

USO DO ACICLOVIR INTRAVENOSO NO TRATAMENTO DA MENINGITE VIRAL HERPÉTICA

USE OF INTRAVENOUS ACYCLOVIR IN THE TREATMENT OF HERPET VIRAL MENINGITIS

USO DE ACICLOVIR INTRAVENOSO EN EL TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS VIRAL HERPÉTICA

Andreia Lopes Rodrigues¹
Maiara Valeriano da Silva²
Sofia Silva e Silva³
Anna Maly de Leão Neves Eduardo⁴
Axell Donelli Leopoldino Lima⁵
Ikaro Alves de Andrade⁶

RESUMO: **Objetivo:** compreender o uso do aciclovir intravenoso no tratamento da meningite herpética viral. **Revisão de Literatura:** A meningite viral é uma inflamação das meninges, membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, compostas por três camadas: pia-máter, aracnoide e dura-máter. Essas estruturas protegem o sistema nervoso central e abrigam células como fibroblastos, células imunes e células-tronco neurais. Os sintomas mais comuns incluem febre, presente em 60% dos casos, cefaleia em mais de 80% dos pacientes, além de declínio cognitivo, problemas nos nervos cranianos, convulsões e déficits neurológicos, que variam conforme a área afetada. O aciclovir é eficaz no tratamento, pois inibe seletivamente a replicação viral dentro das células infectadas, graças à fosforilação progressiva que transforma o ACV em sua forma ativa, o trifosfato de aciclovir, bloqueando a replicação do DNA viral sem afetar significativamente as células saudáveis. **Considerações finais:** A meningite viral continua sendo um desafio importante para a saúde pública, destacando a necessidade de detecção precoce e tratamento adequado. A compreensão dos sintomas e o uso correto de antivirais, como o aciclovir, são fundamentais para o manejo eficaz da doença, enquanto o avanço nas técnicas diagnósticas, como o PCR, tem melhorado a precisão na identificação dos agentes causadores. No entanto, ainda existem desafios, principalmente em áreas com poucos recursos, onde o acesso a exames rápidos é limitado. O tratamento exige monitoramento cuidadoso dos efeitos colaterais, como a neurotoxicidade, que pode ser controlada com a administração correta do aciclovir. A continuidade das pesquisas e o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas são essenciais para enfrentar as meningites virais, juntamente com a promoção de práticas preventivas e a educação sobre os fatores de risco, que são vitais para a redução da incidência da doença.

2133

Palavras-chave: Aciclovir intravenoso. Meningite viral herpética. Antivirais. Herpes simplex vírus.

¹Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

²Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

³Acadêmica do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

⁴Doutora em Ciências e Tecnologias em Saúde (Universidade de Brasília - UnB), Bacharel em Farmácia (Universidade José do Rosário Vellano - UNIFENAS), Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

⁵Mestre em Metodologias para o Ensino de Linguagens e Suas Tecnologias (Universidade Norte do Paraná - UNOPAR). Bacharel em Farmácia (Faculdade Anhanguera de Brasília - FAB) Coordenador do curso de Farmácia do Centro Universitário UniLS.

⁶Doutor em Biologia Microbiana (Universidade de Brasília - UnB), Bacharel em Biomedicina (Faculdade Anhanguera de Anápolis - FAA). Docente nos cursos de Biomedicina e Farmácia do Centro Universitário UniLS.

ABSTRACT: Objective: understand the use of intravenous acyclovir in the treatment of viral herpes meningitis. **Literature Review:** Viral meningitis is an inflammation of the meninges, membranes that surround the brain and spinal cord, composed of three layers: pia mater, arachnoid mater and dura mater. These structures protect the central nervous system and house cells such as fibroblasts, immune cells and neural stem cells. The most common symptoms include fever, present in 60% of cases, headache in more than 80% of patients, as well as cognitive decline, cranial nerve problems, seizures and neurological deficits, which vary depending on the area affected. Acyclovir is effective in treatment because it selectively inhibits viral replication within infected cells, thanks to the progressive phosphorylation that transforms ACV into its active form, acyclovir triphosphate, blocking viral DNA replication without significantly affecting healthy cells. **Final considerations:** Viral meningitis remains a major public health challenge, highlighting the need for early detection and appropriate treatment. Understanding the symptoms and the correct use of antivirals, such as acyclovir, are essential for effective management of the disease, while advances in diagnostic techniques, such as PCR, have improved the accuracy in identifying the causative agents. However, challenges remain, particularly in low-resource areas where access to rapid tests is limited. Treatment requires careful monitoring of side effects, such as neurotoxicity, which can be controlled with the correct administration of acyclovir. Continued research and the development of new diagnostic and therapeutic strategies are essential to address viral meningitis, along with the promotion of preventive practices and education about risk factors, which are vital to reducing the incidence of the disease.

Keywords: Intravenous acyclovir. Herpes viral meningitis. Antivirals. Herpes simplex virus.

RESUMEN: Objetivo: comprender el uso de aciclovir intravenoso en el tratamiento de la meningitis herpética viral. **Revisión de la literatura:** La meningitis viral es una inflamación de las meninges, membranas que rodean el cerebro y la médula espinal, formadas por tres capas: piamadre, aracnoides y duramadre. Estas estructuras protegen el sistema nervioso central y las células internas, como los fibroblastos, las células inmunitarias y las células madre neurales. Los síntomas más comunes incluyen fiebre, presente en el 60% de los casos, dolor de cabeza en más del 80% de los pacientes, así como deterioro cognitivo, problemas de pares craneales, convulsiones y déficits neurológicos, que varían según la zona afectada. El aciclovir es eficaz en el tratamiento ya que inhibe selectivamente la replicación viral dentro de las células infectadas, gracias a la fosforilación progresiva que transforma el ACV en su forma activa, el trifosfato de aciclovir, bloqueando la replicación del ADN viral sin afectar significativamente a las células sanas. **Consideraciones finales:** La meningitis viral sigue siendo un importante desafío de salud pública, lo que pone de relieve la necesidad de una detección temprana y un tratamiento adecuado. Comprender los síntomas y el uso correcto de antivirales, como el aciclovir, son fundamentales para el manejo eficaz de la enfermedad, mientras que los avances en las técnicas de diagnóstico, como la PCR, han mejorado la precisión en la identificación de los agentes causantes. Sin embargo, persisten desafíos, particularmente en áreas de bajos recursos donde el acceso a exámenes rápidos es limitado. El tratamiento requiere un seguimiento cuidadoso de los efectos secundarios, como la neurotoxicidad, que puede controlarse con la correcta administración de aciclovir. La investigación continua y el desarrollo de nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas son

fundamentales para combatir la meningitis viral, junto con la promoción de prácticas preventivas y la educación sobre los factores de riesgo, vitales para reducir la incidencia de la enfermedad.

Palabras clave: Aciclovir intravenoso. Meningitis viral herpética. Antivirales. Virus del herpes simple.

1. INTRODUÇÃO

A meningite é uma doença que afeta o sistema nervoso central (SNC) e provoca a inflamação das meninges, estruturas que recobrem a medula espinhal e encéfalo. De forma anatomofisiológica, estas podem ser classificadas em dura-máter, aracnoide e pia-máter (KOHIL et al, 2021). A aracnoide e dura-máter envolvem o cérebro e a medula espinhal. Em especial, a aracnoide compõe a barreira externa que contém o líquido cefalorraquidiano no espaço subaracnóideo. A pia-máter é a camada meníngea mais próxima aos componentes encefálicos, e é separada do tecido nervoso por uma região que contém vasos sanguíneos e colágeno (WELLER et al, 2018).

Dentre as patologias que podem acometer o SNC, observa-se que a meningite pode ocorrer em decorrência de agentes não infecciosos, como cistos e tumores ou infecciosos, pela atividade de microrganismos e parasitos (SILVA; RODRIGUES; TRINDADE, 2020). A apresentação clínica da meningite, independente da etiologia, pode ser bem diversificada, apresentando sintomas repentinos ou gradativos. Dentre os sinais mais proeminentes destaca-se, cefaleia, vômito, rigidez no pescoço, febre e mialgia (DIAS et al, 2017).

Em decorrência da considerável morbimortalidade, as meningites bacterianas e virais são abordadas com mais cautela no segmento clínico e diagnóstico (SILVA; RODRIGUES; TRINDADE, 2020). A meningite viral é uma doença de variação sazonal, sendo mais prevalente em regiões frias, com incidência no verão e início do outono. Contudo em clima quente pode ocorrer durante todo o ano (SILVA et al, 2023). Normalmente é causada por representantes da família *Picornaviridae*, e gênero *Enterovirus*, como echovirus 13 e coxsakie. Também pode ser desencadeada por outros agentes, como herpesvírus, influenza, adenovírus, parainfluenza, caxumba, coriomeningite linfocítica e arbovírus (GUNDAMRAJ; HASBUN, 2023).

A meningite herpética é atrelada a representantes virais pertencentes à família *Orthoherpesviridae*, gênero *Simplexvirus*, sendo comumente as espécies human alphaherpervirus 1 (HuAHV₁) e human alphaherpervirus 2 (HuAHV₂), também

conhecidos como respectivamente herpes simplex vírus 1 (HSV₁) e herpes simplex vírus 2 (HSV₂) (WILSON et al., 2019).

Os vírus recaem no sistema nervoso central, mediante o contato inicial com a mucosa nasofaríngea, por utilizarem dos segmentos do nervo trigêmeo. Quando o sistema imunológico consegue conferir proteção adequada, nota-se que os vírus permanecem latentes no organismo. Todavia, em situações de imunossupressão temporária ocasionada por estresse, trauma ou medicamentos, os agentes tornam-se ativos. (JAYARAMAN et al, 2018).

A identificação rápida dos agentes etiológicos impacta no sucesso do tratamento. Testes moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) configura-se como padrão-ouro no diagnóstico da meningite viral (MV). Através de PCR é possível detectar e quantificar o material genético viral em amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) (SANTOS et al, 2022).

A abordagem terapêutica para meningite herpética ocorre preferencialmente com o uso de antivirais, o que preconiza o uso de aciclovir intravenoso como tratamento de primeira escolha (MATHEW et al., 2021). Outras formas de tratamento também podem ser utilizadas, como valaciclovir e fanciclovir. Ambos são capazes de penetrar o LCR em uma extensão semelhante (PEDROSA, 2021).

O aciclovir corresponde a um análogo estrutural de um nucleosídeo com alto padrão em sua classe terapêutica. Para que a ativação deste fármaco aconteça, necessita-se de ser estimulado pela célula hospedeira seguido de sua fosforilação, transformando-se em trifosfato de aciclovir (ACV-TP) (PEDROSA, 2021). Mediante o exposto, o objetivo deste trabalho corresponde em compreender o uso do aciclovir intravenoso na meningite herpética.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA DA MENINGITE VIRAL

A meningite viral é o termo usado para descrever a inflamação das membranas que envolvem o cérebro e a medula espinhal, chamadas meninges. Estas estruturas são compostas por três camadas distintas: pia-máter, aracnoide e dura-máter, as quais desempenham um papel essencial na proteção e suporte do nervoso central (SNC),

abrigando diversos tipos de células como fibroblastos, células do sistema imune e células-tronco neurais (SILVA et al, 2023).

Uma doença comumente causada por enterovírus, pertencentes à família dos *Picornaviridae*. Esses vírus têm RNA e não possuem envelope protetor. Os enterovírus podem causar meningite, e em casos mais graves, meningoencefalite, quando chegam ao sistema nervoso central através da corrente sanguínea (ROHANI et al., 2023; SOARES, 2023).

A resposta inflamatória das meninges aos vírus envolve células imunes residentes, fibroblastos e leucócitos infiltrados. Uma vez que o vírus alcança o SNC, ocorre um rápido aumento de Linfócitos TCD8+, monócitos e neutrófilos. Essas células produzem citocinas capazes de comprometer a integridade dos vasos sanguíneos, causando edema significativo e potencialmente levando à herniação do tronco cerebral (SILVA et al, 2023).

Esse processo inflamatório varia de acordo com o tipo e a cepa do vírus. Nas meningites herpéticas, o vírus inicialmente infecta as células do epitélio orofaríngeo e, em seguida, se dissemina para tecidos linfoides, onde infecta principalmente os linfócitos B, formando um reservatório viral. O herpesvírus também pode permanecer latente nas células endoteliais dos vasos sanguíneos cerebrais, podendo ser reativado sob condições de estresse, desencadeando uma resposta inflamatória que inclui a liberação de diversas citocinas e quimiocinas, como IL-1, TNF- α , IL-12 e IL-18. (SILVA et al, 2023).

As infecções virais têm potencial para atingir o sistema nervoso central (SNC), resultando em doenças como as meningites. Entre os patógenos virais mais comuns associados a essas infecções estão os Enterovírus e o herpes simples tipo 2 (HSV-2), que são frequentemente ligados à meningite (FILHO; MOREIRA, 2019). Os vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) e HSV-2 pertencem à família *Herpesviridae* e são conhecidos por causarem infecções latentes SNC. O HSV-1 é responsável pela maioria dos casos de encefalite herpética em adultos e crianças acima de dois anos, afetando o córtex frontal e temporal após reativação no gânglio trigeminal. Já o HSV-2 geralmente permanece latente no gânglio sacral e pode afetar neonatos (PEDROSA, 2021).

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A febre, presente em cerca de 60% dos casos de meningite viral, é um sintoma inicial comum da doença, seguida pela cefaleia presente em mais de 80% dos pacientes. Dentre os

sintomas mais comuns para este diagnóstico, podemos citar o declínio cognitivo, problemas com os nervos cranianos, episódios convulsivos e déficits neurológicos que variam de acordo com a região afetada (DESBESSEL, 2023).

Também pode haver sinais de irritação meníngea, espasmos musculares, insônia e mudança de personalidade. Em situações associadas a enterovírus, surgem sintomas gastrointestinais como vômito, anorexia, diarreia, e respiratórios como tosse e faringite, além de mialgia e erupção cutânea, que podem variar de acordo com a idade e o estado imunológico do paciente (SOUZA, 2021).

Durante a anamnese, é crucial investigar histórico recendente de viagens e exposições a fatores de risco, como atividades sexuais desprotegidas (associadas ao HVS-2 E HIV) e contato com pessoas com sintomas semelhantes ou infecções anteriores, como sarampo, caxumba, varicela e doenças gastrointestinais (SOUZA, 2021).

No exame físico, podem ser observados sinais de irritação meníngea, como testes de Kernig e Brudzinski positivos. A meningite pode ser identificada por três sinais principais durante a avaliação do paciente: rigidez na nuca, sinal de Brudzinski e sinal de Kernig (SILVA, 2023). Para fins diagnósticos da meningite, a identificação da causa específica é crucial para a orientação do tratamento adequado, uma vez que diferentes agentes infecciosos exigem abordagens terapêuticas distintas. O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o tratamento adequado desempenha um papel crucial na redução das complicações e da mortalidade associada à doença (DESBESSEL, 2023).

Durante muito tempo, a biópsia cerebral foi a primeira linha de escolha para diagnosticar infecções do sistema nervoso central. No entanto, foi substituída por técnicas moleculares avançadas, como o PCR, mostrando-se eficaz para identificar agentes infecciosos, como HSV-1, HSV-2, varicela-zoster vírus (VZV) e citomegalovírus (CMV) (FERREIRA, 2024).

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) através do PCR, nos dias atuais é considerado como padrão ouro para o diagnóstico da meningite viral, a amostra é obtida a partir da punção lombar e em seguida são avaliadas características como, contagem de células, concentração de glicose e proteínas, utilizadas para identificar o agente específico (SANTOS et al, 2022).

Exames de imagem como ressonância magnética (MRI) e tomografia computadorizada (CT) também são úteis para identificar complicações associadas às

meningites, como abscessos cerebrais. Apesar dos avanços, ainda persistem desafios no diagnóstico das meningites, especialmente em regiões com recursos limitados, onde a identificação rápida dos patógenos causadores é essencial. O desenvolvimento de testes diagnósticos mais acessíveis e portáteis é fundamental para melhorar o diagnóstico em áreas remotas e enfrentar esses desafios de maneira eficaz (DESBESSEL, 2023).

No tratamento principal para a meningite herpética o aciclovir é administrado por via intravenosa, sendo a primeira escolha terapêutica. Outras opções incluem valaciclovir e fanciclovir, que também têm boa eficácia e penetração no líquido cefalorraquidiano. O diagnóstico inicial muitas vezes não é conclusivo, exigindo exames confirmatórios para identificar o agente infeccioso específico (PEDROSA, 2021).

Estudos demonstram que o aciclovir, quando iniciado rapidamente, reduz significativamente o risco de complicações graves e melhora o prognóstico dos pacientes. O tratamento deve começar imediatamente com aciclovir intravenoso assim que a doença for suspeitada. A administração precoce de aciclovir pode reduzir significativamente os riscos de mortalidade e complicações graves em pacientes com suspeita de infecção (PEDROSA, 2021).

Recomenda-se iniciar o tratamento intravenoso com aciclovir imediatamente ao se suspeitar da doença, utilizando doses de 10 mg/kg a cada 8 horas por 14 dias em adultos e 60 mg/kg por dia em recém-nascidos. Para pacientes imunossuprimidos, a duração do tratamento pode se estender para 21 dias. (PEDROSA, 2021).

Os análogos nucleosídeos são amplamente utilizados para tratar infecções pelo HSV. Um exemplo clássico é o aciclovir (ACV), que atua de maneira semelhante aos nucleosídeos naturais, como a guanosina. Sua estrutura inclui uma base de guanina ligada a um açúcar cujo anel está parcialmente quebrado e incompleto, o que confere ao ACV eficácia e segurança comprovados. O aciclovir representou um marco no campo dos medicamentos antivirais. É disponibilizado em formulações para administração nos olhos, na pele, por via oral e intravenosa (SOUZA, 2021).

2.3 MECANISMO DE AÇÃO DO ACICLOVIR E FARMACOCINÉTICA

O aciclovir (ACV) age de maneira seletiva ao bloquear a replicação viral, sem causar danos significativos às células não infectadas do hospedeiro. Esse efeito é possível devido à fosforilação progressiva do ACV, que transforma o composto na sua forma ativa, o

trifosfato de aciclovir, somente dentro das células infectadas. A eficácia seletiva do ACV em interromper a replicação do DNA viral ocorre porque ele é mais facilmente absorvido pelas células infectadas, é fosforilado pela timidina quinase viral e tem uma afinidade específica pelo complexo DNA polimerase viral (SOUZA 2021; PETERSEN et al., 2023).

O modo como o aciclovir (ACV) atua nas células infectadas pelo HSV-1 e HSV-2 envolve um processo específico. Inicialmente, uma enzima viral chamada timidina quinase converte o aciclovir em aciclovir monofosfato. Posteriormente, a guanilato quinase celular converte o aciclovir monofosfato em aciclovir difosfato. A forma ativa do ACV, o aciclovir trifosfato, é então produzida por outras enzimas presentes nas células do hospedeiro (SOUZA 2021; KENNEDY et al., 2023).

O trifosfato de aciclovir interfere na replicação viral, sendo essencialmente inerte fora das células infectadas, o que contribui para sua seletividade e segurança terapêutica, ativo farmacologicamente apenas na forma fosfatada. Porém, quando transformado em aciclovir trifosfato, ele pode se unir à DNA polimerase viral, criando um complexo que é irreversível. Devido à sua estrutura semelhante ao trifosfato de guanossina, ele compete com este substrato natural, bloqueando o prolongamento da cadeia de DNA viral e interrompendo o processo de síntese de DNA (SOUZA 2021). O aciclovir na forma de pó liofilizado precisa ser reconstituído antes de ser utilizado, usando 10 mL de água para injeção ou solução intravenosa de cloreto de sódio (0,9% p/v). Após a reconstituição, obtém-se uma solução clara de aciclovir (25 mg/mL), sem partículas visíveis. Esta solução é diluída conforme necessário em uma solução de infusão e administrada utilizando uma bomba de infusão controlada. Normalmente, utiliza-se 100 mL de líquido para adultos. Após a preparação, o medicamento deve ser usado dentro de 12 horas e mantido em temperatura ambiente (15-25 °C), sem necessidade de refrigeração (PEDROSA, 2021; JAKOBSEN et al., 2022).

A forma injetável de aciclovir é formulada como sal sódico devido à sua melhor solubilidade em água, ao contrário das formulações tópicas e orais que utilizam aciclovir na forma não-salina. Durante a administração intravenosa, é crucial evitar a formação de cristais, mesmo com o sal sódico (PEDROSA, 2021; SOUSA, 2021).

Os efeitos colaterais do aciclovir administrado por via intravenosa incluem náuseas, dor de cabeça, irritabilidade e confusão mental. A nefrotoxicidade, caracterizada pela formação de cristais de aciclovir nos túbulos renais, é o efeito adverso mais significativo e

geralmente ocorre quando altas doses são administradas rapidamente por via intravenosa, como em injeções. (PEDROSA, 2021). A administração lenta por infusão intravenosa reduz o risco de nefrotoxicidade. Reações locais no local da infusão também podem ocorrer, muitas vezes devido ao pH elevado da solução de infusão (cerca de 11,0). A neurotoxicidade pode ser observada em pacientes com função renal comprometida, devido ao acúmulo de um metabólito do aciclovir no sistema nervoso central (PEDROSA, 2021).

A farmacocinética do aciclovir descreve como o medicamento se comporta no organismo, incluindo absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (CLAGUE et al., 2022). O aciclovir apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas, entre 9% e 33%. Em crianças acima de 1 ano, os níveis plasmáticos são semelhantes aos de adultos. Em recém-nascidos tratados com 10 mg/kg, os picos de concentração foram de 13,8 µg/mL e as concentrações mínimas foram de 2,3 µg/mL (PEDROSA, 2021; SOUSA, 2021).

Após a absorção, o aciclovir se distribui nos líquidos intersticial e celular. A farmacocinética intravenosa se ajusta a um modelo de dois compartimentos, e os níveis no líquido cefalorraquidiano são aproximadamente 50% dos níveis plasmáticos correspondentes. O aciclovir é principalmente eliminado pelos rins na forma inalterada, devido à sua natureza hidrofílica, com depuração renal superior à da creatinina. Cerca de 10-15% da dose é excretada na urina como 9-carboximetoximetilguanina, seu principal metabólito. O tempo de meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3 horas (PEDROSA 2021).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A meningite viral consiste em uma doença inflamatória que pode ser ocasionada por diversos agentes virais, como enterovírus e herpesvírus. A doença possui implicações clínicas significativas para a saúde pública. Portanto entender suas manifestações clínicas e o funcionamento dos antivirais, em especial o aciclovir, é fundamental para um diagnóstico e tratamento adequados.

A detecção precoce dos sintomas e a realização de exames diagnósticos apropriados, como a análise do líquido cefalorraquidiano, são essenciais para um manejo eficaz e para minimizar possíveis complicações. Ademais, o avanço nas técnicas diagnósticas, como a utilização de PCR, tem aumentado a precisão na identificação dos agentes patogênicos envolvidos.

Contudo, ainda existem desafios, especialmente em regiões com recursos limitados,

onde o acesso a testes rápidos é crucial. O tratamento com aciclovir tem se mostrado bastante eficaz, mas exige monitoramento cuidadoso dos efeitos colaterais, como a neurotoxicidades, que pode ser reduzida com uma administração correta.

A pesquisa contínua e o desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico e tratamento são vitais para lidar com as meningites virais de forma eficaz, especialmente em um contexto de crescente mobilidade populacional e variações epidemiológicas. A educação sobre os fatores de risco e a promoção de práticas preventivas também são fundamentais para diminuir a incidência deste quadro.

REFERÊNCIAS

1. CLAGUE, Madison et al. Impact of implementing the cerebrospinal fluid FilmArray Meningitis/Encephalitis panel on duration of intravenous acyclovir treatment. In: **Open Forum Infectious Diseases**, v.1, p. 1 – 6, 2022.
2. DIAS, Fellipe Camargo et al. Meningite: aspectos epidemiológicos da doença na região norte do Brasil. **Revista De Patologia Do Tocantins**, v. 4, n. 2, p. 46-49, 2017.
3. GUNDAMRAJ, Vaishnavi; HASBUN, Rodrigo. Viral meningitis and encephalitis: an update. **Current opinion in infectious diseases**, v. 36, n. 3, p. 177-185, 2023.
4. JAKOBSEN, Anna et al. Herpes simplex virus 2 meningitis in adults: a prospective, nationwide, population-based cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 75, n. 5, p. 753-760, 2022.
5. JAYARAMAN, Kalaivani et al. Achados de Ressonância Magnética na Encefalite Viral: Um Ensaio Pictórico. **Revista de neurociências na prática rural**, v. 9, n. 4, p. 556-560, 2018.
6. KENNEDY, Peter GE. An overview of viral infections of the nervous system in the immunosuppressed. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 8, p. 3026-3030, 2021.
7. KOHIL, Amira et al. Viral meningitis: an overview. **Archives of virology**, v. 166, p. 335-345, 2021.
8. MATHEW, Shilu et al. Epidemiology profile of viral meningitis infections among patients in Qatar (2015-2018). **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 1 - 11, 2021.
9. PEDROSA, Taciane Cristina Fernande. **Formulações para administração parenteral de aciclovir no tratamento da meningoencefalite herpética**. 33 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2021.
10. PETERSEN, Pelle Trier et al. Clinical features and prognostic factors in adults with viral meningitis. **Brain**, v. 146, n. 9, p. 3816-3825, 2023.

11. ROHANI, Hoorieh et al. The worldwide prevalence of herpes simplex virus Encephalitis and Meningitis: a systematic review and meta-analysis. **Turkish Archives of Pediatrics**, v. 58, n. 6, p. 580 - 587, 2023.
12. SANTOS, Kevillin Andrade et al. Fisiopatologia das Meningites de origem viral: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 6, p. 47322-47333, 2022.
13. SILVA, Adriana Conceição Borges; RODRIGUES, Eluélly Lorrane da Conceição; TRINDADE, Eliane Leite. Avaliação dos casos de meningite por definição do agente etiológico no estado do Pará entre os anos de 2010 a 2019. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 7729-7736, 2020.
14. SILVA, Leandro Henrique Varella et al. Meningite viral. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v 23, n. 4, p. e12414, 2023.
15. SOARES, Cláudio Emanuel Freitas. **Meningite por enterovírus em idade pediátrica nos últimos 10 anos: artigo científico original**. 2023. Trabalho final de mestrado (Mestrado Integrarem Medicina) – faculdade de medicina de Coimbra, Portugal, 2023.
16. SOUSA, André Luis Moreira Domingues de. **Desenvolvimento e otimização de sistemas multiparticulados (Pellets) contendo fármaco Aciclovir**. 2021. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.
17. SOUZA, Haniel Willen Araújo. **Perfil epidemiológico de pacientes hospitalizados acometidos por infecções virais agudas do sistema nervoso central**. 2023. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Medicina) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, 2023.
18. WELLER, Roy O. et al. The meninges as barriers and facilitators for the movement of fluid, cells and pathogens related to the rodent and human CNS. **Acta neuropathologica**, v. 135, n. 3, p. 363-385, 2018.
19. WILSON, Tais M. et al. Fatal Human alphaherpesvirus 1 infection in free-ranging black-tufted marmosets in anthropized environments, Brazil, 2012-2019. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 4, p. 802-811, 2022.