

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Odontologia
Graduação em Odontologia



Trabalho de Conclusão de Curso

Complicações bucais do Herpes Zóster

Rodger Pablo Silva de Oliveira

Pelotas, 2019

Rodger Pablo Silva de Oliveira

Complicações bucais do Herpes Zóster

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Torriani

Co-orientador: Dr. José Ricardo Souza Costa

Pelotas, 2019

Rodger Pablo Silva de Oliveira

Complicações bucais do Herpes Zóster

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial, para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 26/06/2019

Banca examinadora:

Prof. Dr. Marcos Antonio Torriani

Doutor em Odontologia (área de concentração Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo Facial) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Prof^a. Dr^a. Cristina Braga Xavier

Doutora em Odontologia (área de concentração Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo Facial) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Dr. Frederico Saueressig

Doutor em Odontologia (área de concentração Estomatologia Clínica) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Dr^a. Beatriz Farias Vogt (suplente)

Doutora em Odontologia (área de concentração Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo Facial) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Notas Preliminares

O presente trabalho de conclusão de curso foi redigido segundo o Manual de Normas para Dissertações, Teses e Trabalhos Científicos da Universidade Federal de Pelotas de 2013, adotando o Nível de Descrição Tradicional, descrito no referido manual. <<http://sisbi.ufpel.edu.br/?p=documentos&i=7>> Acesso em: 19/06/2019.

Resumo

OLIVEIRA, Rodger Pablo Silva de. **Complicações bucais do Herpes Zóster. 2019.** 64 p. Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia – Graduação em Odontologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

O presente trabalho é um estudo secundário e retrospectivo sobre complicações bucais do herpes zóster e seu objetivo principal é identificar esses agravos definindo população afetada, etiopatogênese, terapêutica, prognóstico e prevenção. Através da pesquisa nas bases de dados eletrônicas: *BVS-Bireme, PubMed-MEDLINE, SciELO-LILACS, DOAJ, JIAOMR, IJDR, ISI/Web of Science, Redalyc, Science Direct* e Google Acadêmico foi obtido 56 artigos contendo 68 relatos de casos, 1 estudo multicêntrico de 10 anos com 30 pacientes imunocomprometidos, 1 revisão com 11 relatos de casos com necrose óssea alveolar e 176 artigos complementares. Os resultados apontam não haver predileção por sexo, a maioria dos pacientes afetados possui idade superior a 40 anos dentro da faixa etária pesquisada entre 12 a 86 anos. As complicações bucais são ulcerações, odontalgia, lesões periapicais, reabsorções dentárias, desvitalização pulpar, osteonecrose, esfoliação dentária espontânea e osteomielite de distribuição quase igual entre maxila e mandíbula. Existe o predomínio da osteonecrose como complicação bucal mais prevalente. O nervo trigêmeo é afetado entre 18.5% a 22% do total de casos de HZ e, apesar da evidência limitada para os ramos V2 e V3, estudos de patogênese contribuíram para compreensão do mecanismo de patologia vascular e nervosa para complicações bucais derivadas, demonstrando que a reativação ganglionar possibilita replicação viral pelos nervos sensoriais para a face e pelas fibras sensoriais aferentes disseminando transaxonalmente partículas virais na adventícia arterial em fase inicial do Zóster e na túnica média e íntima em fase posterior, devido à propagação transmural, ocasionando isquemia, hemorragia vascular, oclusão e perda da contratilidade vascular. Os sintomas iniciais são inespecíficos e o diagnóstico baseia-se na avaliação das manifestações clínicas. Os fatores precipitantes incluem o tratamento sistêmico imunodepressor ou imunossupressor, lesões físico-químicas por quimioterapia e radioterapia, doenças sistêmicas, senilidade e estresse físico ou emocional. Como conduta a manutenção dos sintomas, terapia não cirúrgica conservadora, exodontia, endodontia, intervenção cirúrgica precoce, desbridamento cirúrgico do tecido necrótico conjuntamente ao acompanhamento periódico são relatados. A variabilidade encontrada na administração medicamentosa sugere não haver um padrão estabelecido, no entanto, a terapêutica antiviral, prioritariamente dentro de 72 horas após o início da erupção cutânea, associado à conveniência da prescrição de corticosteroides na dor aguda e analgésicos e antidepressivos tricíclicos na dor crônica reduzem significativamente a duração da replicação viral, gravidade da doença, duração da dor atípica e aceleram o processo cicatricial. Quanto ao prognóstico, todos pacientes acompanhados obtiveram resultados positivos no prazo de 24 horas até duas semanas para casos menos complexos,

enquanto 3 semanas e até 1 ano para casos mais complexos. A vacinação profilática contra o VVZ é a medida mais eficaz de prevenção para diminuir a incidência de HZ na população da quinta e sexta década de vida apresentando eficácia acima de 85%, sendo recomendado a vacina recombinante de subunidade não viva contendo glicoproteína E do VVZ em 2 doses. Conclui-se que é primordial ter conhecimento sobre a relevância clínica do HZ e as modalidades de tratamento e prevenção visando prevenir complicações bucais graves decorrentes do percurso da doença.

Palavras-chave: herpes zóster; vírus varicela-zóster; complicações bucais; osteonecrose; vasculopatia.

Abstract

OLIVEIRA, Rodger Pablo Silva de. **Oral manifestations of herpes zoster**. 2019. 64 p. Final Work in Dentistry. Graduation in Dentistry. Federal University of Pelotas, Pelotas, 2019.

The present work is a secondary and retrospective study about oral complications of herpes zoster and its main objective is to identify these diseases defining the affected population, etiopathogenesis, therapeutics, prognosis and prevention. Were obtained from the electronic databases BVS-Bireme, PubMed-MEDLINE, SciELO-LILACS, DOAJ, JIAOMR, IJDR, ISI/Web of Science, Redalyc, Science Direct and Google Scholar; 56 articles containing 68 case reports, 10-year multicenter study with 30 immunocompromised patients, one review with 11 case reports of alveolar bone necrosis and 176 complementary articles. The results indicate that there is no predilection for sex, the majority of affected patients are over 40 years of age within the age group studied between 12 and 86 years. The oral complications are ulcerations, toothache, periapical lesions, dental resorptions, pulp devitalization, osteonecrosis, dental exfoliation and osteomyelitis of almost equal distribution between maxilla and mandible. There is a predominance of osteonecrosis as the most prevalent oral complication, followed by dental exfoliation. Despite limited evidence for branches V2 and V3 affected by varicella zoster virus, HZ pathogenesis studies contribute to understand the mechanism of vascular and nerves pathology for these oral complications that demonstrate that the neural ganglia reactivation in the trigeminal enables the virus to replicate through the sensory nerves to the face and the afferent sensory fibers, by transaxially disseminating viral particles into the arterial adventitia in the early phase of the Zoster and into the mid and intimal tunica in the posterior phase due to transmural propagation causing ischemia, vascular hemorrhage, occlusion and loss of vascular contractility. The initial symptoms are nonspecific and the diagnosis is based on the evaluation of the clinical manifestations. Precipitating factors include immunosuppressive or immunosuppressive systemic treatment, physical-chemical lesions by chemotherapy and radiotherapy, systemic diseases, senility and physical or emotional stress. Symptoms maintenance, conservative non-surgical therapy, dental extraction, endodontics, early surgical intervention, surgical debridement of necrotic tissue together with periodic monitoring are reported as conduct. The variability found in the drug administration suggests there is no established standard, however, antiviral therapy, primarily within 72 hours after the onset of skin rash associated with the convenience of prescribing corticosteroids in acute pain and analgesics and tricyclic antidepressants in chronic pain significantly reduce the duration of viral replication, disease severity, duration of atypical pain and accelerate the healing process. As for prognosis, all patients followed up had positive results within 24 hours to two weeks for less complex cases, while three weeks and up to one year for more complex cases. Prophylactic vaccination against VZV is the most effective prevention

measure to decrease the incidence of HZ in the fifth and sixth decade of life with efficacy above 85% and 2-dose recombinant zoster vaccine, which is a nonlive, subunit vaccine containing VZV glycoprotein E is recommended. It is concluded that it is essential to have knowledge about the clinical relevance of HZ and the modalities of treatment and prevention in order to prevent serious oral complications resulting from the course of the disease.

Key-words: herpes-zoster; varicella-zoster virus; oral manifestations; buccal complications; osteonecrosis; onj; vasculopathy.

Sumário

1 Introdução	10
2 Metodologia	13
3 Resultados e Discussão	15
3.1 Etiopatogênese do HZ e complicações do VVZ	21
3.2 Observações clínicas e diagnóstico do HZ	29
3.3 Terapêutica	31
3.4 Prevenção contra HZ	36
4 Considerações finais	38
Referências	40

1 Introdução

O vírus de DNA alfa neurotrópico exclusivamente humano varicela-zoster (VVZ) ou (HHV-3) da família *Herpesviridae* é um organismo acelular com capacidade de transmissão por gotículas respiratórias ou contato com as lesões da doença e facilidade de contágio em indivíduos sem exposição prévia ao vírus. Ao infectar células do trato respiratório e do epitélio conjuntivo relacionado tende a ser transportado pela corrente sanguínea e pelo sistema linfático. Na infecção primária após um período de 7 a 14 dias de incubação é induzida uma resposta imunológica na forma aguda ocasionando um distúrbio denominado varicela (catapora). Nessa fase raramente a cavidade bucal é afetada e a forma clínica apresenta-se prioritariamente de maneira cutânea corporal abrangente, clinicamente evidente, a partir do surgimento de vesículas eritematosas que ulceram em crostas múltiplas, podendo acompanhar frequentemente debilidade febril, cefaleia e mal-estar na sua ocorrência. Posteriormente, com a regressão clínica de sua fase aguda, o vírus entra em latência nos neurônios que residem no nervo craniano, na raiz dorsal e nos gânglios autonômicos. Presume-se que partículas virais sejam preservadas em estado latente em um ou mais gânglios dos nervos sensoriais, sejam espinhais posteriores ou sensitivos cranianos. À medida que diminui a imunidade mediada por células específicas do VVZ ou em momento de falha imunológica do hospedeiro pode ocorrer sua reativação a partir de 1 ou mais gânglios e viajar periféricamente produzindo um distúrbio dermatoneurológico denominada herpes-zóster (cobreiro), de maior duração clínica que o distúrbio inicial e com prevalência aumentada com o avanço da idade. Com semelhanças clínicas com a Varicela, porém patognomônicas, que clinicamente apresenta três fases, prodrômica, aguda e crônica. Em fase aguda as reações inflamatórias como ganglionites ativas podem resultar em necrose neural e neuralgia grave. Conforme o VVZ acompanha o percurso do nervo sensitivo afetado ou o trajeto de uma ou mais divisões do nervo trigêmeo ou torácico sintomas prodrômicos de dor intensa, por vezes, descritos como queimação, formigamento, incômodo pontiagudo ou cortante unilateral podendo se estender para a linha média conjuntamente às lesões da pele que recobrem a área são identificados. Apenas 1 em 10 pacientes não apresentarão dor

prodromática, no restante a dor ocorre prioritariamente antes da fase aguda de erupção das lesões cutâneas ou mucosas relacionada a um ou mais dermatômo acometido, podendo acompanhar febre, mal-estar e cefaleia, normalmente 1 a 4 dias antes do desenvolvimento das erupções. Pode haver ausência de vesículas e erupções cutâneas, mas hiperestesia do nervo podendo acompanhar febre, cefaleia, mialgia e linfadenopatia num padrão denominado *zoster sine herpette*. A fase aguda iniciará, por vezes, no momento em que a área epitelial acometida desenvolver vesículas brancas, opacas, de 1 a 4 mm, localizadas e unilaterais, dispostas em uma base eritematosa não ultrapassando a linha média tendendo no período de 3 a 4 dias a pustular e formar ulcerações rasas, incidindo na formação de crostas após 7 a 10 dias. O exantema regride em 2 a 3 semanas em imunocompetentes e no processo cicatricial poderá ocorrer cicatriz hipopigmentada ou hiperpigmentada. A imunidade individual do paciente influi diretamente no padrão de alterações clínicas, ou seja, os anticorpos circulantes contra a varicela predizem o grau da síndrome clínica do zóster, podendo esta ocorrer apenas na forma localizada. Frequentemente acontece apenas uma recidiva no percurso de vida e observa-se ampla variação de acometimentos entre segunda e oitava década de vida, sendo as complicações bucais relacionadas à reativação e replicação viral no percurso do nervo trigêmeo, porém raramente ocorrem problemas mais graves de âmbito sistêmico, como, por exemplo, meningite e encefalite. (BORAKS, 2011; MARCUCCI, 2005; MORAIS; SILVA, 2015; NAGEL; BUBAK, 2019; NEVILLE, 2016; SCULLY, 2009; TIDWELL et al., 1999; TOMMASI, 2014).

Existem poucos trabalhos na área odontológica que demonstram as relações existentes entre complicações bucais e herpes zóster e que desta maneira não ampliam suficientemente a base de dados para suporte à atuação do odontólogo. Nesse entender, as complicações bucais do HZ influenciam de maneira decisiva a qualidade de vida do paciente acometido ao afetar a integralidade da saúde da pessoa. Nesse entendimento, o cirurgião-dentista, seja como clínico geral ou especialista, tanto em nível clínico, ambulatorial ou internação, deve possuir parâmetros adequados para manutenção da saúde de pacientes acometidos por alterações do quadro de normalidade bucal, colaborando e agregando com protagonismo na área de saúde. Deve exercer ações que visem minimizar os efeitos das complicações bucais baseando-se no diagnóstico e terapêutica adequada com fins a possibilitar a melhora do paciente. Devido a isso, essas situações exigem do

profissional de odontologia um nível adequado de conhecimento para poder promover saúde bucal em níveis primários, secundários e terciários, apesar de existirem situações que exigem intervenção simultânea aos cuidados de outros profissionais da área de saúde (MORAIS; SILVA, 2015). A contribuição desta revisão visa compilar estudos sobre o assunto, de maneira a propiciar informação de suporte ao clínico, mediante o adequado tratamento de dados disponibilizados. Tendo em vista o estabelecido na literatura atual sobre o tema, pretende-se com o referido trabalho caracterizar as complicações bucais relacionadas ao HZ e possibilitar informação de fundamental importância para atuação do cirurgião-dentista, e, assim, frente às especificidades dessa população, melhorar a assistência de quadros complicados. Em concordância, como objetivo geral buscou-se identificar, através de uma revisão da literatura, as complicações bucais observadas e publicadas sobre HZ, além disso, como objetivos específicos buscou-se definir sua etiopatogênese, populações afetadas, como também, especificar a conduta/ terapêutica aplicada, prognóstico e prevenção frente às alterações clínicas presentes nos relatos de casos clínicos e artigos relacionados publicados sobre o assunto, com fins de fornecer informação de suporte ao clínico frente à raridade e manejo da situação odontológica incomum.

2 Metodologia

Trata-se de um estudo secundário e retrospectivo da literatura científica, com a finalidade de identificar, reunir e avaliar criticamente as evidências disponíveis em artigos originais a partir de fontes primárias e secundárias referente às complicações bucais observadas em pacientes com herpes zóster e, mediante isso, analisar e sintetizar as informações obtidas, propondo estabelecer quais são as complicações bucais encontradas sobre o assunto, fornecer informação de suporte para o cirurgião-dentista frente à raridade e manejo da situação clínica odontológica incomum e identificar a conduta/ terapêutica aplicada nas alterações clínicas odontológicas presentes. A pesquisa foi norteada por meio das seguintes perguntas problema: Quais são as complicações bucais relacionadas ao herpes zóster (HZ)? Qual a população mais afetada pelas complicações bucais no herpes zóster? Qual a conduta recomendada ou terapêutica aplicada ao paciente acometido por manifestações bucais relacionadas ao HZ? Qual a relação entre reativação e replicação do vírus Varicela Zóster (VVZ) e a etiopatogênese das complicações bucais no HZ? Qual o prognóstico para complicações bucais no herpes zóster? É possível prevenir as complicações bucais relacionadas ao HZ? Nesse caso, devido ao diferencial nos processos de indexação nas bases de dados bibliográficas optou-se pela busca por termos livres possíveis de relacionar a busca em torno do assunto em estudo, utilizando-se descritores genéricos. A coleta, análise e seleção do conjunto inicial de artigos mais relevantes dentro dos termos pesquisados em bases de dados bibliográficos — *BVS-Bireme, PubMed-MEDLINE, SciELO-LILACS, DOAJ, JIAOMR, IJDR, ISI/Web of Science, Redalyc, Science Direct e Google Acadêmico* possibilitou obter um conjunto de 7 palavras-chave/*keywords* com função de contribuir para a seleção refinada de artigos referentes ao tema complicações bucais e HZ. A identificação de sinônimos para todos os termos associados às palavras-chaves contribuiu para uma pesquisa mais abrangente estabelecendo a composição do núcleo de partida deste estudo. Do montante primário se obteve a identificação de outros referenciais bibliográficos adequados e aplicou-se o refinamento da pesquisa com a combinação dos termos *zoster, osteonecrosis, spontaneous tooth exfoliation, bucal manifestations, oral complications, treatments, prevention, VZV* e

management, possibilitando focar no tema central da proposta. Como informação adicional também foram pesquisadas fontes nacionais como o Ministério da Saúde e Portal CAPES. Dessa maneira, foram selecionados pela leitura exploratória do resumo/*abstract* e dos títulos relacionados à temática estudada, artigos escritos em inglês, português e espanhol, publicados até 2019; incluindo aqueles disponíveis online. Foram excluídos os artigos duplicados, que focavam em alterações faciais como cicatrizes faciais, paralisia do nervo facial e Neuralgia pós-herpética associada ao Zóster, artigos publicados em idiomas diferentes dos supracitados, para então proceder com os artigos que foram lidos integralmente. Foram incluídos na pesquisa todos os relatos de casos clínicos originais indexados até 2019 e foram acrescentados artigos sobre o HZ, livros-textos e outros artigos de interesse indexados em bases de dados. Mediante essa estratégia para recuperação de um maior número de artigos publicados dentro dos critérios previamente estabelecidos pelo método consolidou-se um conjunto final ampliado de obras alinhadas com a temática do trabalho. Esse referencial obtido foi incluído e categorizado em uma biblioteca única no programa *Documents (Readdlle inc., EUA)* delimitando os principais itens de cada artigo selecionado (autor, ano, país de origem, tamanho de amostra e tipo de estudo). Seus resultados foram avaliados para verificar a conformidade dos dados e para síntese do conhecimento, procurando evitar possíveis equívocos. Ao final, através da aplicação dos critérios de inclusão foi possível construir o presente trabalho, a partir dos respectivos artigos completos obtidos em formato *Portable Document Format (.pdf)*.

3 Resultados e Discussão

Os resultados deste trabalho foram embasados em publicações científicas de base de dados e periódicos das ciências da saúde nas áreas de odontologia e medicina, conjuntamente, devido à necessidade de obter o maior número de publicações reportadas contendo alterações clínicas ocasionadas pelo HZ e informações complementares no âmbito da pesquisa. Analisando-se as publicações, observou-se que os textos mais antigos indexados na base de dados referem-se ao ano de 1955 e 1965; Houve um ciclo de produção mais acentuado no período de 2009 a 2010 e 2012 a 2018. Os resultados provenientes do levantamento da produção por país evidenciaram que se considerando países com 2 ou mais publicações a Índia destacou-se na produção científica, possuindo o maior número de relatos de casos clínicos publicados. Pelos critérios de inclusão, foram selecionados 56 artigos contendo relatos de casos clínicos, sendo 26 da Índia, 9 dos EUA, 4 da Inglaterra e o restante de outros países. Também foram selecionados 1 estudo multicêntrico de 10 anos, 1 revisão com 11 relatos de casos com necrose óssea alveolar documentada na faixa etária de 15 a 85 anos e 176 artigos complementares sobre a temática pesquisada. Mediante isso, os resultados da análise do material pesquisado são apresentados no decorrer da discussão.

Nos 56 artigos contendo relatos de casos, identificou-se 68 pacientes de ambos os sexos entre imunocomprometidos e imunocompetentes com complicações bucais; sem diferença estatística significativa considerando essas definições. As idades variaram de 12 a 86 anos, sendo que apenas 1 paciente era menor que 20 anos e a maioria dos indivíduos possuíam idade superior a 40 e inferior a 55 anos. Destes, 40 pacientes mostraram predomínio da osteonecrose como complicação bucal, sendo a alteração incomum mais prevalente nos 68 pacientes investigados, ou seja, 58,82% de frequência; enquanto 36 pacientes apresentaram esfoliação espontânea dos dentes (perda pontual de dentes após herpes zoster). Considerando que um mesmo indivíduo pode apresentar mais de um tipo de alteração, vemos que 32 destes pacientes apresentaram essas duas alterações concomitantemente. Nos artigos que foram investigados a odontalgia aparece em 12 pacientes; a osteomielite em 5 e a reabsorção de canal em 5 dos 56 relatos de caso. Apenas 1 artigo relata

necrose labial associado ao HZ. Devido à variabilidade do quadro clínico de acordo com o recorte cronológico da doença, há pacientes acometidos com manifestações clínicas mínimas, potencialmente iniciais, predominando as ulcerações isoladamente citadas em 6 pacientes, sendo 2 destes associados a complicações bucais mais graves. Como constatado, devido ao acometimento na cavidade bucal devemos considerar como característica clínica essencial a presença de alteração unilateral sem atravessar a linha média, principalmente dor precedendo aparecimento de vesículas. Mediante análise quanto ao prognóstico, todos pacientes acompanhados que sofreram intervenção e aplicação terapêutica obtiveram resultados positivos no prazo de 24 horas, 3 dias, 7 dias e até duas semanas para casos menos complexos a depender do percurso clínico, enquanto 3 semanas, 6 meses e até 1 ano para casos mais complexos. Nesses 56 relatos de caso, foram encontrados importantes achados associados com o VVZ, que tem sido sugerido como fator desencadeante de complicações bucais no herpes zóster. Reafirmando o pesquisado, autores destacam que, entre o aparecimento do exantema e a osteonecrose relacionada a reativação do VVZ tem-se o intervalo entre 14 e 42 dias com média de 21 dias. Independente do sexo a quinta década de vida é a mais afetada e ocorre uma distribuição quase igual entre maxila e mandíbula. Considerando que são complicações bucais derivadas da reativação e replicação viral, é importante o diagnóstico precoce visando neutralizar a progressão viral e suas consequências no âmbito odontológico (ARORA et al., 2015; ASHA et al., 2014; BADIATE, 2009; BANDRAL et al., 2010; BANSAL et al., 2012; CARBONE et al., 2004; CHANDAK; PANDILWAR, 2012; CHHIMWAL; SHRIVASTAVA; BHAVASAR, 2015; CLOAREC et al., 2014; GABRIC et al., 2017; GARTY et al., 1985; GEETA et al., 2014; GHOLAMI et al., 2016; GUPTA et al., 2015; GUPTA et al., 2016; GUTTIGANUR et al., 2013; HASAN et al., 2012; JAIN; JAGADISH; MANJUNATH, 2010; KAMARTHI et al., 2009; KASHINATH; SHEKAR, 2011; KAUR et al., 2016; KIM et al., 2012; LAMBADE et al., 2011; MAHAJAN et al., 2013; MALOTH et al., 2015; MCCORMICK et al., 2016; MEER et al., 2006; MENDIETA et al., 2005; MINTZ; ANAVI, 1992; MOSTOFI et al., 1987; MUTO et al., 1990; ONEM et al., 2009; OWOTADE, 1999; PAQUIN et al., 2017; PATEL et al., 2016; PATIL et al., 2013; 2015; PILLAI et al., 2006; POGREL; MILLER, 2003; RAI et al., 2016; RAMCHANDANI; MELLOR, 2005; 2007; RUDD et al., 2014; SACHDEV et al., 2016; SCHWARTZ; KVORNING, 1982; SHARMA; CHAUHAN, 2017; SHARMA et al., 2012; SIWAMOGSTHAM; KUANSUWAN;

REICHART, 2006; SOLOMON et al., 1986; SOMMER et al., 2018; SONG; SEO; LEE, 2015; TABRIZI et al., 2014; THAKUR, 2017; TIDWELL et al., 1999; TSAI et al., 2017; WADHAWAN et al., 2015; WRIGHT et al., 1983; YADIRA, 2016; YAMAMOTO et al., 2004).

O relato de caso publicado por Patel (2016) descreve um paciente que desenvolveu radiolucências periapicais em todos os dentes envolvidos na distribuição nervosa afetada e mediante técnicas moleculares e de cultura foi confirmado a presença de DNA do VVZ no sistema de canais radiculares na ausência de bactérias, podendo sugerir que o vírus pode causar necrose pulpar localizada e periodontite apical. Sabe-se que a replicação viral no nervo afetado pode mimetizar dor de origem odontogênica, principalmente durante o estágio prodromico da doença e o falso diagnóstico de patologia pulpar pode ocasionar terapêutica endodôntica radical desnecessária, como em 3 casos relatados.

No relato de caso publicado por McCormick (2016) o paciente com necrose labial extensa devido a vasculite herpética por reativação do VVZ recebeu prescrição tópica de aciclovir 5% 6 vezes ao dia, cloridrato de valaciclovir sistêmico 500mg durante 7 dias e analgésicos. Estendido por duas semanas terapia antiviral e 2 semanas depois cirurgia reconstrutiva do lábio, com devida resolução do quadro clínico. O autor destaca que quando as características clínicas isoladamente não permitem determinar o diagnóstico, pode ser necessário obter resultados laboratoriais para as imunoglobulinas, sendo VVZ IgG normal <1.09, enquanto o VVZ IgM normal <0.91. Além de que a reação em cadeia da DNA polimerase pode identificar o tipo específico de vírus, podendo ainda a própria resposta do hospedeiro à terapia antiviral confirmar a reativação viral como causa indutora da complicação bucal.

No estudo transversal multicêntrico de 10 anos de Tabrizi (2014) realizado com 30 pacientes imunocomprometidos apresentando média de 52,6 anos com osteomielite causada por herpes zóster, documentada radiograficamente e histopatologicamente, foi verificado que o corpo da mandíbula foi o local mais afetado com período médio de internação para o manejo da osteomielite de 19,1 dias. O teste de PCR foi positivo para VVZ em 21 pacientes. Os achados histopatológicos podem ser inespecíficos revelando necrose óssea não específica, tecido ósseo não vital com reabsorção periférica circundada por tecido conjuntivo reativo e o teste de PCR pode não ser positivo para todos os pacientes com

osteomielite induzida por HZ. O desbridamento do osso mandibular foi realizada em 23 pacientes e 7 pacientes foram tratados apenas com medicação sem qualquer cirurgia.

Jain, Jagadish e Manjunath (2010) em relato de caso de fratura patológica da mandíbula relacionado ao herpes zóster disponibilizaram dados da literatura científica sobre pacientes com infecção VVZ associada à osteonecrose ou esfoliação dos dentes. São 29 outros casos publicados entre 1955 e 2009 de necrose alveolar pós-herpética e esfoliação espontânea dos dentes em pacientes de ambos os sexos imunocomprometidos e imunocompetente na faixa etária de 6 a 86 anos. Além disso, referenciaram a revisão dos 11 relatos de casos com necrose óssea alveolar documentada na faixa etária de 15 a 85 anos publicado por Wright et al. em 1983.

Nesse contexto, argumentaram que mediante esses dados disponíveis não é possível determinar em que medida doenças sistêmicas podem contribuir para a gravidade de complicações relacionadas ao VVZ, pois em alguns pacientes não estavam presentes alterações sistêmicas e as complicações bucais foram semelhantes a imunocomprometidos. Além disso, parece não haver predileção por sexo, mas haver leve predileção pela mandíbula, mais dentes perdidos na mandíbula e em 5 casos todos os 7 dentes do quadrante afetado foram perdidos. Gholami (2016) cita o trabalho de Jain, Manjunath e Jagadish (2010) relatando que 8 pacientes tinham idade inferior a 40 anos e 22 acima de 40 anos. Assim como revisto por Schwartz e Kvorning (1982) onde a distribuição por sexo e idade entre 10 casos estavam de acordo com a literatura sobre o herpes zóster.

Em relato de caso publicado por Mintz e Anavi (1992) e referenciado por Jain, Jagadish e Manjunath (2010) é registrado intervalo de tempo entre a reativação e a osteonecrose com esfoliação dos dentes de em média 21,2 dias, girando em torno de 42 dias, mas podendo surgir após 6 semanas, portanto, destacam não haver intervalo de tempo definido; com alguns autores considerando um evento precoce que ocorre durante as 2 primeiras semanas da reativação viral. Enquanto Hall, Jacobs e O'Malley (1974) consideram ser um evento tardio ocorrendo entre a terceira e a décima segunda semana. Em alguns casos, como aferido por Tabrizi (2014) a necrose óssea alveolar e a esfoliação de elementos dentários aparecem entre 9 a 150 dias após a reativação necessitando por vezes de exodontias dentárias. Portanto, como mencionado por Siwamogstham, Kuansuwan e Reichart

(2006) é de interesse o início imediato da terapia antiviral e o tratamento analgésico agressivo possibilitando a prevenção de eventuais complicações bucais.

A revisão de Meer et al. (2006) inclui Mendieta et al. (2005) e outros 10 casos, produzindo um total de 40 casos, referencia Pogrel e Miller (2003) e Muto et al (1990), mediante o estabelecido, argumenta que existe uma distribuição quase igual entre a maxila e a mandíbula, afetando ambos sexos e com idade média de 55,3 anos, abrangendo a faixa etária entre 12 a 79 anos e com 3 casos em crianças. Na avaliação destes, o desenvolvimento do HZ se deu de forma rápida e a necrose óssea era frequentemente precedida pela erupção vesicular, como padrão dermatomal mencionado por Pogrel e Miller (2003).

No relato de caso de Pogrel e Miller (2003) sobre osteomielite induzida por VVZ, também referenciada por Meer (2006), os autores destacam que a literatura precedente apresenta em torno de 27 relatos de necrose mandibular com esfoliação dental após reativação do VVZ. Na revisão de 23 casos proposta por Muto (1990) e referenciado por Pogrel e Miller (2003) e Meer (2006) é verificado uma faixa etária de 12 a 85 anos, a maioria dos pacientes possui idade superior a 40 anos, com 14 pacientes com nenhuma doença grave antes do início do HZ, sendo a característica comum a todos os relatos o envolvimento unilateral ósseo relacionado à área inervada que foi afetada pelo vírus. Na ocorrência de sequestro ósseo e esfoliação de dentes; todos os casos ocorreram entre 3 a 12 semanas após o início do herpes e foram indolores.

A revisão de Wright et al. (1983) abrange 11 relatos de casos sobre necrose óssea alveolar documentada e HZ entre os anos de 1955 e 1983 com pacientes na faixa etária entre 15 e 85 anos, ambos sexos e com tempo desde o início do HZ até a perda inicial do dente no intervalo entre 12 dias e 1 mês. Nesses relatos, 6 pacientes tinham mais de 60 anos de idade e 5 dos 11 pacientes apresentavam doença maligna; com pacientes com a terapia de irradiação-x antes do início do HZ em nível potencial extremamente baixo para o início de qualquer etiologia osteorradiocrótica. Nesse entender, a terapia de irradiação local pode ser um fator contribuinte para a etiologia e sequelas, mas não é essencial para o resultado desta. A frequência aumentada de HZ com a idade como sugerido por Wright et al. (1983) onde relataram predominância entre idosos maiores de 60 anos é sugerida como sendo devido ao desaparecimento de anticorpos neutralizantes do VVZ, que

geralmente persistem por 40 anos após o ataque original da catapora, assim comentado por Owotade (1999).

A revisão de Cloarec et al. (2014) com 45 casos, sendo o primeiro em 1955 referente a complicações bucais do HZ refere que 25 casos eram de pacientes HIV negativos ou com condição desconhecida, sendo que, em 7 casos não haviam evidências de morbidade. Os relatos de reabsorção radicular interna e desvitalização múltipla de dentes são feitos, por exemplo, nos trabalhos de Gregory et al. (1975), Solomon et al. (1986) e Wadden (1991), enquanto alterações ósseas são relatados, por exemplo, no trabalho pioneiro de Dechaume et al. (1955) e Delbrouck-Poot e Reginster (1979), bem como mencionado por Kaur (2016).

Com base no estudo de 15 anos da população geral publicado por Hope-Simpson (1965) a frequência de HZ foi de 5,4%. Muto et al. (1990) e Sasada et al. (1976) estimam a incidência em 1,4% com aumento associado ao aumento da idade. O risco de reativação do VVZ é variável entre 10 a 30% da população geral infectada com elevação para 50% da população infectada que se encontra na terceira idade (CEBRIÁN-CUENCA, 2010; SACHDEV, 2016). Dentro disso, aproximadamente 15% da população infectada apresenta uma fase latente com período entre 5 e 40 anos após a infecção primária precedendo a reativação do VVZ, por vezes, relacionado a uma baixa imunidade celular específica como um dos muitos fatores predisponentes. Em determinados estudos a infecção por HZ variou entre 4,4% a 16,1% dos pacientes com lesões cutâneas sem informações detalhadas sobre complicações orais (SIVAYATHORN et al., 1995; SIWAMOGSTHAM; KUANSUWAN; REICHART, 2006; SUPANARANOND et al., 2001; WANAKUL; THISYAKORN, 1999; WIWANITKIT, 2004) e 3,4% em 145 casos com manifestações muco cutâneas em pacientes HIV positivos (JING; ISMAIL, 1999; SIWAMOGSTHAM; KUANSUWAN; REICHART, 2006). O nervo trigêmeo é afetado em 18.5% a 22% do total de casos de HZ (MENDIETA et al., 2005).

Os fatores precipitantes que induzem o HZ incluem o tratamento sistêmico imunodepressor ou imunossupressor, lesões físico-químicas por medicamentos ou drogas citotóxicas em quimioterapia, assim como, a radioterapia ou o tratamento com corticosteroides. Ainda, doenças de agravo sistêmico como HIV/ AIDS, neoplasias ou baixa resposta imunológica devido a doenças como Leucemia e Linfoma, assim como, diabetes mellitus, senilidade, debilidade por estresse físico ou emocional que são mencionados na literatura como predisponentes às complicações

buciais; mas não claramente sobre serem determinantes na reativação e replicação do vírus da doença. Outros fatores não foram determinados com certeza. Existem casos encontrados em indivíduos jovens, imunocompetentes e saudáveis. Complicações bucais da infecção por VVZ estão claramente relacionados às ramificações do nervo trigêmeo quando estes estão envolvidos e a região zigomática, oftálmica, mucosa bucal aderida e móvel unilateralmente podem ser afetados, assim como, podem estar evidentes odontalgia precedendo erupções intrabuciais e úlceras em mucosa queratinizada que mimetizam o herpes simples. Além disso, odontalgias associadas a lesões periapicais e reabsorções radiculares, perda da vitalidade dos dentes da região afetada, osteonecrose e esfoliação dentária podem ser constatados quando os ramos maxilar e mandibular do nervo trigêmeo são os afetados pela replicação viral em aproximadamente 20% dos casos. Sendo que, a infecção nervo maxilar é visto em aproximadamente em 1,7% dos casos em aproximadamente 13% dos pacientes que apresentam infecções envolvendo qualquer um dos três ramos do nervo trigêmeo. Neuralgia pós-herpética pode apresentar cronificação principalmente em pacientes na quinta década de vida, sendo a complicação buco-facial mais relevante e debilitante do HZ (BORAKS, 2011; MARCUCCI, 2005; MILLAR; TROULIS, 1994; MORAIS; SILVA, 2015; NEVILLE, 2016; PATIL et al., 2013; SANJONG; PRASHANT; PANDILWAR, 2012; SCULLY, 2009; SONG; SEO; LEO, 2015; TOMMASI, 2014).

3.1 Etiopatogênese do HZ e complicações do VVZ

A infecção viral a partir da membrana da célula-alvo possibilita que o DNA viral penetre no núcleo e expresse genes virais precoces imediatos nas primeiras horas, posteriormente genes virais precoces e genes virais tardios. Sendo que, os genes virais precoces imediatos aumentam a transcrição dos outros genes que em conjunto são necessários à replicação do DNA viral e os genes virais tardios codificam proteínas estruturais essenciais. Além disso, proteínas virais definem a propriedade antigênica que estimula a resposta imune do hospedeiro (ABENDROTH; ARVIN; MOFFAT, 2010; HENGEL, 2009; KYRIAKOU et al., 2018; MOFFAT et al., 2007; MUELLER et al., 2008). Também, Kyriakou et al. (2018) sintetizou na sua revisão as hipóteses sugeridas para a reativação e replicação do

VVZ latente, sendo provavelmente desencadeada por distúrbios dos mecanismos celulares intrínsecos do hospedeiro, por uma proteína viral que degradaria estruturas essenciais de inibição da replicação viral, por alteração na vigilância imunológica específica e inibição da apresentação dos antígenos virais aos linfócitos CD8+ T ou até mesmo pela ausência de linfócitos CD8+ T ao redor dos neurônios com VVZ latente.

Retomando Hope-Simpson (1965) em seu trabalho de revisão analítica da literatura e que detalhou 192 casos de herpes zóster que ocorreram em sua prática clínica; o autor verificou que o HZ é causado pela reativação e replicação do vírus varicela-zoster latente endógeno (VVZ), este se multiplicando no gânglio e se espalhando pelo nervo sensorial e não devido a uma reinfecção exógena, sendo referenciado em vários estudos posteriores, como no trabalho de Oxman (2018), por exemplo. Segundo Dolin et al. (1978) a disseminação de lesões e capacidade destrutiva num dermatomo é potencializado principalmente em pacientes imunodeficientes. As evidências posteriores a estes trabalhos correlacionam uma falha do sistema imunológico à possibilidade de replicação do vírus latente acompanhando o trajeto dos dermatomos sensoriais correspondentes aos gânglios afetados, porém, não é evidente em diversos estudos por qual motivo os anticorpos circulantes específicos e a imunidade celular não previnem a recorrência, como é ocasional em outras doenças virais (BORAKS, 2011; MARCUCCI, 2005; MORAIS; SILVA, 2015; NEVILLE, 2016; SCULLY, 2009; TOMMASI, 2014). Por outro lado, existe o entendimento de que a infecção primária pelo VVZ que ocasiona a varicela induz a imunidade mediada por células específicas do vírus e esta tende a declinar com o tempo. A Imunossenescência seria o declínio funcional da imunidade celular específica fornecida pelas células-T, sem relação com a imunidade humoral (ESHLEMAN; SHAHZAD; COHRS, 2011; HARPAZ; ORTEGA-SANCHEZ; SEWARD, 2008; KYRIAKOU et al., 2018; OXMAN, 2009). Porém, sendo reforçada periodicamente devido à reinfecções assintomáticas pelo contato com o VVZ ou por reativações latentes que são inibidas pela imunidade adquirida que possibilitam manter a proteção acima de um limiar crítico. As áreas de inervação da pele com maior densidade de lesões de varicela ou na forma de distribuição centrípeta clássica da erupção apresentam elevada infecção latente viral incidindo posteriormente em uma maior frequência de reativação local na forma de HZ. No entanto, o período de incubação antes da reativação é variável e depende da

imunidade celular, assim como, da magnitude dos predisponentes e da extensão da exposição inicial ao VVZ. Quando o VVZ latente é reativado multiplicando no gânglio e se espalhando pelo nervo sensorial em dermatômos específicos na forma de HZ uma elevada imunização é estabelecida, evitando a possibilidade de um segundo episódio de Zóster (HOPE-SIMPSON, 1965; MILLAR; TROULIS, 1994; OXMAN, 2018; PATIL et al., 2013; SANJONG; PRASHANT; PANDILWAR, 2012; SONG; SEO; LEO, 2015).

Na fase aguda da reativação do VVZ no HZ, lesões vesiculares podem aparecer na cavidade oral e na língua, além disso, outros sintomas mais comuns podem estar acompanhados, nesse caso, os pacientes acometidos são infecciosos, porém devido a baixa quantidade do vírus nas lesões a transmissão nessa circunstância é rara (MILLAR; TROULIS, 1994; PATIL et al., 2013; SANJONG; PRASHANT; PANDILWAR, 2012; SONG; SEO; LEO, 2015). Existe a possibilidade de coinfeção com HSV-1, nesse caso os anticorpos contra o simplex vírus podem propagar a infecção pelo VVZ através da estimulação dependente do anticorpo intrínseco. Apesar de ambos serem neurotrópicos e causarem lesões vesículo-ulcerativas tanto cutâneas como intraorais, o VVZ estaria reconhecidamente mais associado a uma possível vasculite ou vasoconstrição de vasos e vasculatura pulpar, com conseqüente necrose pulpar e periodontite apical, mesmo na ausência de bactérias, assim como, formação de necrose óssea focal, onde o fragmento de osso avital é separado de área óssea sadia adjacente (DWORKIN, 2007; FARAH; SAVAGE, 2003; MAHAJAN, 2013; PAQUIN, 2017; UBOL; HALSTEAD, 2010; YADIRA, 2016). No entanto, grande parte dos trabalhos posicionam os mecanismos de desenvolvimento das complicações do HZ como formulações provisórias em debate a serem posteriormente demonstradas e confirmadas, constituindo cinco hipóteses admissíveis (ANAVI; MINTZ, 1992; CARBONE et al., 2004; GARTY et al., 1985; JAGADISH; JAIN; MANJUNATH, 2010; MENDIETA et al., 2005; MUTO et al., 1990). Estas por ordem cronológica quando se busca esclarecer a osteonecrose induzida por HZ são a hipótese que a osteonecrose é causada por denervação do osso, mas não induz osteonecrose grave durante um curto período de tempo (SHEVICK, 1953). Em segundo, a ocorrência de uma vasculite local ocasionada pela extensão direta de uma resposta neural inflamatória aos vasos sanguíneos adjacentes, que poderia causar infarto dos vasos trigêmeos e levar a uma necrose da mandíbula devido ao processo isquêmico (FURGUSON, 1981; HALL; JACOBS;

O'MALLEY, 1974; MUTO et al., 1990; WRIGHT et al., 1983). Ou seja, com base na anatomia, aconteceria uma vasculite devido à disseminação viral seguida de necrose avascular do osso alveolar (MUTO; 1990) apesar da ressalva de (GARTY, 1985) sobre a inviabilidade de necrose avascular local devido ao rico suprimento vascular, especialmente na maxila, derivado do suprimento fornecido por arteríolas no suprapariosteó, vasos no ligamento periodontal e arteríolas na crista interdental. Em terceiro, a infecção viral sistêmica que levaria a danos aos odontoblastos, que induziriam uma necrose pulpar (SELTZER; BENDER; 1975). Em quarto, a existência de uma pulpite, periodontite ou intervenções cirúrgicas prévias a reativação que poderiam induzir a osteonecrose (ANAVI; MINTZ, 1992). Em quinto, uma infecção generalizada nos nervos trigêmeos seria a causa da vasculite do periosteó e do periodonto, o que induziria a osteonecrose e a esfoliação dos dentes (CHENITZ, 1976; GILDEN, 2009). Segundo exposto por Wright et al. (1983), os casos publicados onde HZ ocorreu antes da esfoliação dentária e exposição óssea sustentam que os processos patológicos atribuídos diretamente à fase aguda causaram as complicações bucais.

Em proporção menor, uma infecção secundária por bactérias em área de osteonecrose pode levar à osteomielite grave (YAMAMOTO, 2004). Conceitualmente, essas situações são precipitadas devido a um grave ataque ao suprimento vascular localizado e diretamente afetado pelo VVZ, embora o exame microscópico tecidual no caso clínico apresentado por Wright et al. (1983) não mostre evidências de vasculite ou infarto, visto que, a avaliação patológica mostrou osso necrótico desbridadado e tecido mole adjacente sem evidência de envolvimento primário ou secundário dos vasos por um processo inflamatório. Talvez a condição localizada possa representar uma extensão do processo inflamatório para a região adjacente, mas a ausência de vasculite não descartaria um envolvimento vascular em outra região e a presença de vasculite também não comprovaria um processo primário ou secundário à extensão de uma inflamação. Porém, apesar da evidência limitada para os ramos V2 e V3 afetados pelo VVZ, sabe-se que estes atravessam em proximidade com os vasos sanguíneos que suprem tecidos relacionados à complicações de necrose óssea, sugerindo que a patologia vascular e nervosa de etiologia viral é condizente com o quadro clínico instalado. Logo, esses mecanismos consistindo em infarto devido a um processo vascular destrutivo parecem o mais provável para a necrose tecidual observada após a reativação e replicação viral

onde o componente vasculítico do HZ contribuiria para o infarto de vasos. Complementando, sabe-se que a necrose hemorrágica das células do gânglio da raiz dorsal e fibras nervosas periféricas no primeiro dia de erupção vesicular foi descrita no artigo de Muller e Winkelmann (1969) e estudos que correlacionam obstrução de vasos sanguíneos pulpaes com patologias periapicais, principalmente, em HZ prévio ou situação clínica indeterminada, juntamente a estudos que analisam a presença de DNA de VVZ em abscessos apicais agudos, apesar de apresentarem baixa qualidade, suscitam o mesmo raciocínio de comprometimento vascular (JAKOVLJEVIC et al., 2017). Em conformidade, a disseminação viral em gânglios sensoriais com a indução da resposta inflamatória ocasiona necrose hemorrágica e destruição de células nervosas, levando à fibrose do gânglio sensorial e do nervo (GOWRISHANKAR et al., 2010; KYRIAKOU et al., 2018; NAGEL; GILDEN, 2013; SAMPATHKUMAR; DRAGE; MARTIN, 2009).

Nessa corrente, o artigo de Nagel e Bubak (2019) a partir de estudos de Ciccone et al. (2010); Gilden et al. (1996); Langan et al. (2014); Mahalingam et al. (2007); Mayberg, Zervase e Moskowitz (1984); Minassian et al. (2015) e Sabry et al. (2014), por exemplo, sobre HZ e AVC permitem por comparação deduzir o mecanismo provável para a osteonecrose, desvitalização pulpar e esfoliação dentária num espectro diversificado de complicações bucais; situando assim, a base para a hipótese da vasculopatia devido a inflamação (vasculite) e necrose hemorrágica de vasos sanguíneos associados ao nervo afetado pela replicação do VVZ. Dentre esses estudos, a reativação nos neurônios ganglionares é analisada. Com base, autores relatam a identificação da disseminação viral e infecção das artérias cerebrais seguido pela inflamação e liberação de fatores solúveis que ocasionam dano vascular, isso mediante uma via anatômica que parte de vias aferentes do gânglio trigeminal e cervical superior para vasos sanguíneos intra e extracranianos. Somado a esse conhecimento, por intermédio da microscopia eletrônica foi possível identificar o DNA, o antígeno e as partículas deste *herpesvírus* em artérias cerebrais afetadas com vasculopatia por VVZ. Adicionalmente, alterações histológicas permitiram sugerir oclusão arterial e isquemia concomitante, assim como, características de aneurisma e hemorragia. Essas evidências são apoiadas por estudos epidemiológicos e de séries de casos-controle publicados pelos autores referenciados que demonstram a diminuição do risco de ataque

isquêmico transitório, AVC isquêmico ou hemorrágico e a estabilização ou melhora dos sintomas deste com o tratamento antiviral no HZ.

Além disso, os estudos de patogênese descritos por Nagel e Bubak (2019), por exemplo, que utilizaram artérias de indivíduos com vasculopatia e células cerebrovasculares humanas primárias infectadas com VVZ mediante análise imunohistoquímica revelaram disseminação transaxonal de VVZ reativado na adventícia arterial seguida de disseminação transmural. Uma íntima espessa foi associada à inflamação nos vasos consistente com células inflamatórias secretando fatores solúveis que contribuem para remodelar a parede vascular. IL-8 e IL-6 conjuntamente a MMP-2 aumentados que contribuem para inflamação e dano da parede vascular foram considerados marcantes em vasculopatia por VVZ nos estudos analisados. Segundo Nagel e Bubak (2018): “o vírus percorre as fibras nervosas que terminam na camada adventícia [...] onde os fibroblastos adventícios [...] provocam uma robusta resposta inflamatória envolvendo neutrófilos [...] células-T e macrófagos”. Segundo os autores, acontece uma degradação da matriz extracelular levando ao enfraquecimento da parede do vaso afetado levando a sua ruptura e células inflamatórias contribuem para a oclusão do fluxo sanguíneo e existe a possibilidade de mecanismos adicionais como hipercoagulabilidade induzida e vasoespasmo estarem envolvidos no processo. Ou seja, o VVZ reativado no nervo trigêmeo pode realmente ocasionar vasculopatia devido à migração viral pelos nervos sensoriais para a face e pelas fibras sensoriais aferentes para a artéria estabelecendo infecção na parede arterial, levando a processos isquêmicos e hemorrágicos devido a oclusão, seja por inflamação ou enfraquecimento arterial, mediante o processo infeccioso instalado. (BOURDETTE; ROSENBERG; YATSU, 1983; CICCONE, 2010; FRANCO-PAREDES et al, 2002; GERSHON et al, 2015; GILDEN, 2009; GROSE, 2010; HILT et al, 1983; KANG, 2009; LIN; CHIEN; HO, 2010; NAGEL, 2008).

Outra observação derivada é que o VVZ além a capacidade de se reativar em um gânglio e se replicar periféricamente para a pele, também pode partir de outros gânglios e se replicar centralmente produzindo derrame. Um desses estudos destacou que regiões afetadas pelo vírus continham citocinas pró-inflamatórias, inflamação persistente, assim como foi detectado a diminuição do complexo principal de histocompatibilidade que impediria a apresentação efetiva de antígeno viral nas células imunes, dessa maneira, permitindo a sua reativação. Segundo, Mareedu et

al. (2011), a reativação ganglionar realmente possibilita o vírus se espalhar à parede do vaso causando inflamação e oclusão. Além disso, os achados de autópsia incluem inflamação arterial e células gigantes multinucleadas. Nessa corrente, outros autores argumentam que após a reativação viral a partir dos gânglios em imunocomprometidos e imunocompetentes, partículas virais podem se espalhar centralmente para infectar outras artérias (arteriopatia por VVZ) ocasionando isquemia e hemorragia vascular, como também pode percorrer fibras aferentes ganglionares até a adventícia de artérias cerebrais com possibilidade de microinfarto dos nervos cranianos (neuropatia por VVZ) e oclusão de pequenos vasos (vasculopatia por VVZ) que suprem nervos cranianos. Os infartos podem ser brandos, mas também hemorrágicos e a lâmina elástica externa das artérias sistêmicas podem limitar a migração transmural de vírus e células ao contrário das artérias intracranianas. Estas infectadas podem conter antígeno VVZ e VVZ DNA. Similarmente arteriopatias isquêmicas em pacientes pediátricos foram anteriormente associadas à varicela (AMLIE-LEFOND et al., 2009; GILDEN et al., 1991; 2003; HARNISCH, 1984; INSINGA et al., 2005; KANG et al., 2009; KOUROUKLI et al., 2009; LAPRESLE; LASJAUNIAS, 1986; LIN; CHIEN; HO, 2010; NAGEL et al., 2008, 2011, 2012; 2013; NAGEL; GILDEN, 2013; 2014; NAGEL; BUBAK, 2018; 2019; YAKOVLEV; PETERSON, 2007).

Em complementaridade, um estudo virológico de vasculopatia por VVZ com 30 casos mediante angiografia por ressonância magnética (ARM) foi detectado lesões, estenose e oclusão em artérias grandes e pequenas em 50% dos pacientes, por vezes, meses após o zóster. Também houve detecção de anticorpo IgG anti-VVZ superior à detecção do DNA do VVZ no LCR para o diagnóstico. Um segundo estudo histológico e imunohistoquímico de artérias cerebrais infectadas por VVZ em casos de vasculopatia revelou presença de antígeno VVZ na adventícia, camada média e íntima arterial propiciando o conceito de persistência e propagação viral na artéria. Por vezes com íntima arterial espessada, lâmina elástica interna e camada média rompida, contribuindo para explicar oclusão arterial e perda da contratilidade vascular. Em outro estudo foi revelado artérias infectadas pelo VVZ com células-T e macrófagos presentes na adventícia e na íntima, neutrófilos presentes na adventícia na vasculopatia precoce e inflamação adventícia associada a uma íntima espessada, demonstrando que a inflamação ocasiona remodelamento vascular (KLEINSCHMIDT-DEMASTERS; GILDEN, 2001; LEE, 1995; MAYBERG et al., 1981,

1984; NAGEL; GILDEN, 2013; 2014; NAGEL et al., 2008, 2011, 2012; 2013; SALAZAR, 2011). Concordante, Nakajima et al. (2018) destaca que o antígeno ou o DNA do VVZ é frequentemente detectado no líquido cefalorraquidiano ou nas paredes das artérias cerebrais de pacientes acometidos por complicações neurológicas derivadas da reativação do vírus varicela-zóster. Os pacientes com infarto cerebral costumam apresentar estenose ou obstrução na artéria cerebral anterior ou média que evidenciam uma via anatômica para a disseminação viral devido a reativação a partir dos gânglios do trigêmeo, assim, possibilitando o mecanismo da vasculopatia intracerebral pelo VVZ. Estudos como de Nagel et al. (2018) que relataram a presença de VVZ na adventícia de artérias em fase inicial do Zóster e na túnica média e na íntima em fase posterior sugerem que o vírus se replica para a adventícia arterial e se dissemina transmuralmente contribuindo para a hipótese da reativação nos gânglios e estabelecimento da vasculopatia nos vasos sanguíneos. Apesar de alguns estudos não serem de alta qualidade, possibilitando associar diretamente a infecção pelo VVZ e o desenvolvimento de patologias periapicais e reabsorções radiculares, o papel do vírus na etiopatogênese não pode ser descartado, principalmente devido a extrapolação dos estudos de Nagel et al. (2018) e aos relatos de casos com reativação prévia do vírus e características clínicas pouco evidentes que foram debeladas com antivirais.

Em finalidade, o estudo de Hope-Simpson (1965) com bem citado por Oxman (2018) consolida-se como estudo de referência sobre o tema, além deste, surgiram posteriormente outros estudos de diversos autores que possibilitaram ampliação da compreensão do VVZ e da patogênese das complicações do HZ, incluindo a vasculopatia delineada nos trabalhos de Nagel et al. (2007-2019) e contribuições de Gilden et al. (1983-2016). As contribuições advindas de outros estudos no que envolve a patogênese do VVZ e a influência da imunidade do hospedeiro possibilitaram estabelecer uma visão adequada sobre a doença na sua amplitude e na necessária intervenção precoce com vistas a prevenir sequelas graves da doença. Nessa tangente, como afirmado por Oxman (2018), estudos da natureza da imunossenescência na patogênese do HZ, assim como, da genética molecular do VVZ, dos genes que afetam a suscetibilidade ao HZ e dos genes virais associados à patogenicidade e atenuação do VVZ devem contribuir para ampliar o entendimento da doença. Nesse entender, para confirmar as hipóteses sugeridas nos estudos revisados, dentro do que já sugeria Jakovljevic et al. (2017) e, principalmente no que

circula a hipótese da vasculopatia de vasos sanguíneos que acompanham as ramificações do nervo trigêmeo, analisada neste trabalho, sugere-se que estudos experimentais e in vitro devam ser realizados para confirmar a patogênese exemplificada anteriormente nos estudos neurológicos. Apesar de os mecanismos da vasculopatia do VVZ a nível dos ramos V2 e V3 ainda não estejam completamente esclarecidos, estudos histológicos e imunohistoquímicos de artérias infectadas pelo VVZ e análise de células vasculares infectadas em futuros estudos in vitro em vasos relacionados com a complicação bucal pelo VVZ são necessários e devem fornecer conclusões para a etiopatogênese. Devido a essas complicações apresentarem baixa incidência na população os ensaios terapêuticos controlados com número adequado de pacientes, assim como, ensaios clínicos multicêntricos e estudos prospectivos são repletos de dificuldades e provavelmente impossíveis de realizar, portanto, séries de casos bem documentadas podem fornecer informações valiosas e devem ser estimulados como trabalhos futuros.

3.2 Observações clínicas e diagnóstico do HZ

Os sintomas iniciais são inespecíficos podendo incluir febre, mal-estar, dores de cabeça e o estágio prodrômico instala sensação de formigamento ou queimação no caminho do nervo afetado precedendo o agudo em horas a vários dias. O diagnóstico é dependente do aparecimento de erupções cutâneas autolimitadas e a dor é o primeiro sintoma na área envolvida, porém a característica da dor na região afetada pode variar e se manifestar como uma dor generalizada unilateralmente, por vezes, localizada em molares ou em um único dente. Ainda, nesse estágio o único sintoma detectado pode ser a odontalgia e a ausência de erupções cutâneas pode acontecer em alguns casos. Em 2 a 3 dias depois aparece uma erupção mucocutânea vesicular em base eritematosa sobre o local afetado, unilateralmente e sem cruzar a linha média, acompanhada por dor grave e possível diminuição da sensibilidade na área afetada. Sendo o estágio ativo que afeta 1 ou 2 dermatomos adjacentes e em imunocomprometidos podendo afetar 3 ou mais dermatomos. Esta erupção vesicular eventualmente se desenvolve em aglomerados de vesículas dolorosas que continuam se formando por 3 a 5 dias e continuam disseminando distalmente sobre o dermatomo dentro de 7 a 10 dias, onde se rompem ocasionando

úlceras que tendem a secar e formar crostas com diminuição dos sintomas e com posterior resolução no período de 2 a 4 semanas. Quando unilateralmente são identificadas erupções vesiculares eritematosas, estas podem apresentar entre 1 e 4 mm e a depender do ramo do nervo trigêmeo envolvido, podendo atingir úvula, amígdalas, língua e assoalho da boca, por vezes, a mucosa bucal e os dentes referentes estarão sensíveis ou dolorosos. Na reativação no nervo mandibular a extensão do nervo, a língua, os lábios e os dentes referentes também podem apresentar dor unilateral. Podendo, como já mencionado, ocorrer complicações como desvitalizações dentárias, reabsorções internas, necroses pulpares, esfoliações dentárias, osteonecrose, osteomielite e periodontite grave (ANAVI; MINTZ, 1992; CARBONE et al., 2003; CEBRIÁN-CUENCA, 2010; GILDEN et al., 2003; GUPTA, 2015; HAGER; CONNOR, 1987; LEWIS, 1958; LOPES et al., 1998; MACKENZIE; GOBETTI, 1990; NAGALAXMI, 2014; PAQUIN, 2017; PETRUN; WILLIAMS; BRICE, 2015; THAKUR, 2017; TSAI, 2017; VERBIN; HEINEMAN; STIFF, 1968; VINEET, 2013; WAREHAM; BREUER, 2007).

Em síntese, o diagnóstico baseia-se na avaliação das manifestações clínicas, mas quando quadros clínicos atípicos estão envolvidos e propiciam dúvidas quanto à definição da doença, como, por exemplo, em *HSV* recorrente *zosteriforme* que pode mimetizar o quadro de herpes zóster; pode-se optar pela associação de exames complementares para determinar *non dubium* a infecção por VVZ. Conforme Solomon et al. (1986) relatos de odontalgia, reabsorção interna ou múltiplas reabsorções definidos como de causa idiopática podem na verdade ter uma etiologia viral subjacente. Para tanto, a cultura viral por esfregaços citológicos ou esfregaço de Tzanck, histopatologia, coloração direta de esfregaços com anticorpos monoclonais fluorescentes, microscopia eletrônica, detecção de antígenos e anticorpos e até mesmo hibridização molecular ou PCR são opções descritas na literatura. Por exemplo, mediante imunofluorescência direta de anticorpos contra o VVZ da vesícula é possível concluir diagnósticos duvidosos, além disso, nos testes sorológicos é verificado a ocorrência de elevação de IgM nos dez dias após erupções e do IgG e IgA nos quatro dias após as erupções e são possibilidades que fornecem achados que podem ser de utilidade para pacientes imunocomprometidos ou quando o diagnóstico é dificultado (ARDUINO; MUSTAFA; PORTER, 2009; CEBRIÁN-CUENCA, 2010; DWORKIN, 2007; GERSHON et al., 2010; OXMAN, 2018; TIAN; TEY, GAN EY, 2013; UBOL; HALSTEAD, 2010).

Em concordância, Frisch e Guo (2013) destacam que os resultados sensíveis são dependentes do estágio da doença e do teste laboratorial escolhido. Por exemplo, no esfregaço de Tzanck a vesícula inicial provavelmente fornecerá um resultado mais fidedigno ou cultura positiva do que o conteúdo de uma pústula, úlcera ou lesão crostosa. Além disso, esfregaços de Tzanck lesional apresentam sensibilidade e especificidade semelhantes a uma biópsia lesional e exigem experiência na interpretação, além de, não diferenciar HSV-1 do HSV-2 ou VVZ. Por outro lado, a imunofluorescência direta é rápida, mais sensível e específica podendo diferenciar HSV-1, HSV-2 e VVZ em comparação com esfregaço de Tzanck ou cultura viral. Apesar disso, a cultura viral é padrão-ouro para a definição de HSV e VZV e a combinação de técnicas como os métodos de cultura viral conjuntamente ao antígeno viral aceleram a detecção em comparação com a biópsia. Isoladamente, pela cultura viral, o VVZ levaria de 7 dias a 2 semanas para fornecer resultados. Nessa tangente, o PCR Viral forneceria um método mais rápido, altamente sensível e específico para isolar o DNA do VVZ. Logo, em apresentações atípicas de herpes-zóster o PCR e a cultura viral são recomendados (BROWN et al., 1979; COHEN; YOUNG, 1988; COHEN, 1994; FRISCH; GUO, 2013; SARTORI, 2004; SOLOMON et al. 1984; SOLOMON, 1988; WEINBERG et al., 1996).

3.3 Terapêutica

Quanto à terapêutica, são descritos nos 56 estudos revisados a remoção dentária de elementos afetados por mobilidade, reabsorção e odontalgia; assim como, desbridamento cirúrgico com remoção do osso necrótico em situações de osteonecrose e esfoliações dentárias com exposição óssea. A endodontia em alguns casos de reabsorção e odontalgia são descritas. A exodontia e a remoção cirúrgica do osso necrótico aparecem em maior número de relatos para dentes condenados e exposições ósseas sugerindo um padrão de conduta. A variabilidade encontrada na administração terapêutica medicamentosa, seja em combinações ou isoladamente, sugere não haver um padrão estabelecido. Praticamente nenhum relato de caso descreve a mesma terapêutica em dosagem e tempo. Logo, nenhum padrão foi extraído dessas observações.

Nos relatos de caso pesquisados a terapêutica com agentes analgésicos para controle da dor e em pós-operatórios descrevem administração de tramadol 37,5 a 50 mg duas vezes ao dia por 5 dias, acetaminofeno 325 mg, paracetamol 500 a 1000 mg, aceclofenaco 500 mg três vezes ao dia e ibuprofeno 800 mg três vezes ao dia.

Os tratamentos antivirais descritos transitam pelo cloridrato de valaciclovir 1 g, 3 vezes ao dia por 10 dias, aciclovir 300 mg a cada 8 h por 7 dias, aciclovir 400 mg 5 vezes ao dia por 7 dias, aciclovir 800 mg 5 vezes ao dia por 7 a 10 dias, aciclovir intravenoso 10 mg / kg três vezes ao dia por 7 dias, aciclovir intravenoso 300 mg 4 vezes ao dia, aciclovir intravenoso 500 mg 8 vezes ao dia por 2 dias acrescido de aciclovir oral 800 mg 5 vezes ao dia pela próxima 1 semana, valaciclovir oral 1000 mg por 15 dias, fanciclovir 750 mg, assim relatados nas diversas fases da doença.

A terapia antimicrobiana em osteomielite, exposições ósseas, para evitar a infecção secundária das lesões ulceradas, combater infecções, a depender do grau instalado ou no pós-operatório, descrevem o uso de amoxicilina 500 mg 3 vezes ao dia por 10 dias, 200 mg tetraciclina quatro vezes por 5 dias, metronidazol 400 mg três vezes ao dia por uma semana., amoxicilina oral 2 g dia, eritromicina 500 mg a cada 6 horas por duas semanas, cefazolina 1 g 4 vezes ao dia, metronidazol 500 mg 2 vezes ao dia, metronidazol 400 mg a cada oito horas durante uma semana, ciprofloxacina 500 mg de 12h, clindamicina 300 mg de 6h por uma semana, penicilina G durante 21 dias.

A terapêutica antibiótica e antiviral intravenosa concomitante a longo prazo com desbridamento agressivo de osso necrótico é relatado em 1 caso e a administração de ofloxacina com ornidazol 500 mg a cada 12 h por 5 dias para evitar a infecção também é descrito em 1 caso. Associação terapêutica com enxaguatório bucal antiinflamatório e analgésico para partes afetadas ou a administração de digluconato de clorexidina 0,12%-0,20% em casos de osteomielite, osteonecrose, esfoliação dentária e melhora da higiene bucal também foram relatados sem um padrão estabelecido. Terapêutica preventiva para evitar pós-complicações ou de suporte em neuralgia pós-herpética são descritos com administração de amitriptilina 20-25 mg, prednisolona 20 mg duas vezes ao dia por 10 dias, prednisona 5 mg uma vez ao dia por 10 dias, prednisolona 60 mg prescrito em dose de redução gradual durante 7 dias, conjuntamente ao suplemento de complexo B.

No contexto revisto, pretendendo uma terapia bem-sucedida, deve-se iniciar a terapêutica medicamentosa assim que o diagnóstico para HZ for considerado, por exemplo, como indicado por Gnann (2002) e por Nakajima et al. (2018), administrando aciclovir intravenoso (10-15 mg / kg por via intravenosa a cada 8 horas) administrado por 2 semanas em imunocompetentes e por 3 semanas em imunossuprimidos, seguido do valaciclovir oral 1 g 3 vezes ao dia por 4 a 6 semanas. De acordo com Nagel e Bubak (2018) pacientes em gravidade podem ser tratados nessa terapêutica com base na classe de evidência nível 2 (revisão sistêmica de estudos de coorte ou estudos de coorte individuais) extrapolados de opiniões de especialistas e séries de casos de vasculopatia por VVZ. Para recorrência, particularmente em pacientes imunocomprometidos, antivirais orais por vários meses podem ser prescritos, podendo administrar simultaneamente prednisona, 1 mg / kg por 5-7 dias. Na melhora do hospedeiro após 4 a 6 semanas, recomendam diminuir a prednisona, enquanto continua a administração de antivirais por mais 4 a 6 semanas. Se durante a redução de prednisona, os sintomas dos pacientes não debelarem, a terapia antiviral deve ser readicionada em vez de aumentar a dose de corticosteroide.

O tratamento da doença com antivirais como valaciclovir 1000 mg, 3 vezes ao dia por 7-10 dias ou aciclovir 800 mg, 5 vezes ao dia por 7-10 dias e famciclovir 500 mg, 3 vezes ao dia por 7 dias Indiciando nas primeiras 72 horas pode diminuir substancialmente as complicações do vírus e são opções indicadas (DUNKLE, 1991; TYRING, 1995; WOOD et al, 1998). Avalia-se que o valaciclovir e famciclovir apresentam biodisponibilidade e farmacocinética melhor quando comparados ao aciclovir, exigindo menores dosagens e possibilitando incremento da resposta pelos pacientes e mesmo depois de 72 horas é desejável administrar esta terapia, pois já foi constatado benefício clínico na literatura investigada. A Brivudina 125 mg uma vez por dia durante 7 dias pode ser 200 a 1000 vezes mais eficaz na inibição da replicação viral do que o aciclovir, porém a interação com antineoplásicos pode ser fatal ao paciente, sendo assim limitada sua indicação para pacientes imunocompetentes (BANDRAL et al., 2010).

Em ressalva, a resistência ao aciclovir no uso de longo prazo foi identificada em pacientes imunocomprometidos, devido à mutação no DNA viral polimerase que suprime a atividade enzimática e ocasiona a incapacidade de identificar o trifosfato de aciclovir. Nesse caso, o reconhecimento precoce da resistência viral é essencial.

Em alternativa, para imunocomprometidos graves, o foscarnet sódico 120 mg/kg/dia a 200 mg/kg/dia repartido em duas ou três vezes por dia é uma alternativa. Na resistência ao foscarnet, como segunda linha de ação, seria necessário administrar cidofovir que na sua forma ativa difosfato de cidofovir não propiciaria resistência viral. Em terceira linha de ação a terapia combinada com interferon alfa-2b intralesional seria uma opção (ALRABIAH; SACKS, 1996; BLOT et al., 2000, BRETON et al., 1998; CVJETKOVIC et al., 1999; LINNEMANN, 1990; KOSHY et al., 2018; ROSSI; WHITFELD; BERGER, 1995).

O alívio sintomático com corticosteroides pelo efeito anti-inflamatório principalmente na dor aguda e analgésicos como acetaminofeno 325 a 500 mg e codeína 30 mg, quatro vezes ao dia, podem ser usados (SCHMADER; DWORKIN, 2008; THAKUR et al, 2017). Segundo Nakajima et al. (2018), apesar de aparentemente não haver efeito terapêutico no uso de corticosteroides, estes suprimem a resposta inflamatória relacionada à resposta imune gerada pela infecção viral, portanto, a administração adjunta de dexametasona com aciclovir poderia ser benéfica. A associação de analgésicos e terapia conservadora que inclui higiene bucal ideal, controle ou eliminação da doença cárie e periodontal ativa, juntamente a solução bucal com antimicrobiano tópico também é indicada. A necessidade de antibioticoterapia sistêmica, curetagem do tecido ósseo necrótico e eliminação de dentes comprometidos devem ser analisadas cuidadosamente. Principalmente devido a relatos de extrações desnecessárias ou tratamentos endodônticos realizados dentro de um possível diagnóstico incorreto podendo causar danos irreversíveis ao paciente. Devido aos possíveis desafios diagnósticos, deve-se estabelecer a postergação da intervenção radical na odontalgia quando sintomas semelhantes à pulpíte irreversível estão incorporados, porém coexistem com ausência de sensibilidade à percussão, ausência de edema ativo ou drenagem purulenta e estejam associados ao registro radiográfico com ausência de uma possível patologia periapical. Logo, o diagnóstico diferencial entre pulpíte irreversível, periodontite periapical aguda ou sinusite aguda para odontalgia atípica devem ser realizados. Argumenta-se ainda que a intervenção cirúrgica pode não ser recomendada devido à possibilidade de comprometer o suprimento vascular ocasionada por uma isquemia adicional no osso cortical denso. Mediante isso, as possibilidades poderiam ser a de acompanhar o sequestro do osso avital até a esfoliação espontânea do fragmento ou sua remoção cuidadosa. Apesar disso,

desbridamento cirúrgico associado a antibióticos e vasodilatadores são relatados e as recomendações para osteonecrose tendem a envolver a extração dentária, remoção do osso necrótico e do tecido de granulação (CEBRIÁN-CUENCA, 2010; DWORKIN, 2007; FARAH; SAVAGE, 2003; MUSTAFA; ARDUINO; PORTER, 2009; PAQUIN, 2017; RAI et al., 2016; ROXAS, 2006; SACHDEV, 2016; TABRIZI, 2014; THAKUR, 2017; UBOL; HALSTEAD, 2010; WEHRHAHN; DWYER, 2012; YADIRA, 2016).

Nos casos de complicações osteonecróticas derivadas da reativação a partir dos gânglios trigêmeos, como em lesões com sequestrómia óssea e necrose alveolar com esfoliação dos dentes a administração imediata de medicamento antiviral, controle analgésico, antibióticoterapia, curetagem ou desbridamento cirúrgico do tecido necrótico por ostectomia periférica até a exposição do osso não afetado são tratamentos combinados relatados conjuntamente ao acompanhamento periódico no percurso da doença do paciente. Não há protocolos ou algoritmos de tratamento universalmente aceitos para osteonecrose em específico, porém a conduta de manutenção dos sintomas, controle de infecção, terapia não cirúrgica conservadora e intervenção cirúrgica precoce são descritos em alguns casos clínicos. Logo, o tratamento deve ser imediato visando reduzir a replicação viral em fase aguda, consistindo na manutenção da situação específica, com controle da dor atípica ou aguda visando reduzir tempo e intensidade, assim como, prevenindo a incidência de neuralgia pós-herpética que apresenta apenas tratamentos limitados. Por isso, a terapia antiviral atuando na replicação e reduzindo sintomas da infecção, além do essencial suporte com analgésicos de ação central atuam nessas necessidades e se fazem necessários. Se necessário, principalmente no período ulcerativo pode ser utilizado analgésico tópico e para fins de adequação bucal soluções bucais contendo o antimicrobiano clorexidina. A terapêutica com corticoides de uso tópico ou sistêmico podem ser adicionados ao tratamento a depender da análise do quadro instalado. Portanto, em vistas da literatura revisada se constata a relação direta entre a piora do quadro bucofacial instalado com o atraso do diagnóstico e do tratamento. Nesse caso, demora na aplicação de terapia antiviral repercute na eficácia da sua ação de prover redução da replicação viral. Logo, é de fundamental importância que o clínico reconheça a características clínicas da reativação do HZ e aplique imediatamente a terapêutica relatada (ARDUINO;

MUSTAFA; PORTER, 2009; GERSHON et al., 2010; OXMAN, 2018; TIAN; TEY, GAN EY, 2013).

3.4 Prevenção contra HZ

A vacinação profilática contra o VVZ é a medida mais eficaz de prevenção para diminuir a incidência de HZ na população da quinta e sexta década de vida. O primeiro sorotipo do VVZ foi definido a partir seu genoma em 1995. Após, com base em Polimorfismos de Nucleotídeo Único, outros cinco subtipos diferindo na distribuição global foram identificados, sendo Clade 1, genótipo C (E1/A); Clade 2, genótipo J (C); Clade 3, genótipo B (E2/D); Clade 4, genótipo J2 (M2/B); Clade 5, genótipo A1 (M1). O 1, 3 e 5 de origem europeia; o 2 de estirpes asiáticas, que inclui a cepa *Oka* contida em duas vacinas desenvolvidas posteriormente e o 4 de estirpes africanas. A coinfeção com mais de um subtipo é uma possibilidade, assim como a latência conjunta, potencial de reativação e recombinação viral. Ou seja, a imunidade a uma cepa pode não proteger contra outra, possibilitando o estabelecimento de uma reinfeção subclínica (CHOW; TIPPLES; GROSE, 2013; GERSHON et al. 2010; KYRIAKOU et al., 2018; NAGALAXMI, 2014; PARKER et al., 2006; TIPPLES e tal. 2002).

Porém, é característica a importância da prevenção do HZ como destacado por Oxman (2018), quando este menciona que a cepa *Oka* atenuada do VVZ desenvolvida por Michiaki Takahashi e colaboradores efetivou uma vacina de varicela viva e atenuada, potencialmente segura e eficaz, que praticamente eliminou a varicela dos países que a utilizaram como prevenção, assim como, possibilitou o desenvolvimento de vacinas atenuadas vivas que se mostraram também seguras e eficazes na redução da incidência e gravidade do HZ e suas complicações como NPH. Concordante, Nagel e Bubak (2019) afirmam que a vacinação é eficaz na prevenção do zóster e no desenvolvimento de neuralgia pós-herpética, porém, não está clara sua eficácia na redução de eventos vasculares, sendo que, um estudo entre indivíduos vacinados com a vacina viva atenuada de zoster (*Zostavax*, Merck) em comparação com não vacinados não demonstrou redução destes eventos. Por outro lado, para adultos saudáveis com 50 anos ou mais se tem recomendado a vacina recombinante de subunidade não viva contendo glicoproteína E do VVZ em

combinação com um novo adjuvante em 2 doses, *Shingrix*® (*GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica*), última desenvolvida e com eficácia acima de 85%, porém esta também necessita de mais estudos que visem confirmar sua capacidade em proteger contra eventos vasculares associados ao Zóster, pois pacientes com vasculopatia por VVZ poderiam obter potencialização de uma vasculite devido a uma artéria infectada por este vírus. Nesse caso, a vacina atenuada viva já mostrou causar vasculopatia por VVZ em uma criança imunodeficiente, o que reafirma a necessidade de cautela na vacinação em imunocomprometidos. Em contrapartida, Gnann (2002) argumenta que as possíveis complicações relacionadas ao VVZ se tornarão menores conforme a difusão da vacina e destaca que embora sejam inviáveis testes clínicos prospectivos controlados e rigorosos, ainda é necessário coletar informações sobre a terapia antiviral. Logo, como discutido por diversos autores, a vacinação em pacientes ≥ 50 anos com uma forma atenuada do vírus que ativa a produção específica de células-t pode impedir reativação viral e reduzir em 61,1% o ônus global do HZ (COHEN, 2010; HIM, 2013; KYUNG, 2013; OXMAN, 2005; SCHMADER; DWORKIN, 2008; SCHMADER, 2012; THAKUR et al., 2017; TIDWELL, 1999).

4 Considerações Finais

Como revisto nesse trabalho, a limitação de estudos com maior qualidade clínica e científica sobre complicações bucais derivadas da reativação e replicação do VVZ não descarta o vírus como atuante na etiopatogênese dessas manifestações odontológicas no HZ. É primordial ter conhecimento sobre essa condição, o diagnóstico precoce do Herpes Zóster e as modalidades de tratamento para fornecer terapêutica adequada visando prevenir complicações bucais graves decorrentes do percurso da doença. A prevenção dessas complicações mediante imunidade ativa fornecida pela vacina contra varicela-zoster para adultos com 50 anos ou mais deve ser estimulada, visto que, reduzindo a possibilidade de reativação previne-se a incidência de odontalgias, reabsorções dentárias, osteonecroses e esfoliações dentárias mediadas pelo HZ na população com maior prevalência dessas alterações bucais. A terapia antiviral associada ao tratamento analgésico agressivo, quando administradas precocemente reduzem significativamente a duração da replicação viral, gravidade da doença, duração da dor aguda, aceleram o processo cicatricial e limitam a progressão para neuralgia pós-herpética. Dessa maneira, a redução do curso e da gravidade da doença com terapêutica antiviral (valaciclovir, famciclovir e aciclovir), prioritariamente dentro de 72 horas após o início da erupção cutânea, associado à conveniência da prescrição de corticosteroides (prednisona) na dor aguda e analgésicos (acetaminofeno), anti-inflamatórios não esteroides e antidepressivos tricíclicos (amitriptileno) na dor crônica devem ser uma constante. A reabilitação dos pacientes acometidos deve ser realizada de forma estrita, individual, ponderando as limitações específicas advindas de cada caso e, sempre que possível, por meio de uma abordagem multidisciplinar. Portanto, é válido que os cirurgiões-dentistas clínicos e especialistas compreendam a relevância clínica do HZ visando evitar a piora na qualidade de vida do paciente acometido pela morbidade derivada da reativação e replicação do VVZ. Concordante, é essencial a leitura do material científico publicado pelos autores listados no referencial bibliográfico, não reduzindo a importância de cada autor que contribuiu sobre o tema, além disso, para trabalhos futuros, indica-se a pesquisa sistemática com mineração de informações e ampliação das bases de dados utilizadas. Isso, mediante a inclusão das bases

Cochrane, EBSCO, EMCARE, Scopus, SIIC database, EMBASE, Expanded Academic ASAP, Health & Wellness Research Center, Health Reference Center Academic e SafetyLit com vistas ao suporte científico abrangente do tema.

Referências

ABENDROTH, A.; ARVIN, A. Immune evasion mechanisms of varicella-zoster virus. **Archives Virology Supplementa**, v. 17, p. 99–107, 2001.

ABENDROTH, A.; ARVIN, A. Varicella-zoster virus immune evasion. **Immunological Reviews**, v. 168, p. 143–156, 1999.

ABENDROTH, A.; MORROW, G.; CUNNINGHAM, A. L.; SLOBEDMAN, B. Varicella-zoster virus infection of human dendritic cells and transmission to T-cells: implications for virus dissemination in the host. **Journal Virology**, v. 75, p. 6183-6192, 2001.

ARAÚJO, L. Q.; MACINTYRE, C. R.; VUJACICH, C. Epidemiology and burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Australia, Asia and South America. **Herpes**, v. 14, p. 40-44, 2007.

ARIKAWA, J.; MIZUSHIMA, J.; HIGAKI, Y.; HOSHINO, J.; KAWASHIMA, M. Mandibular alveolar bone necrosis after trigeminal herpes zoster. **Journal International Dermatology**, v. 43, p. 136-7, 2004.

ARRUDA, J. A. A.; RADNAI, J. L. P. B.; SILVA, L. V. O.; SOUZA NETA, I. F.; FIGUEIREDO, E. L.; ALVARES, P. R.; SILVEIRA, M. M. F. Zoster with Trigeminal Nerve Damage: Case Report. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, v. 16, n. 4, p. 45-48, 2016.

ARVIN, A. M. Humoral and Cellular immunity to VaricellaZoster Virus: An Overview. **Journal Infectious Diseases**, v. 197, p. 58-60, 2008.

ARVIN, A. M. Varicella-Zoster Virus. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 9, p. 361-381, 1996.

ARVIN, A. M.; MOFFAT, J. F.; REDMAN, R. Varicella-zoster virus: aspects of pathogenesis and host response to natural infection and varicella vaccine. **Advances Virus Research**, v. 46, p. 263–309, 1996.

ARVIN, A. M.; POLLARD, R. B.; RASMUSSEN, L. E.; MERIGAN, T. C. Cellular and humoral immunity in the pathogenesis of recurrent herpes viral infections in patients with lymphoma. **Journal Clinical Investigation**, v. 65, p. 869–878, 1980.

ASHA, M. L.; CHATTERJEE, I.; PATIL, P.; VIJAYAN, A. Herpes Zoster Leading to Viral Osteomyelitis or Neuralgia Inducing Cavitational Osteonecrosis? – A Case Report and Review of the Literature. **International Journal of Scientific Study**, v. 2, p. 125-130, 2014.

BADJATE, S. J.; CARIAPPA, K.M.; SHENOI, S.R.; SHWETA, N. Ramsay-Hunt syndrome complicating osteonecrosis of edentulous maxilla and mandible: report of a rare case. **Journal Maxillofacial Oral Surgery**, v. 8, n. 2, p. 188-191, 2009.

BAJWA, Z.; HO, C. Herpetic neuralgia. Use of combination therapy for pain relief in acute and chronic herpes zoster. **Geriatrics**, v. 56, n. 12, p. 18-24, 2001.

BANDRAL, M. R.; CHIDAMBAR, Y. S.; TELKAR, S.; JAPATTI, S.; CHOUDARY, L.; DODAMANI, A. Oral Complications of Herpes Zoster Infection- Report of 3 Cases. **International journal of dental clinics**, v. 2, n. 4, p. 70-73, 2010.

BANSAL, M.; SINGH, S.; ARORA, S.; LALLER, S.; WALIA, M. Herpes zoster infection. **Annals Tropical Medicine Public Health**, v. 5, p. 620-622, 2012.

BEUTNER, K. R.; FRIEDMAN, D. J.; FORSZPANIAK, C.; ANDERSEN, P. L.; WOOD, M. J. Valaciclovir Compared with Acyclovir for Improved Therapy for Herpes Zoster in Immunocompetent Adults. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 39, n. 7, p. 1546–1553, 1995.

BORAKS, Silvio. **Medicina bucal: tratamento clínico-cirúrgico das doenças bucomaxilofaciais**. São Paulo: Artes Médicas, 2011. p. 321-322.

BRETON, G.; FILLET, A. M.; KATLAMA, C.; BRICAIRE, F.; CAUMES, E. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: Results of foscarnet therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 27, p.1525-1527, 1998.

BRISSON, M.; EDMUNDS, W. J.; LAW, B.; GAY, N. J.; WALLD, R.; BROWNELL, M.; et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. **Epidemiology Infection**, v. 127, p. 305–314, 2001.

BRISSON, M.; EDMUNDS, W.; GAY, N.; LAW, B.; DE SERRES, G. Analysis of varicella vaccine breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunisation programmes. **Vaccine**, v. 18, n. 25, p. 2775-2778, 2000.

BUCHBINDER, S. P.; KATZ, M. H.; HESSOL, N. A.; LIU, J. Y.; O'MALLEY, P. M.; UNDERWOOD, R.; et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. **Journal Infectious Diseases**, v. 166, p. 1153-1156, 1992.

BUKHAROVICH, A. M.; KVIATKOVSKAIA, G. V.; KUCHER, L. N. Herpes zoster in 2 sisters. **Vestn Dermatol Venerol**, v. 8, p. 62-64, 1990.

BURKE, B. L.; STEELE, R. W.; BEARD, O. W.; WOOD, J. S.; CAIN, T. D.; MARMER, D. J. Immune responses to varicella-zoster in the aged. **Archives International Medicine**, v. 142, p. 291–293, 1982.

CARMICHAEL, J. K. Treatment of H. Zoster and postherpetic neuralgia. **American Family Practice**, v. 44, p. 203-210, 1991.

CHANDAK, S. O.; PANDILWAR P. K. Epidemic of herpes zoster in a family. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology**, v. 24, p. 42–44, 2012.

CHERNEV, Ivan.; GOMEZ, Eric. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus. **Korean Journal Pain**, v. 27, n.1, p. 92, 2014.

CHINDIA, M. L. HIV - associated fulminating herpes zoster infection with alveolar necrosis and tooth exfoliation: a case report. **Dental Update**, v. 24, p. 126–128, 1997.

CHOO, P. W.; DONAHUE, JG.; MANSON, J. E.; PLATT, R. The epidemiology of varicella and its complications. **Journal Infectious Diseases**, v. 172, p. 706-712, 1995.

CHOW, V. T.; TIPPLES, G. A.; GROSE, C. Bioinformatics of varicella-zoster virus: Single nucleotide polymorphisms define clades and attenuated vaccine genotypes. **Infection Genetics**, v. 18, p. 351-356, 2013.

CLOAREC, N. A.; ZAEGEL-FAUCHER, O. A.; BREGIGEON, S. A.; CANO, C. E. A.; CHOSSEGROS, C. B. B.; POIZOT-MARTIN, I. Mandibular osteonecrosis and dental exfoliation after trigeminal zoster in an HIV-infected patient: case report and review of the literature. **AIDS**, v. 28, n. 3, p. 448–450, 2014.

COHEN, J.; BRUNELL, P.; STRAUS, S.; KRAUSE, P. Recent advances in varicella-zoster virus infection. **Annals of internal medicine**, v. 130, n. 11, p. 922-932, 1999.

COHEN, PR. Tests for detecting herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections. **Dermatologic Clinics**, v. 12, n. 1, p. 51–68, 1994.

COHRS, R. J.; GILDEN, D. H.; MAHALINGAM, R. Varicella zoster virus latency, neurological disease and experimental models: An update. **Frontiers in Bioscience**, v. 9, p.751-762, 2004.

CONSOLARO, A.; OLIVEIRA, D. T. Oral and cutaneous manifestations of herpes zoster: a case report. **Journal of Dentistry of the University of São Paulo**, v. 4, p. 349-352, 1990.

COOPER, J. C. Tooth exfoliation and osteonecrosis of the jaw following herpes zoster. **Journal Brazil Dentistry**, v. 143, p. 297-300,1977.

CUNNINGHAM, A. L.; BREUER, J.; DWYER, D. E.; GRONOW, D. W.; HELME, R. D.; LITT, J. C.; et al. The prevention and management of herpes zoster. **Medical journal of Australia**, v. 188, p. 171-176, 2008.

CUNNINGHAM, A. L.; HEINEMAN, T. Vaccine profile of herpes zoster (HZ/su) subunit vaccine. **Expert Review of Vaccines**, v. 16, p. 1-10, 2017.

CVJETKOVIĆ, D.; JOVANOVIĆ, J.; HRNJAKOVIĆ-CVJETKOVIĆ, I.; BRKIĆ, S.; BOGDANOVIĆ, M. Reactivation of herpes zoster infection by varicella-zoster virus. **Medicinski pregled**, v. 52, p. 125-128,1999.

DECHAUME, M.; DESCROZAILLES, C.; GARLOPEAU, F.; ROBERT, J. Localized mandibular necrosis during herpes zoster infection. **Revue de Stomatologie**, v. 56, p. 516-521, 1955.

DELBROUCK-POOT, F.; REGINSTER, J. P. Trigeminal zona with necrosis of the upper jaw. **Dermatologica**, v. 158, p. 210-213, 1979.

DONAHUE, J. G.; CHOO, P. W.; MANSON, J. E.; PLATT, R. The incidence of herpes zoster. **Archives of Internal Medicine**, v. 155, p. 1605-1609, 1995.

DONALD, H.; GILDEN, B. K.; KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, J. J.; LAGUARDIA, R. M.; COHRS, R. J. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 9, 2000.

DUNKLE, L. M.; ARVIN, A. M.; WHITLEY, R. J.; et al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. **The New England Journal of Medicine**, v. 325, p. 1539-44, 1991.

DWORKIN, R. H.; JOHNSON R. W.; BREUER, J.; GNANN J. W. et al. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. **Clinical Infectious Diseases**, v. 44, p1–26, 2007.

DWORKIN, R.; SCHMADER, K. E. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, p.877-882, 2003.

EDMUNDS, W. J.; BRISSON, M.; ROSE, J. D. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. **Vaccine**, v. 19, p. 3076-3090, 2001.

EISFELD, A. J.; YEE, M. B.; ERAZO, A.; et al. Downregulation of class I major histocompatibility complex surface expression by varicella-zoster virus involves open reading frame 66 protein kinase-dependent and -independent mechanisms. **Journal of Virology**, v. 81, p. 9034-9049, 2007.

ERLICH, K. S. Laboratory diagnosis of herpesvirus infections. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 7, p. 759–776, 1987.

ERTVAAG, G. M.; HAAKONSEN, M. O.; GUDMUNDSSEN, T. E.; HOYER, H.; SOLHEIM, D. M. Osteomyelitis as a complication of varicella. **Journal of the Norwegian Medical Association**, v. 118, p.4515-4516, 1998.

ESHLEMAN, E.; SHAHZAD, A.; COHRS, R. J. Varicella zoster virus latency. **Future Virology**, v. 6, p. 341-355, 2011.

EVERSOLE, L. R. Viral infections of head and neck among HIV - seropositive patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 73, p. 155-163, 1992.

FELLER, L.; LEMMER, J. Herpes zoster infection as an immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV - seropositive subjects: a review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 104, p. 455-460, 2007.

FELLER, L.; WOOD, N. H.; RAUBENHEIMER, E. J.; MEYEROV, R.; LEMMER, J. Alveolar bone necrosis and spontaneous tooth exfoliation in HIV - seropositive subject with herpes zoster. **South African Dental Journal**, v. 63, n. 2, p. 106-110, 2008.

FOLUSA, J.; VINCENT, I.; KOLUDE, B. Herpes Zoster Infection of the Maxilla: Case Report. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 57, p. 1249-1251, 1999.

FRISCH, Stephanie.; GUO, Aibing Mary. Diagnostic Methods and Management Strategies of Herpes Simplex and Herpes Zoster Infections. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 29, p. 501–526, 2013.

GABRIĆ, Dragana; SEIWERTH, Sven; BARABA, Anja; BORAS, Vanja Vučićević. Mandibular Osteonecrosis due to the Pulpal-Periodontal Syndrome: a Case Report and Review of the Literature. **Acta stomatologica Croatica**, v. 51, n. 1, p. 65-71, 2017.

GAGLIARDI, A. M. Z.; ANDRIOLO, B. N. G.; TORLONI, M. R.; SOARES, B. G. O. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Issue 3, Art: CD008858, 2016.

GAN, Emily Yiping.; TIAN, Elizabeth Ai Lian; TEY, Hong Liang. Management of Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 14, p. 77–85, 2013.

GARTY, B. Z.; DINARI, G.; SARNAT, H.; COHEN, S.; NITZAN, M. Tooth exfoliation and osteonecrosis of the maxilla after trigeminal herpes zoster. **The Journal of Pediatrics**, v. 106, p. 71-73, 1985.

GAUTHIER, A.; BREUER, J.; CARRINGTON, D.; MARTIN, M.; R'EMY, V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. **Epidemiology Infection**, v. 137, p. 38–47, 2009;

GERSHON, A. A. Prevention and treatment of VZV infections in patients with HIV. **Herpes**, v. 8, p. 32-36, 2001.

GERSHON, A. A.; BREUER, J.; COHEN J.I.; COHRS, R.J.; GERSHON, M.D.; GILDEN, D.; GROSE, C.; HAMBLETON, S.; KENNEDY, P.G.E.; OXMAN, M.N.; SEWARD, J.F.; YAMANISHI, K. Varicella zoster virus infection. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, article 15016, 2017.

GERSHON, A. A.; CHEN, J.; GERSHON, M. D. A model of lytic, latent, and reactivating varicella-zoster virus infections in isolated enteric neurons. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, Supl 2, p. 61–65, 2008.

GERSHON, A. A.; GERSHON, M.D.; BREUER, J.; LEVIN, M.J.; OAKLANDER, A.L.; GRIFFITHS, P.D. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. **Journal of Clinical Virology**, v. 48, Supl 1, p. 2-7, 2010.

GERSHON, A.; STEINBERG, S. Antibody responses to varicella zoster virus and the role of antibody in host defense. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 282, p. 12–17, 1981.

GHOLAMI, Mahdi; SHAHAKBARI, Reza; ABDOLAHPOUR, Somayeh; HATAMI, Masoud; ROSHANMIR, Azam. Herpes Zoster Induced Alveolar Bone Necrosis in Immunocompromised Patients; Two Case Reports. **Iranian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 28, n. 5, 2016.

GILDEN, D. H.; BENNETT, J. L.; KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B.; et al. The value of cerebrospinal fluid antiviral antibody in the diagnosis of neurologic disease produced by varicella zoster virus. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 159, p. 140–144, 1998.

GILDEN, D. H.; COHRS, R. J.; MAHALINGAM, R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. **Viral Immunol**, v. 16, p. 243-258, 2003.
GILDEN, D. H.; DUELAND, A. N.; COHRS, R. Preherpetic neuralgia. **Neurology**, v. 41, p. 1215-8, 1991.

GILDEN, D. H.; KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K.; LAGUARDIA, J. J.; et al. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. **The New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 9, p. 635–645, 2000.

GILDEN, D. H.; KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B. K.; WELLISH, M.; HEDLEY-WHYTE, E. T.; RENTIER, B.; MAHALINGAM, R. Varicella zoster virus, a cause of waxing and waning vasculitis: the New England Journal of Medicine case 5–1995 revisited. **Neurology**, v. 47, p. 1441–1446, 1996.

GILDEN, D. H.; LIPTON, H. L.; WOLF, J. S.; et al. Two patients with unusual forms of varicella-zoster virus vasculopathy. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 19, p. 1500-1503, 2002.

GILDEN, D. H.; VAFAI, A.; SHTRAM, Y.; BECKER, Y.; DEVLIN, M.; WELLISH, M. Varicella-zoster virus DNA in human sensory ganglia. **Nature**, v. 306, p. 478–480, 1983.

GILDEN, D. H.; GESSER, R.; SMITH, J.; WELLISH, M.; LAGUARDIA, J. J.; COHRS, R. J.; MAHALINGAM, R. Presence of VZV and HSV-1 DNA in human nodose and celiac ganglia. **Virus Genes**, v. 23, p. 145–147, 2001.

GILDEN, D.; BEINLICH, B. R.; RUBINSTIEN, E. M.; STOMMEL, E.; SWENSON, R.; RUBINSTEIN, D.; MAHALINGAM, R. Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. **Neurology**, v. 44, p. 1818–1823, 1994.

GILDEN, D.; COHRS, R. J.; MAHALINGAM, R.; NAGEL, M. A. Neurological disease produced by varicella zoster virus reactivation without rash. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 342, p. 243–253, 2010.

GILDEN, D.; COHRS, R. J.; MAHALINGAM, R.; NAGEL, M. A. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. **The Lancet Neurology**, v. 8, p. 731–740, 2009.

GILDEN, D.; MAHALINGAM, R.; NAGEL, M. A.; PUGAZHENTHI, S.; COHRS, R. J. The neurobiology of varicella zoster virus infection. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, v. 37, p. 441-463, 2011.

GILDEN, D.; NAGEL, M. A.; MAHALINGAM, R.; MUELLER, N. H.; BRAZEAU, E. A.; PUGAZHENTH, S.; COHRS, R. J. Clinical and molecular aspects of varicella zoster virus infection. **Future Neurology**, v. 4, n. 1, p. 103–117, 2009.

GILDEN, D.; WHITE, T. M.; NAGAE, L.; GURDIN, W. H.; BOYER, P. J.; NAGEL, M. A. Successful antiviral treatment of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. **JAMA Neurology**, v. 72, p. 943–946, 2015.

GILDEN, D.; WHITE, T.; BOYER, P. J.; et al. Varicella zoster virus infection in granulomatous arteritis of the aorta. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 213, p. 1866–1871, 2016.

GILDEN, D.; WHITE, T.; KHMELEVA, N.; BOYER, P. J.; NAGEL, M. A. VZV in biopsy-positive and -negative giant cell arteritis: analysis of 100+ temporal arteries. **Neurology Neuroimmunology Neuroinflammation**, v. 3, p. 216, 2016.

GILDEN, D.; WHITE, T.; KHMELEVA, N.; et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. **Neurology**, v. 84, p. 1948–1955, 2015.

GNANN, J. W. Varicella zoster virus: atypical presentations and unusual complications. **The Journal of Infectious Diseases**. v. 186, sup. 1, p. 91-98, 2002.

GNANN, J. W.; WHITLEY, R. J. Clinical practice. Herpes zoster. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 340-346, 2002.

GNANN, J. W.; WHITLEY, R. J. Natural history and treatment of varicella-zoster in high-risk populations. **Journal of Hospital Infection**, v. 18, suppl A: p. 317-329, 1991.

GOMI, Y.; SUNAMACHI, H.; MORI, Y.; NAGAIKE, K.; TAKAHASHI, M.; YAMANISHI, K. Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. **Journal of Virology**, v. 76, p. 11447–11459, 2002.

GOWRISHANKAR, K.; STEAIN, M.; CUNNINGHAM, A. L.; RODRIGUEZ, M.; BLUMBERGS, P. et al. Characterization of the Host Immune Response in Human Ganglia after Herpes Zoster. **Journal of Virology**, v. 84, 2010.

GREENBERG, M. S.; GLICK, M. **Burkitts oral medicine diagnosis and treatment**. 10th ed.; p. 55-57, 2003.

GUPTA, G.; LAUTENBACH, E.; LEWIS, J. D. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, p. 1483-1490, 2006.

GUPTA, Shikha; SINGH, Khushboo; GHOSH, Sujoy; CHOUDHARY, Meera; GUPTA, Sunita. A rare presentation of herpes zoster induced osteonecrosis of jaw in an immunocompetent individual. **Journal of Oral Medicine and Surgery**, v. 1, n.1, p. 6-9, 2016.

GUTTIGANUR, N.; DEVANOORKAR, A.; ASPALLI, S.; SHETTY, S. Herpes zoster of trigeminal nerve after dental extraction. **Indian Journal of Dental Research**, v. 24, n. 396, Issue 3, p. 396, 2013.

HAANPÄÄ, M.; NURMIKKO, T.; HURME, M. Polymorphism of the IL-10 gene is associated with susceptibility to herpes zoster. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, v. 34, p. 112-114, 2002.

HABEL, L. A.; RAY, G. T.; SILVERBERG, M. J.; et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 22, p. 82-90, 2013.

HALL, H. D.; JACOBS, J. S.; O'MALLEY, J. P. Necrosis of the maxilla in a patient with herpes zoster. Necrosis of maxilla in patient with herpes zoster. Report of a case. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 37, p. 657-662, 1974.

HARPAZ, R.; ORTEGA-SANCHEZ, I. R.; SEWARD, J. F.; et al. Prevention of herpes zoster: recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 57, p. 1-30, 2008.

HASAN, Shamimul; KHAN, Nabeel Ishrat; NAKEB, Ali Asger; TARRANUM, Fauzia. Herpes zoster with oro-facial involvement e Report of a case and detailed review of literature. **Indian Journal of Dentistry**, v. 3, n. 2, p. 96-101, 2012.

HATA, A.; ASANUMA, H.; RINKI, M.; SHARP, M.; WONG, R. M.; BLUME, K.; et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants. **The New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 26-34, 2002.

HEYMANN, A. D.; CHODICK, G.; KARPATI, T.; KAMER, L.; KREMER, E.; GREEN, M. S.; et al. Diabetes as a risk factor for herpes zoster infection: results of a population-based study in Israel. **Infection**, v. 36, p. 226-30, 2008.

HICKS, L. D.; COOK-NORRIS, R. H.; MENDOZA, N.; MADKAN, V.; ARORA, A.; TYRING, S. K. Family history as a risk factor for herpes zoster: a case-control study. **ARCHIVES OF DERMATOLOGY**, v. 144, p. 603-8, 2008.

HOPE-SIMPSON, R. E. The nature of herpes zoster. A long-term study and new hypothesis. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 58, p. 9-20, 1965.

HUDSON, C. D.; VICKERS, R. A. Clinicopathologic observations in prodromal herpes zoster of the fifth cranial nerve: report of a case. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 31, p. 494, 1971.

INSINGA, R.; ITZLER, R.; PELLISSIER, J.; SADDIER, P.; NIKAS, A. A. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. **Journal of General Internal Medicine**, v. 20, p. 748-753, 2005.

JAIN, M. K.; MANJUNATH, K. S.; JAGADISH, S. N. Unusual oral complications of herpes zoster infection: report of a case and review of literature. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 110, p. 37-41, 2010.

JAKO, G. J.; JAKO, R. A. Short historical note: connection between varicella and herpes zoster. **Journal of Medicine**, v. 17, p. 267-9, 1986.

JAKOVLJEVI, Aleksandar; PFICER, Jovana Kuzmanovic; DRAGAN, Irina; KNEZEVIC, Aleksandra; MILETIC, Maja; BELJIC-IVANOVIC, Katarina; MILASIN, Jelena; ANDRIC, Miroslav. The Role of Varicella Zoster Virus in the Development of Periapical Pathoses and Root Resorption: A Systematic Review. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 8, p. 1230-1236, 2017.

JEON, Young Hoon. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Practical Consideration for Prevention and Treatment. **The Korean Journal of Pain**, v. 28, n. 3, p. 177-184, 2015.

JOHNSON, R. W.; DWORKIN, R. H. Clinical review: Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. **British Medical Journal**, v. 326: p. 748-750, 2003.

KAMARTHI, Nagaraju; NARASIMHA, Guru Eriaiah; LINGAPP, Ashok. An Unusual Case of Osteonecrosis and Spontaneous Tooth Exfoliation Following Trigeminal Herpes Zoster in a HIV Seropositive Patient. **International Journal of Medical Sciences**, v. 8, n. 1, p. 52-59, 2009.

KASHINATH, K. R.; CHANDRASHEKAR, L. Herpes zoster along Maxillary Nerve with Osteonecrosis. **Journal of Dental Sciences and Research**, v. 2, Issue 1, p. 12-17, 2011.

KENNEDY, P. G. E. Varicella-zoster virus latency in human ganglia. **Reviews in Medical Virology**, v. 12, p. 327-334, 2002.

KIM, J. H.; CHUNG, P. W.; OH S. et al. Ramsay hunt syndrome complicated by a brainstem lesion. **Journal of Clinical Virology**, v. 39, p. 322-325, 2007.

KIM, Kyung Hoon. Herpes Zoster Vaccination. **The Korean Journal of Pain**, v. 26, n. 3, p. 242-248, 2013.

KIM, Nam-Kyoo; KIM, Bong Chul; NAM, Jung-woo; KIM, Hyung Jun. Alveolar bone necrosis and spontaneous tooth exfoliation associated with trigeminal herpes zoster: a report of three cases. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 38, p. 177-183, 2012.

KOSHY, E.; MENGTING, L.; KUMAR, H.; JIANBO, W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 84, p. 251-262, 2018.

KOST R, G.; STRAUS, S. E. Postherpetic neuralgia: pathogenesis, treatment, and prevention. **New England Journal of Medicine**, v. 335, p. 32–42, 1996.

KU, C. C.; BESSER, J.; ABENDROTH, A.; GROSE, C.; ARVIN, A. M. Varicella-zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. **Journal of Virology**, v. 79, p. 2651–2658, 2005.

KU, C. C.; ZERBONI L.; Ito, H.; GRAHAM, B.S.; WALLACE, M. et al. Varicella-Zoster Virus Transfer to Skin by T Cells and Modulation of Viral Replication by Epidermal Cell Interferon- α . **Journal of Experimental Medicine**, v. 200, p. 917–925, 2004.

KURAM, K. B.; KIRAN, G.; KURAM, U. A Prospective Study of Herpes Zoster in Children. **Indian Journal of Dermatology**. V. 61, p. 534-539, 1996.

KYRIAKOU, G.; VRYZAKI, E.; GIALELI, E.; KOUMOUNDOUROU, D.; GEORGIU, S. et al. Pathophysiological and Epidemiological Aspects of Herpes Zoster: A Short Review. **GSL Journal of Public Health and Epidemiology**, v. 1, p.105, 2018.

LINNEMANN, C. C.; BIRON, K. K.; HOPPENJANS, W.G.; SOLINGER, A.M. Emergence of acyclovir-resistant varicella zoster virus in an AIDS patient on prolonged acyclovir therapy. **AIDS**, v. 4, p. 577-579, 1990.

LOPAREV, V. N.; RUBTCOVA, E. N.; BOSTIK, V; GOVIL, D.; BIRCH, C. J.; DRUCE, J. D.; et al. Identification of five major and two minor genotypes of varicella-zoster

virus strains: a practical two-amplicon approach used to genotype clinical isolates in Australia and New Zealand. **Journal of Virology**, v. 81, p. 12758–12765, 2007.

MAHAJAN, V. K.; RANJAN, N.; SHARMA, S.; SHARMA, N. L. Spontaneous tooth exfoliation after trigeminal herpes zoster: A case series of an uncommon complication. **Indian Journal of Dermatology**, v. 58, n. 3, p. 244, 2013.

MAHIMA, V. G.; PATIL, K.; SRIKANTH, H. S. Herpes zoster induced alveolar necrosis in an immunocompetent patient. **Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases**, v. 5, p. 235-238, 2010.

MAKOS, C.; NOUSSIOS, G.; PEIOS, G.; BALABANIS, G.; EVANGELINOU, C. Herpes Zoster Of The Trigeminal Nerve-Two Cases Reports.. **The Internet Journal of Neurology**, v. 13, n. 2, 2010.

MALATHI, N.; RAJAN, S. T.; THAMIZHCHELVAN, H.; NARASIMHAN, S. Herpes Zoster: A Clinicopathologic Correlation with Literature Review. **Oral and Maxillofacial Pathology Journal**, v. 5, n. 1, p. 449-452, 2014.

MANZ, H. J.; CANTER, H. G.; MELTON, J. Trigeminal herpes zoster causing mandibular osteonecrosis and spontaneous tooth exfoliation. **The Southern Medical Journal**, v. 79, p. 1026-1028, 1986.

MARCUCCI, Gilberto. **Fundamentos de odontologia: Estomatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 131-133.

MAREEDU, Jyotsna; HANUMAIAH, Raghu Gowda; HALE, Elizabeth; HABTE-GABR, Eyassu. Varicella Zoster Vasculopathy. **Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care**, v. 10, n. 3, p.144-145, 2011.

MATHIAS, M.; NAGEL, M. A.; KHMELEVA, N. et al. VZV multifocal vasculopathy with ischemic optic neuropathy, acute retinal necrosis and temporal artery infection in the absence of zoster rash. **Journal of the Neurological Sciences**. v. 325, p.180–182, 2013.

MCCRARY, M. L.; SEVERSON, J.; TYRING, S. K. Varicella zoster virus. **Journal of The American Academy of Dermatology**, v. 41, n.1, p. 1–14, 1999.

MCKENZIE, C. D.; GOBETTI, J. P. Diagnosis and treatment of orofacial herpes zoster: Report of cases. **The Journal of the American Dental Association**, v. 120, p. 679-682, 1990.

MEHTA, S. K.; TYRING, S. K.; GILDEN, D. H.; COHRS, R. J.; LEAL, M. J.; CASTRO, V. A.; et al. Varicella-zoster virus in the saliva of patients with herpes zoster. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, p. 654–657, 2008.

MENDIETA C.; MIRANDA J.; BRUNET L.; GARGALLO J.; BERINI L. Alveolar bone necrosis and tooth exfoliation following herpes zoster infection: A review of the literature and case report. **Journal Periodontology**, v. 76, p. 148-153, 2005.

MILLAR, E. P.; TROULIS, M. J. Herpes zoster of the trigeminal nerve: the dentist's role in diagnosis and treatment. **Journal of the Canadian Dental Association**, v. 60, p. 450-453, 1994.

MILLER, E. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. **Reviews in Medical Microbiology**, v. 4, p. 222–230, 1993.

MILLER, G. G.; DUMMER, J. S. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. **American Journal of Transplantation**. v. 7, p. 741-747, 2007.

MINTZ, S. M.; ANAVI, Y. Maxillary osteomyelitis and spontaneous tooth exfoliation after herpes zoster. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 73, p. 664 – 666, 1992.

MORAIS, Teresa Márcia Nascimento de; SILVA, Antonio da. **Fundamentos da odontologia em ambiente hospitalar/UTI**. 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

MOSTOFI, Resa; ROBINSON, Hugh Marchmont; FREIJE Steven. Spontaneous tooth exfoliation and herpes zoster infection of the fifth cranial nerve. . **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 45, p. 264-266, 1987.

MOURARET, Alizée; GÉRARD, Eric; GALL, Joey Le; CURIEN, Rémi. Avascular osteonecrosis of the premaxilla secondary to disseminated intravascular coagulation: a case report. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 24, p. 173–177, 2018.

MUELLER, N. H.; GILDEN, D. H.; COHRS, R. J. MAHALINGAM, R.; NAGEL, M. A. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. **Neurologic Clinics**, v. 26, p. 675-697, 2008.

MUIR, W. B.; NICHOLS, R.; BREUER, J. Phylogenetic analysis of varicella-zoster virus: evidence of intercontinental spread of genotypes and recombination. **Journal of Virology**, v. 76, p. 1971–1979, 2002.

MUSTAFA, M. B.; ARDUINO, P.G.; PORTER, S. R. Varicella zoster virus: Review of its management. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**. v. 38, p. 673-688, 2009.

MUTO, T.; TSUCHIYA, H.; SATO, K.; KANAZAWA, M. Tooth exfoliation and necrosis of the mandible - a rare complication following trigeminal herpes zoster: report of a case. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 48, p. 1000-1003, 1990.

NAGALAXMI, V.; ANSHUL, S.; SRIKANTH, K.; PRAMEELA, K.; SWETHA, R. An Insight to Herpes Zoster Review Article. Global Journal of Medical Research: **Journal Dentistry and Otolaryngology**, v. 14, n. 3, 2014.

NAGEL, M. A.; BENNETT, J. L.; KHMELEVA N.; CHOE, A.; REMPEL, A; BOYER, P. J.; GILDEN, D. Multifocal VZV vasculopathy with temporal artery infection mimics giant cell arteritis. **Neurology**, v. 80, p. 2017–2021, 2013.

NAGEL, M. A.; BUBAK, A. N. Herpes Zoster, a Rash of Cerebrovascular Events. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 94, n. 5, p. 742-744, 2019.

NAGEL, M. A.; BUBAK, A. N. Varicella Zoster Virus Vasculopathy. **Journal of Infectious Disease**. v. 218, n. 2, p. 107–112, 2018.

NAGEL, M. A.; CHOE, A.; KHMELEVA N.; OVERTON L.; REMPEL A.; WYBORN Y A.; TRAKTINSKIY, I.; GILDEN, D. Search for varicella zoster virus and herpes simplex virus-1 in normal human cerebral arteries. **Journal Neurovirology**, v. 19, n. 2, p. 181–185, 2013.

NAGEL, M. A.; CHOE, A.; REMPEL A.; WYBORN Y A.; STENMARK K.; GILDEN, D. Differential regulation of matrix metalloproteinases in varicella zoster virus-infected human brain vascular adventitial fibroblasts. **Journal of the Neurological Sciences**, n. 358, p. 444–446, 2015.

NAGEL, M. A.; COHRS R. J.; MAHALINGAM, R. et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. **Neurology**, v. 70, n. 11, p. 853-860, 2008.

NAGEL, M. A.; FORGHANI, B.; MAHALINGAM, R.; WELLISH, M. C.; COHRS, R. J.; RUSSMAN, A. N.; KATZAN, I.; LIN, R.; GARDNER, C. J.; GILDEN, D. H. The value of detecting anti-VZV IgG antibody in CSF to diagnose VZV vasculopathy. **Neurology**, v. 68, p. 1069–1073, 2007.

NAGEL, M. A.; GILDEN, D. Complications of Varicella Zoster Virus Reactivation. **Current Treatment Options in Neurology**, v. 15, p. 439-453, 2013.

NAGEL, M. A.; GILDEN, D. The protean neurologic manifestations of varicella-zoster virus infection. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 74, n. 7, p. 489–504, 2007.

NAGEL, M. A.; GILDEN, D. Update on Varicella Zoster Virus Vasculopathy. **Current Infectious Disease Reports**, v. 16, n. 6, p. 407, 2014.

NAGEL, M. A.; KHMELEVA, N, BOYER, P. J.; CHOE, A.; BERT, R.; GILDEN, D. Varicella zoster virus in the temporal artery of a patient with giant cell arteritis. **Journal Neurological Sciences**, n. 335, p. 228–30, 2013.

NAGEL, M. A.; RUSSMAN, A.N.; FEIT, H. et al. VZV ischemic optic neuropathy and subclinical temporal artery infection without rash. **Neurology**, v. 80, p. 220–222, 2013.

NAGEL, M. A.; TRAKTINSKIY, I.; AZARKH, Y. et al. Varicella zoster virus vasculopathy: analysis of virus-infected arteries. **Neurology**. v. 77, p. 364–370, 2011.

NAGEL, M. A.; TRAKTINSKIY, I.; STENMARK, K. R.; FRID, M. G.; CHOE, A.; GILDEN, D. Varicella-zoster virus vasculopathy: immune characteristics of virus-infected arteries. **Neurology**. v. 80, p. 62–68, 2013.

NEVILLE, Brad et al. **Patologia oral e maxilofacial**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 249-254.

NORBERG, P.; LILJEQVIST, J. A.; BERGSTRÖM, T.; SAMMONS, S.; SCHMID, D. S.; LOPAREV, V. N. Complete-genome phylogenetic approach to varicella-zoster virus evolution: genetic divergence and evidence for recombination. **Journal of Virology**, v. 80, p. 9569–9576, 2006.

ÖNEM, Erinç; ALPÖZ, Esin; KANDEMİR, Servet; AY, Cemal Ak. Mandibular Osteomyelitis Following Trigeminal Herpes Zoster Infection. **Hacettepe Dişhekimliği Hekimliği Fakültesi Dergisi**, v. 33, n. 1, p. 31-35, 2009.

ONozAWA, M.; HASHINO, S.; TAKAHATA, M.; FUJISAWA, F.; KAWAMURA, T.; NAKAGAWA, M. et al. Relationship between preexisting anti-varicella-zoster virus (VZV) antibody and clinical VZV reactivation in hematopoietic stem cell transplantation recipients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, p. 4441–4443, 2006.

OPSTELTEN, W.; EEKHOF J.; NEVEN, A. K.; VERHEIJ, T. Treatment of herpes zoster. **Canadian Family Physician**, v. 54, p. 373-377, 2008.

OWOTADE, F. J.; UGBOKO, V. I.; BAMIDELE, K. Herpes zoster infection of maxilla. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 57, p. 249-1251, 1999.

OWOTUDE, F. J.; UGBOKO, V. L.; KOLUDE, B. Herpes zoster infection of the maxilla: case report. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 57, p. 1249-1251, 1999.

OXMAN, M. N. Advances and Controversies in Our Understanding of Herpes Zoster-Introduction. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 218, p. 55–56, 2018.

OXMAN, M. N. Herpes Zoster Pathogenesis and Cell-Mediated Immunity and Immunosenescence. **The Journal of the American Osteopathic Association**. v. 109, p. 13-17, 2009.

OXMAN, M. N.; LEVIN, M. J. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, Supl 2, p. 228–236, 2008.

OXMAN, M. N.; LEVIN, M. J.; JOHNSON, G. R.; SCHMADER, K. E.; STRAUS, S. E.; GELB, L.D.; ARBEIT, R.D.; SIMBERKOFF, M. S.; GERSHON, A. A.; DAVIS, L. E.; WEINBERG, A.; BOARDMAN, K. D. et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 22, p. 2271-2284, 2005.

PACE, D. Review of Varicella zoster virus: from epidemiology to prevention. **Malta Medical Journal**, v. 20, p. 7-11, 2008.

PATIL, SHILPA; SRINIVAS, K.; SATHEESHA, B.H.; GUPTA, M. Prodromal herpes zoster mimicking odontalgia a diagnostic challenge. **Ethiopian Journal of Health Sciences**. v. 23, n. 1, 2013.

PETERS, G. A.; TYLER, S. D.; GROSE, C.; SEVERINI, A.; GRAY, M. J.; UPTON, C. et al. A full-genome phylogenetic analysis of varicella-zoster virus reveals a novel origin of replication-based genotyping scheme and evidence of recombination between major circulating clades. **Journal of Virology**, v. 80, p. 9850–9860, 2006.

PILLAI, K.G.; NAYAR, K.; RAWAL Y.B. Spontaneous tooth exfoliation, maxillary osteomyelitis, and facial scarring following trigeminal herpes zoster infection. **Primary Dental Care**, v. 3, n. 3, p.114-116, 2006.

PINCHINAT, S.; CEBRIAN-CUENCA, A. M.; BRICOUT, H.; JOHNSON, R. W. Similar Herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, p. 170, 2013.

POGREL, M. A. Etiology of maxillary necrosis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, p. 1505-1506, 2003.

POGREL, M. A.; MILLER, C. E. A case of maxillary necrosis. . **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 61, p. 489-493, 2003.

PORTELLA, Ana Virgínia Tomaz; SOUZA, Liane Carvalho de Brito de; GOMES, Josenília Maria Alves. Herpes-zoster and post-herpetic neuralgia. **Revista Dor**, v. 14, n. 3, p. 210-215, 2013.

PRABHU, S.; SHRIPATHI, H.; GUPTA, S.; PRABHU, M. Childhood herpes zoster : A clustering of ten cases. **Indian Journal of Dermatology**. v. 54, p. 62-64, 2009.

PRAVEENA, Geetha.; RAVEENDRAN, Rathy; PADMAKUMAR, Thekkekara Pushkaran. Internal root resorption and periapical pathoses as dental complication of herpes zoster infection: Report of rare case with review of literature. **Journal of Orofacial Sciences**, v.6, 2014.

QUINLIVAN, M.; HAWRAMI, K.; BARRETT-MUIR, W.; AABY, P.; ARVIN, A.; CHOW, V. T.; JOHN, T. J.; MATONDO, P.; PEIRIS, M.; POULSEN, A.; SIQUEIRA, M.; TAKAHASHI, M.; TALUKDER, Y.; YAMANISHI, K.; LEEDHAM-GREEN, M.; SCOTT, F. T.; THOMAS, S. L.; BREUER, J. The molecular epidemiology of varicella-zoster virus: evidence for geographic segregation. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 186, p. 888–894, 2002.

QUINLIVAN, M.; SENGUPTA, N.; BREUER, J. A case of varicella caused by co-infection with two different genotypes of varicella-zoster virus. **Journal of Clinical Virology**, v. 44, p. 66–69, 2009.

RAGOZZI, M. W.; MELTON, L. J.; KUDAND, L. T.; CHU, C. P.; PERRY, H. O. Population based study of herpes zoster and its sequelae. **Medicine**, v. 61, p. 310-316, 1982.

RAI, Narendra Prakash; CHATTOPADHYAY, Jayanta; ABHINANDAN; GHANTA, Soumi. Herpes zoster infection of maxillary and mandibular branch: A case report and current trends in management. **International Journal of Contemporary Medical Research**. v. 3, n. 5, 2016.

RAMCHANDANI, P. L.; MELLOR, T. K. Herpes zoster associated with tooth resorption and periapical lesions. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 45, p. 71–73, 2007.

RAMCHANDANI, P. L.; MELLOR, T. K. Herpes zoster associated with tooth resorption and periapical lesions. . **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 45, p. 71-73, 2007.

ROSSI, S.; WHITFIELD, M.; BERGER, T. G. The treatment of acyclovir-resistant herpes zoster with trifluorothymidine and interferon alfa. **Archives of Dermatological**, v. 131, p. 24-26, 1995.

ROXAS, M. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: diagnosis and therapeutic considerations. **Alternative Medicine Review**, v. 11, n. 2, p. 102-113, 2006. p. 2–7, 2010.

SARTORI, A. M. C. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 8, p. 259–270, 2004.

SATO-TAKEDA, M.; IHN, H.; OHASHI, J.; TSUCHIYA, N.; SATAKE, M.; ARITA, H. et al. The human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype is associated with the onset of postherpetic neuralgia after herpes zoster. **PAIN**, v. 110, p. 329–336, 2004.

SATO, T.; INOUE, T.; ENDO, K.; WATANABE, Y.; KIKUTA, T.; TSUDA, M. End-stage renal disease (ESRD) contributes to the increasing prevalence of herpes zoster. **NDT Plus Oxford Journal**, v. 2, p. 263-264, 2009.

SCHMADER, K. E.; DWORKIN, R. H. Natural history and treatment of herpes zoster. **The Journal of Pain**, v. 9, n. 1, Sup. 1, p. 3-9, 2008.

SCHMADER, K. E.; OXMAN, M. N.; LEVIN, M. J.; JOHNSON, G.; ZHANG, J. H. et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 55, p. 1320-1328, 2012.

SCHMADER, K.; GEORGE, L. K.; BURCHETT, B. M.; HAMILTON, J. D.; PIEPER, C. F. Race and stress in the incidence of herpes zoster in older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 46, p. 973-977, 1998.

SCHMADER, K.; GEORGE, L. K.; BURCHETT, B. M.; PEIPER, C. F.; HAMILTON, J. D. Racial differences in the occurrence of herpes zoster. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 171. p. 701-704, 1995.

SCHMADER, K.; STUDENSKI, S.; MACMILLAN, J.; GRUFFERMAN, S.; COHEN, H. J. Are stressful life events risk factors for herpes zoster? **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 38, p. 1188-1194, 1990.

SCHWARTZ, O.; KVORNING, S. A. Tooth exfoliation, osteonecrosis of the jaw and neuralgia following herpes zoster of the trigeminal nerve. **Internal Journal Oral Surgery**, v. 11, p. 364-371, 1982.

SCULLY, Crispian. **Medicina oral e maxilofacial: bases do diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p. 236-238.

SENGUPTA, N.; TAHA, Y.; SCOTT, F. T.; LEEDHAM-GREEN, M. E.; QUINLIVAN, M.; BREUER, J. Varicella-zoster-virus genotypes in East London: a prospective study in patients with herpes zoster. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 196, p. 1014-1020, 2007.

SEWARD, J. F.; ZHANG, J. X.; MAUPIN, T. J. et al. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. **JAMA** v. 292, p. 704-708, 2004.

MEER, S.; COLEMAN, H.; ALTINI, M, Terence Alexander. Mandibular osteomyelitis and tooth exfoliation following zoster-CMV co-infection. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**. Vol. 101 No. 1 p.70 – 75, 2006.

SHARMA, Deepak; JHINGTA, Pravesh; SINGH, Manjeet; BHARDWAJ, Vinay; VAID, Sanjeev; NEGI, Nishant. Odontalgia, alveolar bone necrosis and spontaneous exfoliation of multiple teeth following herpes zoster infection of trigeminal nerve. **Journal of Cranio-Maxillary Diseases**, v.1, n.1, p. 27, 2012.

SHRESTHA, Meera; CHEN, Aijun. Modalities in managing postherpetic neuralgia. **The Korean Journal of Pain**, v. 31, n. 4, p. 235-243, 2018.

SIGURDSSON, A.; JACOWAY, J. R. Herpes zoster infection presenting as an acute pulpitis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**. v. 80, p. 92-95, 1995.

SIWAMOGSTHAM, P.; KUANSUWAN, C.; REICHHART, P. A. Herpes zoster in HIV infection with osteonecrosis of the jaw and tooth exfoliation. **Oral Diseases**, v. 12, p. 500–505, 2006.

SLY, J. R.; HARRIS, A. L. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) to Prevent Herpes Zoster. **Journal Nursing for Women's Health**, v. 209, 23 August, 2018.

SOLOMON, A. R. New diagnostic tests for herpes simplex and varicella zoster infections. **Journal of The American Academy of Dermatology**; v. 18, p. 218–221, 1988.

SOLOMON, C.; COFFINER, M.; CHALFIN, H. Herpes zoster revisited: implicated in root resorption. **Journal of Endodontics**, v. 12, n. 5, p. 210-213, 1986.

STANKUS, S.; DLUGOPOLSKI, M.; PACKER, D. Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. **American Family Physician**, v. 61, n. 8, p. 2437-2444, 2006.

STRAUS, S. E.; REINHOLD, W.; SMITH; H. A.; RUYECHAN, W. T.; HENDERSON, D. K.; BLAESE, R. M.; et al. Endonuclease analysis of viral DNA from varicella and subsequent zoster infections in the same patient. **The New England Journal of Medicine**, v. 311, p. 1362–1364, 1984.

STROMMEN, G. L.; PUCINA, F.; TIGHT, R. R.; BECK, C. L. Human infection with H. Zoster: etiology, pathophysiology, diagnosis, clinical course and treatment. **Pharmacotherapy**, v. 8, p. 52-68, 1988.

TABRIZI, R.; DEHGHANI, N. A.; VAHEDI, A.; GHOLAMI, M.; ZARE, R.; ETEMADI, P. R. Herpes Zoster Induced Osteomyelitis in the Immunocompromised Patients: A 10-year Multicenter Study. **Journal of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences**, v. 15, n. 3, p. 112-116, 2014.

TAHA, Y.; SCOTT, F. T.; PARKER, S. P.; SYNDERCOMBE, C. D.; QUINLIVAN, M. L.; BREUER, J. Reactivation of 2 genetically distinct varicella-zoster viruses in the same individual. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, p. 1301–1303, 2006.

THAKUR, Isha; SHILPA, Basavaraj; REDDY, Hanumantha Bandalore Satheesha; KOPPULA, Sri Krishna. Herpes Zoster Infection of Maxillary Nerve: A Case Report. **Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology**, v. 29, p. 156-158, 2017.

THOMAS, S. L.; HALL, A. J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? **The Lancet Infectious Diseases**, v. 4, p. 26-33, 2004.

TIDWELL, E.; HUTSON, B.; BURKHART, N.; GUTMANN, J. L. C.; ELLIS, D. Herpes zoster of the trigeminal nerve third branch: a case report and review of the literature. **International Endodontic Journal**, v. 32, p. 61-66, 1999.

TIPPLES, G. A.; STEPHENS, G.M.; SHERLOCK, C. et al. New Variant of Varicella-Zoster Virus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, p. 1504-1505, 2002.

TOMMASI, Maria Helena. **Diagnóstico em patologia bucal**. 4. ed. Rio de Janeiro : Elsevier, 2013. p. 456.

UBOL, Sukathida; Halstead, Scott B. How Innate Immune Mechanisms Contribute to Antibody-Enhanced Viral Infections. **Clinical and vaccine immunology**, v. 17, n. 2, p. 1829–1835, 2010.

V´AZQUEZ, M. Varicella zoster virus infections in children after the introduction of live attenuated varicella vaccine. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 161, p. 80–84, 2004.

VAN HEERDEN, W. F. Oral manifestations of viral infections. **South African Family Practice**, v. 48, n. 8, p. 20-24, 2006.

VAN HEERDEN, W. F.; MCEACHEN, S. E.; BOY, S. C. Alveolar bone necrosis and tooth exfoliation secondary to herpes zoster in the setting of HIV/AIDS. **AIDS**, v. 19, p. 2183-2184, 2005.

VERBIN, R. S.; HEINEMAN, H. S.; STIFF, R. H. Localized odontalgia occurring during herpes zoster of the maxillary division of the fifth cranial nerve. Report of a case. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 26, n. 4, p. 441-445, 1968.

VOLPI, A. Severe complications of herpes zoster. **Herpes**, v. 14, n. 2, p. 35-39, 2007.

VOLVOIKAR, P.; PATIL, S.; DINAKER, A. Tooth exfoliation, osteonecrosis and neuralgia following herpes zoster of trigeminal nerve. **Indian Journal of Dental Research**, v. 13, p. 11-14, 2002.

WADDEN, J. Extensive endodontic involvements following herpes zoster attack to facial area; report of a case. **Northwest dentistry**, v. 70, n. 2, p. 31, 1991.

WADHAWAN, Richa; LUTHRA, Kaushal; REDDY, Yehoshuva; SINGH, Manas; JHA, Juhi; SOLANKI, Gaurav. Herpes zoster of right maxillary division of trigeminal nerve along with oral manifestations in a 46 year old male. **International journal of advanced biological research**. v. 5, n. 3, p. 281-284, 2015.

WANG, L.; ZHU, L.; HUA, Z. H. Efficacy of varicella (VZV) vaccination: an update for the clinician. **Therapeutic Advances in Vaccines**, v. 4, p.20-31, 2016.

WEAVER, B. A. Herpes Zoster Overview: Natural History and Incidence. **The Journal of the American Osteopathic Association**. v. 109, suppl 2, p. 2-6, 2009.

WEHRHAHN, M. C.; DWYER, D. E. Herpes zoster: epidemiology, clinical features, treatment and prevention. **Australian Prescriber**, v. 35, p. 143-147, 2012.

WEINBERG A.; CLARK, J. C.; SCHNEIDER, S. A. et al. Improved detection of varicella zoster infection with a spin amplification shell vial technique and blind passage. **Clinical and Diagnostic Virology**, v. 5, n. 1, p. 61–65, 1996.

WEINGBERG, J. Herpes zoster: Epidemiology, natural history, and common complications. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 57, p.130–135, 2007.

WHARTON, M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 10, p. 571–581, 1996.

WOOD, M. J.; SHUKLA, S.; FIDDIAN, A. P.; CROOKS, R. J. Treatment of Acute Herpes Zoster: Effect of Early (48 h) versus Late (48–72 h) Therapy with Acyclovir and Valaciclovir on Prolonged Pain. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 178, sup. 1, p. 81–84, 1998.

WRIGHT, W. E.; DAVIS, M. L.; GEFFEN, D. B.; MARTIN, S. E.; NELSON, M. J.; STRAW, S. E.; BETHESDA. Alveolar bone necrosis and tooth loss: A rare complication associated with herpes zoster infection of the fifth cranial nerve. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 56, n. 1, p. 39-46, 1983.

WUNG, P. K.; HOLBROOK, J. T.; HOFFMAN, G. S.; TIBBS, A. K.; SPECKS, U.; MIN, Y. I. et al. Herpes zoster in immunocompromised patients: Incidence, timing, and risk factors. **The American Journal of Medicine**, v. 118, p. 1416, 2005.

YADIRA, Boza-Oreamuno. Herpes zoster on the palate: case report with literature review. **Revista Científica Odontológica**, v.12, n. 2, p. 41-45, 2016.

YAMAMOTO, Kazuhiko; INAGAKE, Koutarou; TATEBAYASHI, Shigeru; YAMAKAWA, Nobuhiro; INOUE, Masahide; YASUMOTO, Junichirou; KAJIWARA, Atsuhisa; FUJIMOTO, Masaki; KIRITA, Tadaaki. Alveolar Osteonecrosis of the Mandible after Varicella Zoster Infection of the Trigeminal Nerve. **Asian Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 16, n. 3, 2004.

YAWN, B. P.; SADDIER, P.; WOLLAN, P. C.; ST SAUVER, J. L.; KURLAND, M. J.; SY, L. S. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 82, p. 1341–1349, 2007.

YAWN, B. P.; WOLLAN, P. C.; KURLAND, M. J.; ST SAUVER, J. L.; SADDIER, P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, p. 88-93, 2011.

ZEKAYI, Kutlubay; NADIR, Göksügür; BURHAN, Engin; YALÇÖN, Tüzün. Complications of herpes zoster. **Journal of the Turkish Academy of Dermatology**, v. 5, n. 2, p. 1-7, 2011.

ZERBONI, L.; SEN, N.; OLIVER, S. L.; ARVIN, A. M. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, p. 197-210, 2014.

ZHANG, J.; XIE, F.; DELZELL, E. et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated disease. **JAMA**, v. 308, n. 1, p. 43-49, 2012.