

U. PORTO



FACULDADE DE
MEDICINA DENTÁRIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Monografia – Artigo de revisão
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Doenças Exantemáticas da Infância com Manifestações Orais

Nídia Verónica Abreu da Silva

Orientador

Prof. Doutor *David Casimiro de Andrade*

Professor Associado com Agregação

Porto, 2010

Agradecimentos

Desejo agradecer a todos que de alguma forma me ajudaram na concretização deste trabalho.

Um agradecimento especial ao *Prof. Doutor David Casimiro de Andrade* pela disponibilidade e pelo tempo dispendido.

Índice

Índice de figuras	5
Índice de tabelas	6
Resumo	7
1. Introdução	9
2. Material e Métodos	13
3. Doenças exantemáticas da infância com manifestações orais	14
3.1. Sarampo	14
3.1.1. Epidemiologia	14
3.1.2. Etiologia e patogenia	14
3.1.3. Manifestações clínicas	15
3.1.4. Manifestações orais	17
3.1.5. Complicações	18
3.1.6. Diagnóstico diferencial	19
3.1.7. Diagnóstico	19
3.1.8. Tratamento	20
3.2. Escarlatina	20
3.2.1. Epidemiologia	20
3.2.2. Etiologia e patogenia	21
3.2.3. Manifestações clínicas	21
3.2.4. Manifestações orais	22
3.2.5. Diagnóstico diferencial	23
3.2.6. Diagnóstico	23
3.2.7. Complicações	23
3.2.8. Tratamento	23
3.3. Rubéola	24
3.3.1. Epidemiologia	24
3.3.2. Etiologia e Patogenia	24
3.3.3. Manifestações clínicas	24
3.3.4. Manifestações orais	26
3.3.5. Complicações	26
3.3.6. Diagnóstico diferencial	26
3.3.7. Diagnóstico	27
3.3.8. Tratamento	27

3.4. Varicela	28
3.4.1. Epidemiologia	28
3.4.2. Etiologia e Patogenia	28
3.4.3. Manifestações clínicas.....	29
3.4.4. Manifestações orais	30
3.4.5. Complicações	30
3.4.6. Diagnóstico Diferencial.....	31
3.4.7. Diagnóstico	31
3.4.8. Tratamento	32
3.5. Doença Mão-pé-boca	32
3.5.1. Epidemiologia	32
3.5.2. Etiologia e patogenia	32
3.5.3. Manifestações clínicas	33
3.5.3. Manifestações orais	34
3.5.4. Complicações	34
3.5.5. Diagnóstico diferencial.....	35
3.5.6. Diagnóstico	35
3.5.7. Tratamento	35
4. Conclusão	36
5. Referências Bibliográficas	37

Índice de figuras

Figura 1: Conjuntiva numa criança de 8 anos com sarampo.....	16
Figura 2: Máculas eritematosas esbranquiçadas típicas do sarampo numa criança.....	16
Figura 3: Exantema confluyente maculopapular numa criança com sarampo.....	16
Figura 4: Manchas de Koplik características do sarampo.....	17
Figura 5: Gengivite ulcerativa na zona anterior da maxila e mandíbula num jovem adulto com sarampo.....	17
Figura 6: Pericoronite de um 3º molar mandibular com a mucosa adjacente afectada num paciente com sarampo.....	18
Figura 7: Estrias vermelhas (linhas de Pastia) na zona antecubital	22
Figura 8: Língua em framboesa típica da escarlatina.....	22
Figura 9: Exantema maculopapular numa criança com rubéola.....	25
Figura 10: Exantema maculopapular característico da rubéola.....	25
Figura 11: Exantema maculopapular com pequenas placas numa menina de 12 anos com rubéola.....	26
Figura 12: Exantema polimórfico numa criança com varicela.....	30
Figura 13: Aparência polimórfica da varicela na cavidade oral.....	30
Figura 14: Bolhas ovais e acinzentadas na palma da mão e na superfície flexora do dedo anelar direito numa criança com doença da mão-pé-boca.....	33
Figura 15: Típicas vesículas acinzentadas com base eritematosa orientadas ao longo das linhas da pele numa criança com doença mão-pé-boca.....	34
Figura 16: Erosão aftosa na cavidade oral de uma criança com doença mão-pé-boca.....	34

Índice de tabelas

Tabela I: tipos de lesões e respectivas características.....	13
--	----

Resumo

Introdução: As doenças exantemáticas da infância ocorrem com frequência. A maior parte das vezes são inofensivas, no entanto se infectarem determinados indivíduos podem tornar-se muito perigosas. O médico dentista é muitas vezes o prestador de cuidados primário, pelo que deve estar esclarecido em relação às manifestações destas doenças (especialmente as manifestações orais) para evitar possíveis contágios.

Objectivos: Este trabalho tem como principais objectivos, descrever as manifestações gerais e orais das principais doenças exantemáticas da infância, ajudando assim o clínico a fazer um rápido diagnóstico da patologia, bem como elucidá-lo sobre epidemiologia, etiologia e tratamento destas doenças.

Material e métodos: Para a realização deste trabalho analisaram-se 26 artigos obtidos através de uma pesquisa na base de dados da National Library of Medicine PUBMed-Medline e ScienceDirect. Também foi realizada uma consulta a alguns livros da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

Desenvolvimento: Descreveram-se as principais características gerais e orais do sarampo, escarlatina, rubéola, varicela e doença mão-pé-boca, as suas diferentes epidemiologias, etiologias e patogenias, diagnóstico, diagnóstico diferencial, complicações e tratamento.

Conclusão: Através deste estudo podemos concluir que as manifestações orais presentes nas doenças exantemáticas de infância são de facto muito importantes para se conseguir chegar a um correcto diagnóstico. Isto acontece, pois apesar de estas doenças terem como principal manifestação clínica exantemas, cada uma delas tem manifestações orais muito próprias, o que em muito facilita a sua diferenciação.

Palavras chave: exantema infantil; sarampo; escarlatina; rubéola; varicela; doença mão-pé-boca

Abstract

Introduction: The exanthematous diseases of childhood occur frequently. Most times they are harmless, however certain individuals may be infected become very dangerous. The dentist is often the primary care provider and should be clarified in relation to outbreaks of these diseases (especially oral manifestations), thus avoiding possible contagion.

Objective: This paper is mainly intended to describe the general manifestations and oral rash of major diseases of childhood, thus helping the clinician to make a quick diagnosis of the disease and elucidate it on epidemiology, etiology and treatment of these diseases.

Methods: For this work were analyzed 26 articles obtained by searching the database of the National Library of Medicine PubMed-MEDLINE and ScienceDirect. Was also carried out a consultation with some books from the School of Dental Medicine, University of Porto.

Development: They described the principal characteristics and general oral measles, scarlet fever, rubella, varicella and disease hand-foot-mouth, their different epidemiology, etiology and pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis, complications and treatment.

Conclusion: Through this study we conclude that oral manifestations present in exanthematous diseases of childhood are in fact very important to arrive at a correct diagnosis. This happens because even though these diseases have as their main clinical manifestation rashes, each of these diseases have oral manifestations of its own, which greatly facilitates their differentiation.

Key words: childhood exanthem; measles; scarlet fever; rubella; varicella; hand-foot-mouth disease

1. Introdução

A cavidade bucal, durante a infância é caracterizada por diversos fenómenos que constituem respostas fisiológicas, ou, pelo contrário, alterações de desenvolvimento, ou ainda, patogenias. Assim é importante que os profissionais que tratam das crianças, especialmente os médicos dentistas, reconheçam os sinais mais frequentemente associados a estas alterações bucais.¹

O médico dentista é muitas vezes, o primeiro a detectar alterações patológicas de origem local ou sistémica, as quais devem ser diferenciadas dos desvios individuais da normalidade. A distinção é importante, porque o reconhecimento precoce de uma patologia pode determinar o seu prognóstico a longo prazo. O médico dentista pode ser confrontado com doenças sistémicas quando um paciente comparece no consultório para uma consulta de rotina ou para o exame de lesões ou sintomas que julga serem de origem dentária ou gengival.²

O reconhecimento de doenças infecciosas apresenta dificuldades ao médico dentista, porque este está pouco familiarizado com os quadros clínicos e as suas manifestações orais. Como as “doenças de infância” muitas vezes são consideradas inofensivas, mas podem apresentar complicações graves em casos isolados (ex. grávidas, indivíduos imunocomprometidos), é importante conhecê-las, bem como a sua evolução.^{2,3} Isto porque a transmissão dos agentes infecciosos de um paciente para os outros, ou mesmo para o médico dentista e assistentes, também deve ser evitada. É portanto de grande importância para o médico dentista o reconhecimento das alterações bucais e sistémicas que ocorrem na presença destas doenças. A sua função consistirá principalmente em encaminhar um paciente com suspeita de doença infecciosa ao clínico geral ou ao pediatra. Este terá então, com base no exame clínico geral, a possibilidade de estabelecer a etiologia e instituir a terapia adequada.²

A dissertação de investigação na forma de um artigo de revisão bibliográfica que se pretende realizar tem então como principal objectivo delinear um roteiro diagnóstico que capacite o médico dentista a identificar as

doenças clássicas exantemáticas da infância com manifestações orais, sobretudo, a diferenciar as situações banais daquelas que exigem uma intervenção imediata e/ ou agressiva, e a elucidá-lo sobre a epidemiologia, os agentes etiológicos e possíveis tratamentos para estas doenças.

As doenças clássicas exantemáticas infecciosas, foram há mais de 100 anos atrás numeradas por ordem de aparecimento como as 6 doenças de infância: Primeira doença – Sarampo; Segunda doença – Escarlatina; Terceira doença – Rubéola; Quarta doença – doença do duque (não é uma verdadeira doença; possivelmente é uma variante da escarlatina); Quinta doença – Eritema infeccioso; Sexta doença – Roséola.⁴

Deste grupo de doenças apenas 3 têm manifestações orais descritas, entre elas estão: o sarampo, a escarlatina e a rubéola.

Neste estudo também foram incluídas as doenças da Varicela e a doença Mão-Pé-Boca devido à prevalência que ainda apresentam hoje em dia. Estas doenças fazem parte do grupo de doenças infecciosas exantemáticas não-clássicas.⁴

Em muitas destas patologias, o exantema é a principal característica da doença, enquanto em outras a sua manifestação clínica pode ser uma casualidade. No entanto, quando o exantema surge, torna-se um importante auxiliar para se fazer o correcto diagnóstico.⁵ É importante portanto o médico dentista estar familiarizado com os diferentes tipo de exantema encontrados, para ser mais fácil fazer o diagnóstico diferencial.

A atribuição dum exantema a uma doença específica é baseada na morfologia e na disseminação da erupção cutânea assim como na história clínica completa do paciente, incluindo a informação de sintomas prodrómicos, doenças prévias (incluindo doenças infecciosas e das mucosas), o estado de imunização, o contacto com pessoas infectadas, o uso de medicação, a avaliação da saúde geral e do exame físico com particular atenção para os nódulos linfáticos, assim como a inspecção da nasofaringe. Se há incerteza, o diagnóstico deve ser comprovado com testes sanguíneos apropriados,

histologia, e esfregaços da pele e tracto respiratório (detecção de patogénios, células inflamatórias, células multinucleares gigantes).^{5,6}

Os exantemas virais podem ser desencadeados directamente (infecciosos) ou podem surgir por uma resposta imune (exantema indirecto ou parainfeccioso). Exantemas infecciosos são muitas vezes desencadeados por um patogénio específico (ex. doenças exantemáticas clássicas), enquanto que para muitos, mesmo exantemas parainfecciosos distintos, vários grupos de vírus diferentes podem causar uma resposta imune que conduz a uma erupção cutânea exantemática (ex. Síndrome de Gianotti-Crosti).⁶

Associados muitas vezes a estes exantemas, e com etiologia comum, ocorrem também enantemas que são lesões internas que envolvem membranas mucosas.⁴

As doenças virais podem manifestar-se através de máculas, pápulas, nódulos, placas, pústulas, vesículas ou bolhas (tabela I).⁷ É portanto importante o médico dentista estar familiarizado com as diferenças entre estas erupções cutâneas.

Tabela I Tipos de lesões e respectivas características⁷

Tipos de lesões	Características
Mácula	Área circunscrita de diferente cor da pele, sem elevação ou depressão, pode ter qualquer tamanho
Pápula	Lesão firme, rasa, até 0,5 cm de diâmetro
Nódulo	Semelhante à pápula, mas localizada mais profundamente, na derme ou no tecido subcutâneo, diferenciada da pápula pela palpação e pela profundidade e não pelo tamanho

Placa	Elevação da pele, ocupando uma área grande em relação à altura, muitas vezes formada por uma confluência de pápulas
Pústulas	Elevação da pele circunscrita com conteúdo purulento de variadas características (o fluído pode ser branco, amarelo acinzentado ou hemorrágico)
Vesículas	Circunscritas, elevadas, lesões que contém fluído, com menos de 0,5 cm de diâmetro, podem ter origem endoepidermal ou subepidermal
Bolhas	Semelhante às vesículas, com a diferença de ter mais que 0,5 cm de diâmetro

2. Material e Métodos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados da National Library of Medicine PUBMed-Medline e ScienceDirect, e obtiveram-se 205 artigos utilizando-se os termos de pesquisa “childhood exanthem”.

Ao resultado da pesquisa foram aplicados os seguintes critérios de exclusão:

- artigos anteriores ao ano 2000
- artigos que não estivessem escritos em inglês ou em português

Após serem aplicados estes critérios de exclusão, o resultado da pesquisa passou para 73 artigos. Foram apenas analisados 26 artigos para a elaboração desta revisão bibliográfica porque destes 73 artigos nem todos foram possível de obter e muitos foram excluídos após a sua análise por não irem de encontro à temática desta revisão.

Foi realizada também uma consulta aos livros disponíveis na Biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto.

3. Doenças exantemáticas da infância com manifestações orais

3.1. Sarampo

3.1.1. Epidemiologia

O sarampo é uma doença muito perigosa.⁶ Cada ano morrem cerca de 450000 pessoas devido a esta doença, a maior parte são crianças dos países do Terceiro Mundo.⁸ Embora as mortes relacionadas com o sarampo sejam raras nos países industrializados, surtos regionais continuam a ocorrer. As infecções continuam a acontecer porque nem todos estão vacinados, o que demonstra a necessidade de se melhorarem os níveis das taxas de vacinação. O objectivo estabelecido pela Organização Mundial de Saúde de erradicar o sarampo da Europa até ao ano 2000 não foi cumprido e foi agora adiado até ao final de 2010. Isto exigiria que $\geq 95\%$ das crianças estivessem imunizadas, um objectivo que é impossível de concretizar até ao final de 2010.⁶ Esta doença surge no Inverno ou no Outono, e atinge desde crianças a jovens adultos.⁹

3.1.2. Etiologia e patogenia

O vírus do sarampo é um vírus de RNA de fita simples que pertence à família *Paramyxovirus* do género *Morbillivirus*.^{1,2,4,5,6,9,10,11,12,13} Só há um sorotipo, mas existem mais de 20 genótipos que não diferem em termos de virulência.⁶

A transmissão ocorre por contacto directo com gotículas respiratórias, ou mais raramente pelo ar em grandes distâncias.^{4,5,6,9,13} As portas de entrada do vírus são as membranas mucosas do nariz, orofaringe e conjuntiva.^{1,2,4,5,6,9,13} A proliferação inicial não parece ocorrer nas células epiteliais mas sim nos linfócitos (células B e T), monócitos, e células dendríticas no tecido. Estas células são as únicas que expressam a “ molécula sinalizadora de activação dos linfócitos” (SLAM, CD150), que é considerado um dos mais importantes receptores celulares do vírus do sarampo.¹² Na primeira viremia (2-4 dias após a infecção) o vírus é transportado pelos linfócitos e monócitos infectados para

os órgãos linfáticos primários e secundários (timo, baço, placas de Peyer, nódulos linfáticos, amígdalas), onde ocorre a proliferação massiva do vírus. Durante a segunda viremia (cerca de 7 dias após a infecção) o vírus espalha-se para a pele, membranas mucosas, rins, pulmões, tracto gastrointestinal e fígado. O típico efeito citopático (ECP) observado no sarampo resulta da fusão das células infectadas pelo vírus com células não infectadas pelo vírus que formam células multinucleares gigantes que mais tarde se extinguem. O exantema não é causado directamente pelo ECP mas pela interacção das células T com os queratinócitos infectados pelo vírus e células endoteliais. Esta doença é contagiosa desde 3-5 dias antes da erupção do exantema até 4 dias depois. É mais infeccioso durante a fase prodrómica.⁶

3.1.3. Manifestações clínicas

Depois de um período de incubação de normalmente 8-10 dias, a doença inicia a sua fase prodrómica.⁶ A apresentação clínica inclui febre, coriza, conjuntivite (fig.1) (tipicamente com hipersensibilidade à luz), corrimento nasal, garganta inflamada e uma tosse seca que piora à noite.^{4,5,6,9,13} As manchas de koplik são patognomónicas e podem já estar presentes nesta altura, deve-se por isso examinar a mucosa bucal. O aparecimento dos exantemas ocorre cerca de 3-4 dias depois (período de incubação total de 11-14 dias) com um novo aumento da febre, e nesta altura as manchas de Koplik podem começar a diminuir. O exantema aparece sob a forma de máculas eritematosas esbranquiçadas (fig.2), estas iniciam-se atrás das orelhas, junto à linha do cabelo, e espalham-se para o resto da pele após um período de três a quatro dias. Estas máculas confluem e formam um exantema maculopapular confluyente (característico desta doença) (fig.3) que começa a resolver-se após 4-7 dias, muitas vezes com descamação. Pequenos pontos de sangramento capilar podem persistir por mais duas semanas.⁶



Fig.1 Conjuntivite numa criança de 8 anos com sarampo (fonte: Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. J Dtsch Dermatol Ges. 2009 Apr; 7: 309-16)



Fig.2 Máculas eritematosas esbranquiçadas típicas do sarampo numa criança (fonte: Van Waes H. Patologia bucal em crianças e adolescentes. In: Van Waes HJM, Stockli PW. Coleção Arned de Atlas Coloridos de Odontologia Odontopediatria, Porto Alegre: Artmed Editora. 2002. p. 35-60)



Fig.3 Exantema confluyente maculopapular numa criança com sarampo (fonte: Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. J Dtsch Dermatol Ges. 2009 Apr; 7: 309-16)

3.1.4. Manifestações orais

As manchas de Koplik (fig.4) são um sinal patognomônico do sarampo, estas têm cerca de 1-3 mm, são elevações esbranquiçadas, acinzentadas ou azuladas com uma base eritematosa (ou seja, “grãos de sal num fundo avermelhado”) encontradas normalmente junto aos molares. Estas manchas devem ser diferenciadas das manchas de Fordyce, que são pequenos grânulos branco-amarelados que se formam na mucosa vestibular e nos lábios, estas são glândulas sebáceas ectópicas benignas.⁹ Outras manifestações orais do sarampo já descritas em pacientes adultos jovens incluem candidose, gengivite ulcerativa (fig.5), estomatite necrosante e pericoronites (fig. 6).¹⁰



Fig. 4 Manchas de Koplik características do sarampo (fonte: Van Waes H. Patologia bucal em crianças e adolescentes. In: Van Waes HJM, Stockli PW. Coleção Arned de Atlas Coloridos de Odontologia Odontopediatria, Porto Alegre: Artmed Editora. 2002. p. 35-60)



Fig. 5 Gengivite ulcerativa na zona anterior da maxila e mandíbula num jovem adulto com sarampo (fonte: Katz J, Guelmann M, Stavropoulos F, Heft M. Gingival and other oral manifestations in measles virus infection. J Clin Periodontal. 2003; 30: 665-668)



Fig. 6 Pericoronite de um 3º molar mandibular com a mucosa adjacente afectada num paciente com sarampo (fonte: Katz J, Guelmann M, Stavropolous F, Heft M. Gingival and other oral manifestations in measles virus infection. J Clin Periodontal. 2003; 30: 665-668)

3.1.5. Complicações

Ocorre durante a doença uma imunossupressão transitória que dura mais de 6 semanas. Complicações envolvem portanto, principalmente infecções por bactérias oportunistas ou actividade renovada de infecções crónicas. Complicações podem incluir linfadenopatia generalizada e esplenomegalia, laringotraqueobronquite, otite média secundária, pneumonia, úlcera da córnea, miocardite, pericardite, hepatite, linfadenite mesentérica, diarreia e sequelas neurológicas.^{4,6,9,13,14} Uma complicação particularmente temida é a encefalite pós-infecciosa aguda (1:1000 pacientes) que pode ocorrer no final da primeira semana com exantema. É caracterizado por dor de cabeça, febre, e sintomas neurológicos como apreensão. Uma complicação muito mais rara que envolve o sistema nervoso central (SNC) é panencefalite esclerosante subaguda, que afecta 7-11 pacientes em 100000. Esta é uma infecção persistente do SNC com o vírus do sarampo tipo selvagem. A doença, a qual se manifesta clinicamente após um período de latência de 5-10 anos, manifesta-se com desordens neurológicas progressivas tem um curso fatal. O risco desta doença parece ser maior em crianças que têm sarampo muito cedo.⁶ Pacientes imunocomprometidos, em extremos de idade, com défice de

vitamina A, ou que vivem em países desenvolvidos têm um risco maior de morbidade e mortalidade.⁹

3.1.6. Diagnóstico diferencial

Exantemas morbiliformes têm sido também observados em outras infecções e no uso de determinados fármacos.⁶

Infecções: enterovírus, especialmente ecovírus (sem sintomas catarrais), vírus da rubéola (com pequenas placas), vírus Epstein-Barr (doenças graves que afectam as amígdalas, fígado, baço e nódulos linfáticos, com exantemas morbiliformes após a toma de amoxicilina/ampicilina), vírus herpes HHV-6 e HHV-7, *Treponema pallidum* (deve ser descartado para todas as formas de exantema sífilis sistémico).⁶

Fármacos: Antibióticos (especialmente antibióticos beta-lactâmicos, macrólidos, cefalosporinas), anti-inflamatórios não-esteróides, anticonvulsivos (síndrome de hipersensibilidade, assim como erupções devido a medicamentos com eosinofilia, os sintomas sistémicos podem começar com um exantema morbiliforme que muitas vezes se transforma em eritrodermia com rápida descamação).⁶

3.1.7. Diagnóstico

Numa era de vacinação preventiva, o diagnóstico correcto do sarampo é muito importante. Quando há suspeita de um caso de sarampo ou de um surto, o diagnóstico pode ser confirmado sorologicamente ou através da cultura do vírus. Todos os casos suspeitos devem ser imediatamente comunicados à entidade local de saúde pública. Durante a fase aguda e de convalescença (2 a 4 semanas após o aparecimento do exantema) o soro é obtido para detecção de IgM e IgG.^{6,9} IgM é detectado normalmente nos casos de sarampo, de 3 a 30 dias após o aparecimento do exantema por enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), se o resultado for negativo para IgM, o que pode ocorrer em pacientes vacinados que tiveram reinfeção de sarampo, um teste de sangue adicional deve ser feito 7-10 dias mais tarde para identificar qualquer aumento

significativo de anticorpos.⁶ O IgG pode diagnosticar a doença se houver um aumento de 4 vezes na sua concentração, este teste deve fazer-se várias vezes com 2 a 4 semanas de intervalo.⁹ Células gigantes multinucleadas com inclusões características podem também ser encontradas em células do tecido conjuntivo, nasofaringe, células do tecido epitelial bucal ou na urina.^{6,9}

3.1.8. Tratamento

O tratamento é principalmente de suporte⁶, tratamento adicional para o sarampo inclui IgG, Ribavirina e vitamina A. De acordo com a Organização Mundial de Saúde e com as guidelines da Unicef, a vitamina A deve ser considerada em áreas que têm deficiência desta vitamina^{9,4} e em áreas que têm uma prevalência da mortalidade do sarampo superior a 1%.⁹

A vacinação é um instrumento muito importante na prevenção desta doença e na diminuição da sua morbidade e mortalidade. Esta iniciou-se em Portugal com uma campanha nacional em 1973 e foi incluída no Programa Nacional de Vacinação (PNV) em 1974. Desde 1990, este consiste de duas doses da vacina contra o sarampo na forma da vacina combinada contra o sarampo, papeira e rubéola (MMR), com a primeira dose a ser administrada aos 15 meses e a segunda dose aos 11-13 anos. A última foi alterada para a idade de 5-6 anos em 2000.^{15,16}

3.2. Escarlatina

3.2.1. Epidemiologia

A doença é endémica em todo o mundo, mas a síndrome completa é pouco comum nos climas tropicais, onde as infecções subclínicas são frequentes.¹⁷ A mortalidade e a morbidade têm diminuído muito ao longo das últimas décadas, devido à melhoria das condições sócio-económicas e à introdução dos antibióticos.¹⁸ Esta patologia é mais prevalente no Inverno, e o pico da idade incidente é entre os 4-8 anos.⁶ Cerca de 80% das crianças com

10 anos desenvolveram ao longo da sua vida anticorpos protectores contra as toxinas piogénicas responsáveis por esta doença. A escarlatina é rara em crianças menores de 2 anos devido à presença de anticorpos maternos contra a antitoxina.⁶

3.2.2. Etiologia e patogenia

Esta patologia é provocada por uma toxina produzida pelo *streptococcus* hemofílico do grupo A.^{1,2,17,18,19} É transmitida directamente de uma pessoa para outra por gotículas de saliva, ou por meio de objectos contaminados. Esta pode manifestar-se mais do que uma vez já que existem 3 toxinas produtoras do eritema de reacção imunológica não cruzada.² Normalmente a porta de entrada é pelo tracto respiratório superior. Habitualmente, os locais de replicação deste patogénio são a faringe e as amígdalas. A escarlatina normalmente tem um período de incubação de 4 dias.⁶ Apesar de clinicamente indistinguível, a escarlatina pode seguir a infecção estreptocócica da pele, tecidos moles, feridas cirúrgicas (isto é, escarlatina cirúrgica), ou do útero (escarlatina puerperal). A libertação da toxina pelo *streptococcus* é que leva à erupção patognomónica da escarlatina, lesões locais revelam uma característica reacção inflamatória, especificamente hiperémia, edema e infiltração das células polimorfonucleares.¹⁷

3.2.3. Manifestações clínicas

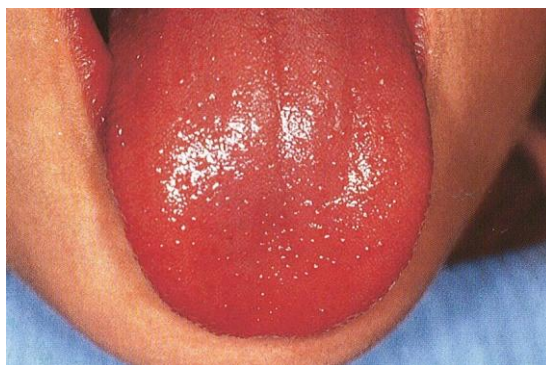
Durante a fase prodrómica surge febre alta repentina, calafrios, fortes dores de garganta, vómitos, mialgias, o estado geral é debilitado.^{1,2} Surge um exantema máculo-papular pequeno (cerca de 12-48 horas após o início da febre),^{2,6} difuso e que desaparece sob pressão, no tronco e nos membros, com predilecção pelas dobras axilares e virilhas. Ocorre uma acentuação na pele de vincos transversais com estrias vermelhas (linhas de Pasti), estas são encontradas nas dobras axilares ou antecubitais (fig. 7).¹⁷ A partir do 6º ao 9º dia há melhorias do exantema, com típica descamação esbranquiçada, especialmente nas mãos e nos pés (epidermólise),² eritemas em forma de borboleta na face com palidez peribucal e lábios avermelhados.^{2,6}



Fig 7 Estrias vermelhas (linhas de Pasti) na zona antecubital (fonte: Mahanan VK, Sharma NL. Scarlet fever. Indian Pediatr. 2005; 42 (8): 829-30)

3.2.4. Manifestações orais

Tonsilofaringite com amígdalas aumentadas e eritematosas, com pontos de pus, acompanhadas por pápulas eritematosas na mucosa oral, e por petéquias e máculas vermelhas no palato duro, mole e úvula. Em um ou dois dias, uma camada branca cobre o dorso da língua avermelhada com papilas salientes, dando lugar a uma língua de framboesa esbranquiçada. Após, o quarto ou quinto dia, o revestimento branco desaparece, revelando a língua de framboesa (fig. 8), representante desta doença.^{2,6,17}



- 1- Fig. 8 Língua em framboesa típica da Escarlatina (fonte: Van Waes H. Patologia bucal em crianças e adolescentes. In: Van Waes HJM, Stockli PW. Coleção Arned de Atlas Coloridos de Odontologia Odontopediatria, Porto Alegre: Artmed Editora. 2002. p. 35-60)

3.2.5. Diagnóstico diferencial

A escarlatina apresenta algumas semelhanças com a doença do duque e com o síndrome da pele escaldada.¹⁹ A língua edematosa vermelha vista no início da pelagra pode ser confundida com a típica língua de framboesa encontrada na escarlatina, mas estas doenças são facilmente distinguíveis pelas restantes características. A doença de Kawasaki também tem características semelhantes à escarlatina com destaque para o eritema lingual que também se assemelha à língua de framboesa.¹⁷

3.2.6. Diagnóstico

O diagnóstico é feito através de testes bacteriológicos.⁶ A história recente de contacto directo com um indivíduo com uma infecção por *streptococcus* pode ajudar no diagnóstico.¹⁷

3.2.7. Complicações

Hoje em dia a escarlatina apresenta um percurso benigno, não apresentando graves complicações. No entanto podem surgir complicações supurativas como abscesso periamigdalino, sinusite, broncopneumonia, meningite, problemas associados a sequelas imunomediadas, febre reumática ou glomerulonefrite. Complicações muito raras como choque séptico, com insuficiência de múltiplos órgãos já foram referidas.^{1,17}

3.2.8. Tratamento

O tratamento baseia-se na administração de antibioticoterapia do tipo penicilina.^{1,17}

3.3 Rubéola

3.3.1. Epidemiologia

Tal como o sarampo a rubéola ocorre em todo o mundo, sendo mais prevalente na Primavera.⁶ Mais de metade dos países membros da Organização Mundial da Saúde inclui a imunização de rotina contra a rubéola, como parte de sua série de vacinação infantil, levantando a possibilidade de se erradicar a rubéola num futuro próximo. Até esse futuro ser alcançado, os esforços devem incluir a vigilância contínua para a rubéola e a síndrome da rubéola congénita, a resposta rápida a surtos e aumento dos esforços internacionais para apoiar e controlar uma melhoria global da rubéola.²⁰ A idade primária de manifestação é na adolescência, 3% das mulheres com possibilidade de engravidar não têm anticorpos para esta doença, surgindo assim um grande risco de embriopatia da rubéola.⁶

3.3.2. Etiologia e Patogenia

O vírus da rubéola é um vírus RNA, da família Togaviridae que é encontrado apenas nos seres humanos. A transmissão faz-se por contacto directo ou por gotículas respiratórias.^{2,4,6,9,20,22} A porta de entrada para este vírus é o tracto respiratório superior. Após a proliferação inicial na mucosa, este espalha-se para os nódulos linfáticos e occipitais. A infecção pelo vírus é detectada no sangue e nas secreções nasofaríngeas nos primeiros 7-9 dias da infecção. Durante a virémia, o vírus também se espalha para a pele e outros órgãos (ou articulações). Em mulheres grávidas, pode acontecer uma propagação transplacentária do vírus para o feto. Na rubéola, o exantema é uma expressão das interacções imunológicas.⁶

3.3.3. Manifestações clínicas

Após um período de incubação de 2-3 semanas, a doença manifesta-se em apenas 50% das pessoas infectadas. São características da rubéola as temperaturas subfebris e as dores de cabeça, que são já evidentes durante a

fase prodrômica e que apenas desaparecem no final da doença, assim como exantema macular ou maculopapular (fig. 9, 10 e 11). O prurido espalha-se de forma craniocaudal, de forma semelhante ao sarampo, e desaparece em 1-3 dias. Um indicador da doença é a linfadenopatia simétrica, afectando principalmente os nódulos occipitais e postauriculares. Os pacientes com rubéola são contagiosos durante uma semana após a erupção do exantema e assim continuam no mínimo até à semana após o desaparecimento das erupções cutâneas.^{4,6,9,20,21}



Fig. 9 Exantema maculopapular numa criança com rubéola (fonte: Van Waes H. Patologia bucal em crianças e adolescentes. In: Van Waes HJM, Stockli PW. Coleção Armed de Atlas Coloridos de Odontologia Odontopediatria, Porto Alegre: Artmed Editora. 2002. p. 35-60)



Fig. 10 Exantema maculopapular característico da rubéola (fonte: Dyer JA. Childhood viral exanthems. *Pediatr Ann.* 2007 Jan; 36:1)



Fig. 11 Exantema maculopapular com pequenas placas numa menina de 12 anos com rubéola (fonte: Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. J Dtsch Dermatol Ges. 2009 Apr; 7: 309-16)

3.3.4. Manifestações orais

Além do enantema durante o estágio prodrômico no palato, não são conhecidos outros sintomas bucais ou peribucais.²

3.3.5. Complicações

A complicação mais séria é a embriopatia da rubéola.^{6,20,21} O tipo de complicação (aborto espontâneo, nascimento prematuro, deficiência) é determinado pelo momento da gestação em que ocorre a infecção.⁶

3.3.6. Diagnóstico diferencial

Um exantema como o da rubéola pode aparecer em conjunto com outras infecções virais incluindo outras doenças clássicas de infância, infecções por adenovírus, síndrome de Gianotti-Crosti, exantema unilateral laterotorácico. Nestes casos também surgem pápulas, mas nestes exantemas, o padrão patognomônico da erupção é a chave para o diagnóstico.⁶

3.3.7. Diagnóstico

O diagnóstico é especialmente importante em mulheres grávidas. É aconselhável realizarem-se testes sorológicos antes da concepção, para que a paciente possa ser vacinada previamente. Se se suspeitar de rubéola numa mulher que já esteja grávida, a infecção deve ser confirmada através da sorologia. Se forem detectados anticorpos específicos IgM durante a gravidez, estes devem ser confirmados passadas 1-2 semanas usando outro método (dado o risco de falsos positivos). Testes adicionais devem ser realizados se necessário para avaliar se a infecção é primária ou se é uma reinfecção. A identificação positiva para uma infecção primária ou reinfecção é seguida pela determinação da presença de rubéola pré-natal: detecção do vírus RNA da rubéola através de biópsia do vilo corial (entre a 11ª e a 18ª semana de gestação), através do líquido amniótico ou de sangue do feto (entre a 18ª e 22ª semana de gestação). O diagnóstico de rubéola no recém-nascido e em crianças pequenas é baseado na detecção de anticorpos IgM específicos para a rubéola (positivo em cerca de 95%) e/ou detecção do patogénio em secreções nasais e faríngeas ou urina.^{6,21,22}

3.3.8. Tratamento

Não é utilizada terapia antiviral específica. Os sintomas associados normalmente não requerem tratamento.⁶

Quanto a uma possível prevenção desta doença, a vacinação pode ser eficaz.^{1,2,3,4} Em Portugal, esta existe desde 1990, consiste de duas doses da vacina contra a rubéola na forma da vacina combinada contra o sarampo, papeira e rubéola (MMR), com a primeira dose a ser administrada aos 15 meses e a segunda dose aos 11-13 anos. A última foi alterada para a idade de 5-6 anos em 2000.¹⁵

3.4. Varicela

3.4.1. Epidemiologia

A varicela é a primeira manifestação do vírus varicella zoster (HHV-3)^{4,9,22,23,24,25,26,27}, uma doença muito conhecida em grande parte do mundo.^{1,7} Esta é tipicamente vista em crianças entre 1-9 anos de idade.^{24,26} O clima parece influenciar a epidemiologia da varicela. Na maior parte dos climas temperados, mais de 90% das pessoas são infectadas antes da adolescência, com uma incidência de 13 a 16 casos em 1000 pessoas por ano. Em climas tropicais, a varicela surge numa fase mais tardia da vida e os adultos parecem mais susceptíveis que as crianças. A varicela tem o seu pico de incidência no final do Inverno e na Primavera, as epidemias tendem a ocorrer a cada 2 - 5 anos.²³

3.4.2. Etiologia e Patogenia

O patogénio responsável pela varicela (VZH; HHV-3) tem apenas um sorotipo, mas vários genótipos. O vírus varicela zóster é membro da família dos vírus Herpes.^{4,9,23,24,27}

A transmissão desta doença ocorre por contacto directo com lesões infecciosas, mas também pode ocorrer por disseminação aérea. Em pacientes grávidas, o vírus raramente passa da mãe para o bebé.⁴ O vírus da varicela é muito contagioso e é transmitido a partir de 1-2 dias antes do aparecimento dos sintomas. É contagioso enquanto as lesões provocadas por este estiverem presentes, em imunocompetentes até ao 5º dia após o início do exantema. O período de incubação dura cerca de 2 semanas (10-28 dias).^{4,9,22,23,24,25,26,27}

As portas de entrada para este vírus são as membranas mucosas e o tracto respiratório superior. Após a replicação inicial no tecido linfático local, a primeira virémia ocorre 3-4 dias após a infecção. O VZV é disseminado para todo o corpo pelos linfócitos T infectados. Após a replicação massiva viral,

principalmente no fígado e no baço, a segunda virémia ocorre a partir do 7º dia da infecção inicial. Durante a segunda virémia o vírus espalha-se para a periferia do corpo e para as membranas mucosas. Os queratinócitos infectados fundem-se e formam células gigantes multinucleadas (sincício), após isto morrem. Isto dá origem às bolhas típicas que se observam nesta doença. O vírus está presente no corpo praticamente só na forma de células ligadas. Células livres infectadas pelo vírus só são encontradas nas vesículas na pele e nas membranas mucosas. Depois disto o vírus fica latente em gânglios de nervos cranianos, gânglios da raiz dorsal e gânglios autonómicos ao longo de todo o neuroeixo. Anos mais tarde, a imunidade mediada por células do VZV diminui com a idade ou imunossupressão, tal como em pacientes transplantados ou pacientes com SIDA, o VZV é então reactivado e provoca a Zona, que é muitas vezes seguida de uma dor crónica (neuralgia pós-herpética ou PHN) assim como vasculopatia, mielopatia, necrose retinal e cerebelite. A reactivação de VZV pode provocar dor sem erupção cutânea (zoster sine herpete). De facto, todas as complicações da reactivação de VZV podem ocorrer sem erupção cutânea.²⁴

3.4.3. Manifestações clínicas

Nas crianças, o período prodrómico da doença é mais leve que nos adultos. A varicela é caracterizada por febre concomitante com erupções auto-limitadas na pele e por vezes nas mucosas. Dor de cabeça, mal-estar e perda de apetite também surgem por vezes. As erupções cutâneas surgem primeiro como máculas, que rapidamente progridem para pápulas, seguem para um estágio vesicular e mais tarde as lesões encroscam. As crostas desprendem-se cerca de 1–2 semanas depois. Isto pode levar a uma aparência polimórfica (fig.12).^{4,9,23,24,27}



Fig. 12 Exantema polimórfico numa criança com Varicela (fonte: Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 2: other viral exanthems. J Dtsch Dermatol Ges. 2009; 7: 414-418)

3.4.4. Manifestações orais

Surge um enantema na mucosa bucal e na língua. Diferentes estágios de eflorescência são concomitantes (fig 13). As vesículas rompem-se tornando-se extremamente dolorosas. Por isso, muitas vezes, ocorre a rejeição da alimentação.²

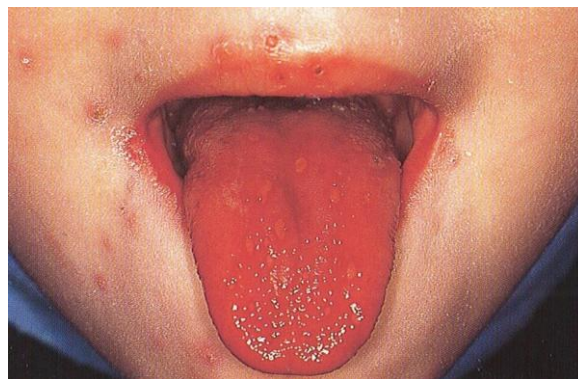


Fig. 13 Aparência polimórfica da varicela na cavidade oral (fonte: Van Waes H. Patologia bucal em crianças e adolescentes. In: Van Waes HJM, Stockli PW. Coleção Armed de Atlas Coloridos de Odontologia Odontopediatria, Porto Alegre: Artmed Editora. 2002. p. 35-60)

3.4.5. Complicações

A complicação mais comum em crianças imunocomprometidas é a superinfecção bacteriana. Os patogénios mais comuns são *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. As manifestações da doença incluem infecções locais e sistémicas como impetigo contagioso, abscesso, fleimão, fascíte necrosante, sepsis, artrites, osteomielites, otites médias, pneumonia, e raramente desordens da pele mediadas por toxinas (ex. síndrome do choque tóxico, síndrome da pele escaldada estafilocócica). Complicações neurológicas podem ocorrer (ex. meningite, cerebelite, ou, raramente, encefalite, encefalomielite, mielite transversa, ou síndrome de Guillain-Barré) assim como complicações hematológicas, que se manifestam por púrpura trombocitopenica. Pacientes com desordens primárias e secundárias das funções imunes celulares estão especialmente em risco. Estes pacientes podem desenvolver varicela hemorrágica grave e prolongada com envolvimento de múltiplos órgãos (ex. hepatite, pneumonite, pancreatite, encefalite), que está associada a uma alta taxa de fatalidade.²⁴

3.4.6. Diagnóstico Diferencial

Exantemas vesiculares podem ser uma expressão de outras doenças virais (ex. vírus herpes ou infecções por enterovírus) ou intolerância a medicamentos. Pitiríase liquenóide e varioliforme aguda podem ser morfológicamente semelhantes. Se houver envolvimento da mucosa oral, os diagnósticos diferenciais devem incluir infecções por enterovírus (doença mão-pé-boca e herpangina) e infecção primária por herpes simplex (ex. gengivoestomatite protética).²⁴

3.4.7. Diagnóstico

O diagnóstico da varicela é baseado na apresentação clínica e morfológica e na verificação se houve ou não exposição à doença. Se houver incertezas, o diagnóstico em grávidas e pacientes imunossuprimidos deve ser confirmado pela detecção directa do patogénio (PCR, hibridização de DNA, cultura, imunofluorescência directa) ou testes sorológicos (ELISA, testes de imunofluorescência indirecta).^{24,27}

3.4.8. Tratamento

O tratamento destina-se a aliviar os sintomas. O Paracetamol é utilizado para controlar a febre, fluídos são administrados para manter a hidratação, assim como medicamentos tópicos para diminuir o prurido das erupções cutâneas.^{23,24,27} O tratamento com aciclovir intra-venoso torna-se mandatório em pacientes de risco para ou com evidências clínicas de doença disseminada e em recém-nascidos que foram expostos pouco tempo após o nascimento ao vírus VZV. Por outro lado, em crianças saudáveis, o tratamento com antiviral não é mandatório, mas já foi demonstrado que o tratamento com Aciclovir oral, dentro das primeiras 24 horas da doença, resulta em 1 dia de redução na duração da febre e numa redução da agressividade dos sinais e sintomas sistémicos e cutâneos.^{23,27}

3.5. Doença Mão-pé-boca

3.5.1. Epidemiologia

Esta doença ocorre tipicamente em crianças pequenas, no Verão e no Outono. É altamente contagiosa e as infecções de outras pessoas (especialmente pais e irmãos) que estão em contacto directo com o paciente são comuns. Comparado com outros exantemas mediados por enterovirus, cuja apresentação clínica pode variar muito interindividualmente (ex. morbiliforme, rubeoliforme, vesicular, petéquias, urticária, ou eritema infeccioso, semelhante ao exantema súbito), esta doença é distinta, específica, é um exantema monomórfico, permitindo a identificação dos sorotipos específicos.^{13,24,28}

3.5.2. Etiologia e patogenia

O patogénio mais comum é o Coxsackie A16; agentes que causam esta doença menos comuns são os vírus Coxsackie A2, A5, A9, A10, B2, B3, B5 e

enterovirus 71. Estes são pequenos vírus, de RNA não- envelopado da família Picornaviridae e do género *Enterovirus*. A transmissão é predominantemente pela via fecal-oral. O período de incubação é geralmente de 3-6 dias.

3.5.3. Manifestações clínicas

As enteroviroses podem provocar um amplo espectro de manifestações, incluindo faringite, bronquite, conjuntivite hemorrágica, meningite, encefalite, miosite, miocardites, e pericardites. Normalmente, a doença tem um início abrupto com febre.^{13,24,28}

O exantema é precedido por um estado prodrómico (2-4 dias) com temperaturas subfebris, perda de apetite, garganta inflamada, e dor abdominal. O exantema é caracterizado por ter cerca de 2-8 mm e ser ovalado, por bolhas acinzentadas (na parte dorsal e lateral dos dedos assim como superfícies palmo-plantares) (fig.14 e 15), que são muitas vezes organizadas paralelamente e rodeadas por um halo vermelho. Deve dizer-se que o exantema nem sempre está presente nos locais predilectos (forma incompleta) e pode também afectar outras regiões, como as coxas.²⁴ O desaparecimento ocorre cerca de 5-10 dias depois.^{13,24,28}



Fig. 14 Bolhas ovais e acinzentadas na palma da mão e na superfície flexora do dedo anelar direito numa criança com doença da mão-pé-boca (fonte: Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 2: other viral exanthems. J Dtsch Dermatol Ges. 2009; 7: 414-418)



Fig. 15 Típicas vesículas acinzentadas com base eritematosa orientadas ao longo das linhas da pele numa criança com doença da mão-pé-boca (fonte: Dyer JA. Childhood viral exanthems. *Pediatr Ann.* 2007 Jan; 36:1)

3.5.3. Manifestações orais

Erosões aftosas dolorosas nas membranas mucosas (palato, língua, bochechas) caracterizam o enantema (fig.16).



Fig. 16 Erosão aftosa na cavidade oral de uma criança com doença mão-pé-boca (fonte: Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 2: other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 414-418)

3.5.4. Complicações

Doença da mão-pé-boca mediada por Enterovirus 71 pode ser acompanhada por complicações pulmonares e no sistema nervoso central.^{24,28}

3.5.5. Diagnóstico diferencial

Dado que esta doença surge por vezes na sua forma incompleta, exantemas vesiculares provocados por outros vírus herpes (varicela) e enterovírus (exantemas não específicos) devem ser considerados. Se houver envolvimento da mucosa oral, outras infecções provocadas por enterovírus (herpangina), por vírus herpes simplex (gengivoestomatite herpética) e doença de Behçet devem fazer diagnóstico diferencial.^{24,28}

3.5.6. Diagnóstico

O diagnóstico é feito com base na apresentação clínica. Se houver dúvida ou possíveis complicações (em pacientes imunodeprimidos ou mulheres grávidas), o presumível diagnóstico é confirmado por detecção directa do vírus no conteúdo da bolha, secreções da nasofaringe, sangue, ou biopsia.^{13,24,28}

3.5.7. Tratamento

O mais importante no tratamento é aliviar a dor associada às lesões que afectam a mucosa oral. Estas são menos graves que na gengivoestomatite herpética, não tornam tão doloroso o acto de comer. Medidas apropriadas incluem anestésicos locais.^{24,28}

4. Conclusão

Existem muitas doenças infantis que não apresentam características orais e que não apresentam características específicas. As cinco doenças aqui discutidas evidenciam-se exactamente pelo contrário.

Através deste estudo podemos concluir que as manifestações orais presentes nas doenças exantemáticas de infância são de facto muito importantes para se conseguir chegar a um correcto diagnóstico. Isto acontece, pois apesar de estas doenças terem como principal manifestação clínica exantemas, cada uma destas doenças tem manifestações orais muito próprias, o que em muito facilita a sua diferenciação.

Não foram encontradas discordâncias significativas entre os diferentes autores em relação aos aspectos descritos das doenças exantemáticas de infância neste trabalho.

Os principais agentes etiológicos destas doenças portanto são vírus, tendo cada uma destas doenças um agente etiológico diferente. Os principais tratamentos para estas doenças são tratamentos de suporte.

É de extrema importância que o médico dentista esteja capacitado a diagnosticar estas doenças. Espera-se portanto com esta revisão ajudar o clínico a reconhecer os mais comuns exantemas e especialmente as mais comuns manifestações orais destas patologias, diagnosticando-as assim correctamente quando confrontado com estas, evitando possíveis contágios.

5. Referências Bibliográficas

- 1 Valentim C. Condições Patológicas da Cavidade Bucal na Infância. In: Côrrea MSN. Odontopediatria na Primeira Infância. Livraria Santos Editora Ltda; 1998. p. 613-625
- 2 Van Waes H. Patologia bucal em crianças e adolescentes. In: Van Waes HJM, Stockli PW. Coleção Arned de Atlas Coloridos de Odontologia Odontopediatria, Porto Alegre: Artmed Editora. 2002. p. 35-60
- 3 Stone MS, Nelson JSB. Update on selected viral exanthems. *Curr Opin Pediatr.* 2000, 12:359-364
- 4 Dyer JA. Childhood viral exanthems. *Pediatr Ann.* 2007 Jan; 36:1
- 5 Carneiro SCS, Cestari T, Allen SH, e-Silva MR. Viral exanthems in the tropics. *Clin Dermatol.* 2007 Mar-Apr; 25 (2): 212-220
- 6 Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 1: Classic exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009 Apr; 7: 309-16
- 7 Aber C, Alvarez CE, Schachner LA. Fever and rash in a child: when to worry?. *Pediatr Ann.* 2007 Jan; 36 (1): 30-8
- 8 Moss WJ. Measles still has a devastating impact. *PLoS Med.* 2007 Jan; 4 (1): e24
- 9 Wolfrey JD, Billica WH, Gulbranson SH, Jose AB, Luba M, Mohler A, et al. Pediatric exanthems. *Clinics in family practice.* 2003 Sept; 5 (3): 557-588
- 10 Katz J, Guelmann M, Stavropolous F, Heft M. Gingival and other oral manifestations in measles virus infection. *J Clin Periodontal.* 2003; 30: 665-668
- 11 Reuter D, Schneider-Schaulies J. Measles virus infection of CNS: human disease, animal models and approaches to therapy. *Med Microbial Immunol.* 2010 Apr
- 12 Kouadio IK, Kamigaki T, Oshitani H. Measles outbreaks in displaced populations: a review of transmission, morbidity and mortality associated factors. *BMC Int Health Hum Rights.* 2010 Mar 19; 10:5

- 13 Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. *Dermatol Online J.* 2003 Aug; 9(3):4
- 14 Rima BK, Duprex WP. Morbilliviruses and human disease. *J Pathol.* 2006; 208: 199-214
- 15 Gíria M, Rebelo-de-Andrade H, Fernandes T, Pedro S, Freitas G. Report on the measles situation in Portugal. *Eurosurveillance.* 2008 Oct 16; 13 (42)
- 16 Paulo AC, Gomes MC, Gomes MGM. Dynamics and control of measles in Portugal: assessing the impact of anticipating the age for the first dose of MMR from 15 to 12 months of age. *Vaccine.* 2008 May 2;26 (19): 2418-2427
- 17 Mahanan VK, Sharma NL. Scarlet fever. *Indian Pediatr.* 2005; 42 (8): 829-30
- 18 Gidanis D, Zafeiriou D, Mavridis P, Gombakis N. *Hippokratia.* 2008 Jul-Sep; 12 (3): 186-187
- 19 Weisse ME. The fourth disease, 1900-2000. *Lancet* 2001 Jan 27; 357
- 20 Meissner HC. Rubella. *International Encyclopedia of Public Health.* P. 624-627
- 21 Best J. Rubella. *Seminars in fetal and neonatal medicine.* 2007 Jun; 12 (3): 182-192
- 22 Gildea D, Nagel MA, Mahalingam R, Mueller NH, Brazeau EA, Pugazhenti S, et al. Clinical and molecular aspects of varicella zoster virus infection. *Future Neurol.* 2009 Jan 1; 4 (1): 103-117
- 23 Mueller NH, Gildea DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis and latency. *Neurol Clin.* 2008 Aug; 26 (3): 675
- 24 Folster-Holst R, Kreth HW. Viral exanthems in childhood – infectious (direct) exanthems. Part 2: other viral exanthems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 414-418
- 25 Baiker A, Haase R, Eberle J, Pinto MG, Pfrepper KI, Petrich A, et al. Early detection of varicella-zoster virus (VZV)-specific t-cells before seroconversion in primary varicella infection: case report. *Virology.* 2010; 7:54

- 26 Baldo V, Baldovin T, Russo F, Busana MC, Piovesan C, Bordignon G, et al. Varicella: epidemiological aspects and vaccination coverage in the Veneto region. *BMC Infect Dis.* 2009 Sep 8; 9: 150
- 27 Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet.* 2007 Feb; 369 (9561): 558
- 28 Mehta KIS, Mahajan VK. Hand Foot and Mouth Disease. *Indian Pediatr.* 2005 Apr 17; 47: 345-347