissa* na inibição do HSV resistente ao Aciclovir

De acordo com a literatura, o extrato da *Melissa officinalis* possui diversos compostos fenólicos que caracterizam sua atividade anti-viral, destacando-se entre eles o ácido rosmarínico, ácido

cafeico, ácido ferúlico e ácido p-cumarínico (RECHIS, 2010; ASTANI, REICHLING e SCHNITZLER, 2012).

Em estudos realizados recentemente foi possível testar a eficácia do extrato aquoso da *Melissa officinalis* e de seus principais compostos separadamente, sendo a maioria dos estudos realizados em cultura de células renais de macaco verde africano (*Cercopithecus sabaeus*) da linhagem Vero. Apesar de os compostos fenólicos anteriormente citados terem apresentado atividade anti-HSV eficaz, nenhum individualmente apresentou desempenho maior do que o extrato, podendo-se concluir que é necessária interação entre esses compostos. Tanto em experimentos feitos com amostras de HSV sensíveis quanto em amostras resistentes ao Aciclovir, houve sucesso na ação do extrato, pois este age no vírus inibindo sua aderência às células humanas (ASTANI, REICHLING e SCHNITZLER, 2012; ASTANI, NAVID e SCHNITZLER, 2014; GAVANJI *et al.*, 2015).

No estudo de Astani, Reichling e Schnitzler em 2012, o extrato da Melissa atingiu Índice de Seletividade de 875, considerado um valor alto para extratos vegetais, e em 2014 quando testado em células Vero contra duas estirpes de herpes vírus do tipo 1 resistente ao Aciclovir, o extrato apresentou Índice de Seletividade de 2792 e 1522 para as variações testadas. Assim sendo, o extrato da Melissa é não só uma alternativa ao tratamento com Aciclovir como um potencial profilático e potente finalizador de infecções. É importante ressaltar que nos ensaios feitos, após período de incubação de células infectadas em tratamento com o extrato em quantidade 10 vezes menor que a máxima concentração citotóxica, a inatividade viral chegou a 99%. (ASTANI, REICHLING e SCHNITZLER, 2012; ASTANI, NAVID e SCHNITZLER, 2014).

3.5 Criação de produtos à base de *Melissa officinalis*

Nos últimos anos surgiram diversos estudos voltados para a produção de fármacos alternativos ao Aciclovir e seus derivados tendo a Melissa como base, inclusive no Brasil, onde se destaca a produção de gloss à base de Melissa e gel à base do extrato. Todos foram desenvolvidos com foco na infecção oral causada pelo HSV-1, de forma que não foi encontrado em literatura experimentos finalizados ou em andamento para o desenvolvimento de pomadas, geles, cremes e loções derivadas do extrato de Melissa com finalidade de encerrar infecções genitais causadas pelo HSV-1. A respeito do HSV-2 foi evidenciada atividade inibitória promissora de algumas plantas da família *Lamiaceae* (como a *Rosmarinus officinalis*), mas não especificamente do extrato da *Melissa officinalis* como alvo principal de estudos (RECHIA, 2010; MOURA *et al.*, 2017).

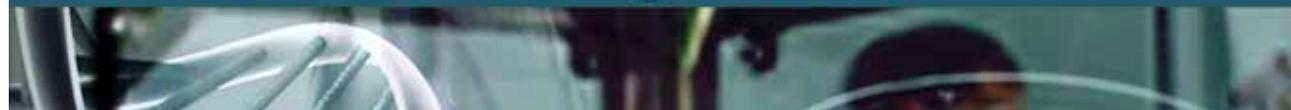
Conclusão

Os resultados obtidos em pesquisa de literatura indicam que o número de casos de herpes simples resistentes ao Aciclovir e o número de mortes por encefalite viral causada pelo HSV são crescentes. O extrato da *Melissa officinalis* foi eficaz em inibir a atividade viral do HSV-1 em região

extracelular mesmo quando testada em baixas concentrações, podendo ser usada de forma segura em concentrações menores que a máxima não-citotóxica. Contra o HSV-2 há evidências de que o extrato hidroalcoólico da Melissa é eficiente contra a aderência viral às células hospedeiras, porém é necessária investigação aprofundada. Dessa forma, pode-se concluir que o extrato da Melissa é uma potente e segura matéria prima para futuros fármacos de tratamento para herpes simples, devendo ser estimulada a pesquisa de novos excipientes para criação de medicamentos que sejam voltados para a eliminação do HSV-1 na região genital e do HSV-2 tanto na região genital quanto oral.

Referências

- AGELIDIS, A. M.; SHUKLA, D. Cell entry mechanisms of HSV: what we have learned in recent years. *Future virology*, Volume 10, Issue 10, pages 1145–1154, October 2015.
- ASTANI, A.; NAVID, M. H.; SCHNITZLER, P. Attachment and Penetration of Acyclovir-resistant Herpes Simplex Virus are Inhibited by Melissa officinalis extract. *Phytotherapy Research*. Volume 28, Issue 10, Pages 1547-1552, October 2014.
- ASTANI, A.; REICHLING, J.; SCHNITZLER, P. Melissa officinalis Extract Inhibits Attachment of Herpes Simplex Virus in vitro. *Chemotherapy*. Volume 58, pages 70-77, March 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Herpes Simples. Disponível em: < <http://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2079-herpes-simples> >. Acesso em 24 de julho de 2015.
- BOHN-WIPPERT, K.; SCHMITD, S.; RUNTZE, A.; ZELL, R. Resistance testing of clinical herpes simplex virus type 2 isolates collected over 4 decades. *International Journal of Medical Microbiology*. Volume 305, Issue 7, Pages 644-651, October 2015.
- CONSOLARO, A.; CONSOLARO, M. F. M-O. Diagnóstico e tratamento do herpes simples recorrente peribucal e intrabucal na prática ortodôntica. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial*. Maringá, v. 14, n. 3, p. 16-24, maio/jun. 2009
- GAVANJI, S.; SAYEDIPOUR, S. S.; LARKI, B.; BAKHTARI, A. Antiviral activity of some plant oils against herpes simplex virus type 1 in Vero cell culture. *Journal of Acute Medicine*. Volume 5, Issue 3, Pages 62-68, September 2015.
- GELLER, M.; NETO, M. S.; RIBEIRO, M. G.; OLIVEIRA, L.; NALIATO, E. C. O.; ABREU, C.; SCHECHTMAN, R. C. Herpes Simples: atualização clínica, epidemiológica e terapêutica. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Volume 24, páginas 260-266, 2012.
- HUSSIN, A.; MD NOR, N. S.; IBRAHIM, N. Phenotypic and genotypic characterization of induced acyclovir-resistant clinical isolates of herpes simplex virus tipe 1. *Antiviral Research*. Volume 100, Issue 2, pages 306-313, November 2013.
- KAYE, Kenneth M. *Manual MSD*, Kenilworth, Merck & Co. 2018. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/herpes-v%C3%ADrus/infec%C3%A7%C3%B5es-por-herpes-v%C3%ADrus-simples-hsv#v1019713_pt>. Acesso em 24 de julho de 2019.
- LEVINSON, W. *Microbiologia médica e Imunologia*. 13ª edição. Porto Alegre, AMGH. 2016.
- LIMA, L. R. P. *Diagnóstico, epidemiologia e caracterização molecular do Herpesvírus humano 2 (HHV-2) em mulheres profissionais do sexo e gestantes*. 126f. Tese de Doutorado em Medicina tropical. Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.



MOURA, D. S. C.; SILVA, D. B.; BISSACO, E. L.; MIGUEL, I. F.; CUNHA, M. F.; SANTOS, M. J. T.; SILVA, M. A.; YOSHIDA, S. Y.. Gloss para herpes simples *Melissa officinalis*. *Pesquisa e Ação*. Volume 03, Número 01, Maio de 2017. Disponível em: <<https://revistas.brazcubas.br/index.php/pesquisa/article/view/263>>

PENELLO, A. M., CAMPOS, B. C., SIMÃO, M. S., GONÇALVES, M. A., SOUZA, P. M.T., SALLES, R. S., PELLEGRINI, E. Herpes genital. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. Páginas 64-72. 2010.

PIRES, L. H. Z.; REIS, C. H. M. Encefalite Herpética por HSV-1 – Relato de caso. *Revista Científica da FMC*. Vol. 11, nº1, julho de 2016.

RECHENCHOSKI, D. Z.; FACCIN-GALHARDI, L. C.; LINHARES, R. E. C.; NOZAWA, C. Herpesvirus: an underestimated vírus. *Folia Microbiologica*, Volume 62, Issue 2, pages 151–156, 2016.

RECHIA, L. M. Desenvolvimento e avaliação de estabilidade de gel a base de extrato de *Melissa Officinalis* L. 128f. Dissertação de mestrado em Farmácia. Universidade Federal de Santa Catarina, Faculdade de Farmácia. Florianópolis, 2010.

ROEHE, P. *Virologia Clínica Humana*. Disponível em < <http://www.ufrgs.br/labvir/material/poligrafo2.pdf>>. Acesso em 03 de julho de 2019.

TAGLIARI, N. A. B., KELMANN, R. G., DIEFENTHALER, H. Aspectos terapêuticos das infecções causadas pelo vírus herpes simples tipo 1. *Perspectiva*. V.36, n.133, p.191-201, março/2012.

WERTHEIM, J. O.; SMITH, M. D.; SMITH, D. M.; SCHEFFLER, K.; POND, S. L. K. Evolutionary origins of human herpes simplex viruses 1 and 2. *Molecular biology and evolution*, volume 31, issue 9, Pages 2356–2364, September 2014.

WHO. World Health Organization. Call for more research and greater efforts to prevent and control the spread of herpes simplex virus. Disponível em <<https://www.who.int/reproductivehealth/topics/rtis/hsv2-estimates/en/>>. Acesso em 07 de julho de 2015.