

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
CURSO: BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

**INGRIDY CRISTINY DE SOUZA MOREIRA**

**TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE HERPES SIMPLES  
DO TIPO 1: REVISÃO DE LITERATURA**

**PATOS/PB  
2018**

**INGRIDY CRISTINY DE SOUZA MOREIRA**

**TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE HERPES SIMPLES  
DO TIPO 1: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso, do curso (TCC) apresentado a Coordenação do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, como parte dos requisitos para obtenção de título de Bacharel em Odontologia.

**Orientadora:** Prof. Keila Martha Amorim Barroso.

**PATOS/PB  
2018**

M838t      Moreira, Ingridy Cristiny de Souza.  
Terapia fotodinâmica no tratamento de herpes simples do tipo 1 :  
revisão de literatura / Ingridy Cristiny de Souza Moreira. - Patos-PB, 2018.  
41 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia) -  
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia  
Rural, 2018.  
"Orientação: Profa. Dra. Keila Martha Amorim Barroso".  
Referências.

1. HSV-1. 2. LLLT. 3. Fotoquimioterapia. I. Barroso, Keila Martha  
Amorim. II. Título.

CDU 616.314(043)

**INGRIDY CRISTINY DE SOUZA MOREIRA**

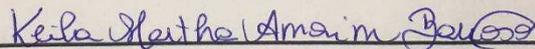
**TERAPIA FOTODINÂMICA NO TRATAMENTO DE HERPES SIMPLES  
TIPO 1: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso, do curso (TCC) apresentado a Coordenação do curso de Odontologia da Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, como parte dos requisitos para obtenção de título de Bacharel em Odontologia.

**Orientadora:** Prof. Keila Martha Amorim Barroso.

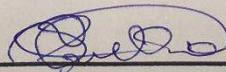
Aprovado em: 28/11/2018

**BANCA EXAMINADORA**



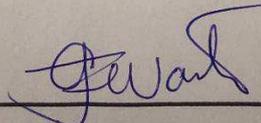
---

Profa. Dra. Keila Martha Amorim Barroso- Orientadora  
Universidade Federal de Campina Grande- UFCG



---

Profa. Dra. Cyntia Helena Pereira de Carvalho  
Universidade Federal de Campina Grande- UFCG



---

Prof. Dr. George João Ferreira do Nascimento  
Universidade Federal de Campina Grande- UFCG

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a todos que de forma direta ou indireta ajudaram em sua conclusão. Em primeiro lugar a Deus, de forma especial a minha família pela compreensão e apoio, aos meus amigos pelo suporte e professores pelo conhecimento compartilhado.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, pois sem ele eu nada seria, nem tão longe teria chegado sem crer que tudo daria certo e que meus passos estão sendo guiados para o melhor caminho não importa o quão tortuoso seja, nem quantas dificuldades tenha passado, o sucesso chega para todos e a força vem dele.

Aos meus pais Adalberto e Edvânia por todo o amor e apoio e que nunca mediram esforços para que a minha formação fosse a de melhor qualidade possível, por sonharem junto comigo e acreditarem em cada passo meu, ensinando a ser forte e a acreditar nos meus sonhos. A garra e honestidade de vocês me inspirou sempre.

Aos meus avós Maria Auxiliadora, Francisco Carolino, Fátima e Manoel por darem todo amor e carinho, muitas vezes surgindo como segundos pais.

Ao meu tio José Pereira, por ter me acolhido em Patos e ser um suporte quando se está longe de casa.

Ao meu namorado, Raphael, por ter me apoiado nessa trajetória final, incentivando a alcançar meus objetivos com palavras de motivação, orgulho e tudo que eu precisava ouvir para que fizesse dar certo.

À toda minha família, aos meus bisavós, tios, primos, madrinha e padrinho por sempre estarem ao meu lado, e fazerem seu papel de família, onde um sustenta o outro a seguir em frente, por todas as risadas, conselhos e por serem cada um com o seu jeitinho de cuidar um do outro.

Agradeço aos meus amigos da minha cidade por todos os conselhos e momentos de descontração.

Às minhas amigas que fiz nessa nova jornada, sem elas os dias aqui não seriam os mesmos, de nada serve uma vida onde você não tenha verdadeiras amizades para compartilhar os melhores e piores momentos da sua caminhada, em especial a Talita, Yanka, Alana, Tainá, Morgana, Mariana.

Agradeço a minha dupla, Maria de Fátima, ela quem mais pegou no meu pé durante o curso, aconselhou e me ajudou a crescer como pessoa e profissional, não

vejo outra pessoa melhor para ser minha dupla do que você, não só de clínica como de vida.

Aos meus colegas e amigos de curso, por se tornarem uma nova família em meio a tantas mudanças, em um meio novo e desconhecido, de culturas, costumes e sotaques diferentes, trazendo diversidade para a turma e abrindo a mente para novos assuntos, onde cada um com seu jeito fez a diferença.

Aos meus professores, que contribuíram para meu aprendizado e crescimento como pessoa.

À minha orientadora Keila por todos os conselhos, paciência e por ser tão boa no que faz e fazer sempre com amor e carinho pela profissão que escolheu seguir.

À todos os funcionários da UFCG, que são parte essencial dessa caminhada, fazendo com que tudo caminhe para o bem dos alunos.

À todos minha eterna gratidão.

“Se pude enxergar mais longe, foi porque  
me apoiei sobre ombros de gigantes”

Isaac Newton

## RESUMO

O herpes vírus simples 1 (HSV-1) é uma doença contagiosa que acomete a região orofacial, é transmitida quando se entra em contato com a mucosa ou superfícies infectadas. O tratamento convencional baseia-se no uso de antivirais tópicos e/ou sistêmicos. A terapia fotodinâmica (PDT) é uma nova modalidade de tratamento e vem sendo bastante utilizada, pois é nociva aos microorganismos, mas não traz consequências às células humanas. O objetivo foi realizar uma revisão de literatura à cerca de protocolos de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples recorrente, tendo como base artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais utilizando como banco de dados o SCIELO, BIREME, PUBMED, MEDLINE e os descritores: herpes simples labial, terapia fotodinâmica e terapia a laser de baixa potência, HSV-1, PDT, LLLT. Em todos os estudos a PDT mostrou sucesso na sua utilização, principalmente na mudança de fase e resolução da doença, que apresentou ser mais rápida do que com o uso apenas de pomadas tópicas e com sucesso na diminuição da frequência do vírus. Além de ser uma técnica que não traz dor e desconforto ao paciente e servir como coadjuvante para as terapias convencionais. Também se mostrou de fácil acessibilidade e aplicação para o Cirurgião-Dentista, sendo de grande utilidade e baixo custo. Porém, ainda existem muitos protocolos divergentes na literatura quanto a dosimetria do aparelho de laser e concentrações do fotossensibilizador (FS), necessitando de mais estudos de casos para se chegar a um protocolo definitivo e padrão.

**Palavras chave:** HSV-1, LLLT, fotoquimioterapia.

## **ABSTRACT**

Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) is a contagious disease that affects the orofacial region, is transmitted when it comes in contact with the mucosa or infected surfaces. Conventional treatment is based on the use of topical and/or systemic antivirals. Photodynamic therapy (PDT) is a new treatment modality and has been widely used since it is harmful to microorganisms, but it does not have consequences for human cells. The objective was to perform a literature review on the protocols of photodynamic therapy for recurrent herpes simplex lesions, based on articles published in national and international journals using SCIELO, BIREME, PUBMED, MEDLINE and the descriptors: herpes simplex, photodynamic therapy and low-power laser therapy, HSV-1, PDT, LLLT. In all studies PDT showed success in its use, mainly in phase change and resolution of the disease, which was shown to be faster than with the use of topical ointments and with success in decreasing the frequency of the virus. In addition to being a technique that does not bring pain and discomfort to the patient and serve as a coadjuvant for conventional therapies. It was also shown to be easily accessible and applied to the Dentist, being of great utility and low cost. However, there are still many divergent protocols in the literature regarding laser device dosimetry and photosensitizer (FS) concentrations, requiring further case studies to arrive at a definitive and standard protocol.

**Keyword:** HSV-1, LLLT, photochemotherapy.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HSV-1 - Herpes Simples Vírus Tipo 1

HSV-2 – Herpes Simples Vírus Tipo 2

PDT - Terapia Fotodinâmica (em inglês *photodynamictherapy*)

HSV -Herpes Simples

LASER – (acrônimo em inglês para *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*)

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

OMS- Organização Mundial de Saúde

TLBP- Terapia com *Laser* de Baixa Potência

ERO- Espécies Reativas de Oxigênio

HHV- Herpes Vírus Humano

PCR- Reação em cadeia de polimerase

FS- Fotossensibilizador

TBO- Azul de toluidina

AM- Azul de Metileno

$^3\text{O}_2$  – Oxigênio molecular

$\text{H}_2\text{O}_2$  - Peróxido de hidrogênio

$\text{HO}^\cdot$  - Radical hidroxila

$\text{O}_2^\cdot$  - ânion superóxido

$^1\text{O}_2$  – Oxigênio singleto

## **LISTA DE SÍMBOLOS**

% - porcentagem

nm - nanômetros

μm - micrometros

cm<sup>2</sup> - centímetros quadrados

J – Joules

mW – micro Watt

s – segundos

W/cm<sup>2</sup> – Watt por centímetro quadrado

J/cm<sup>2</sup> – Joule por centímetro quadrado

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
2.1 HERPES SIMPLES .....	15
<b>2.1.2 Diagnóstico</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1.3 Tratamento</b> .....	<b>17</b>
2.2 TLBP- TERAPIA COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA .....	18
2.3 PDT- TERAPIA FOTODINÂMICA .....	19
<b>2.3.1 Fotossensibilizadores</b> .....	<b>19</b>
<b>2.3.2 Fotofísica da PDT</b> .....	<b>20</b>
<b>2.3.3 PDT no tratamento do HSV</b> .....	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>23</b>
<b>ARTIGO</b> .....	<b>26</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>36</b>
<b>ANEXO</b> .....	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O herpes vírus simples 1 (HSV-1) é uma doença contagiosa que mais acomete a região orofacial, e que é transmitida quando se entra em contato com a mucosa ou superfícies infectadas. Após a infecção primária, que é caracterizada por lesões de ulceração intraoral, o vírus é transportado através do axônio e se instala nos gânglios sensitivos, onde irá permanecer em seu estado de latência, e sua reativação no hospedeiro pode ocorrer devido ao estresse físico ou emocional, como febre, luz ultravioleta, imunidade baixa e traumas na região (WHITLEY, ROIZMAN, 2001; DONNARUMMA et al., 2010).

Segundo Regezi et al. (2013), nas lesões orolabiais recorrentes, os pacientes apresentarão sintomas prodrômicos de formigamento, queimação ou dor no local que as lesões irão surgir. Em algumas horas, surgem vesículas que irão se romper e formar úlceras, uma crosta pode surgir no local das lesões e a cicatrização dura de 1 a 2 semanas sem deixar marcas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, OMS, em suas estimativas globais sobre o HSV-1: mais de 3,7 bilhões de pessoas com menos de 50 anos, ou 67% da população está infectada. Já no Brasil, essa estimativa pode chegar a mais de 90% da população brasileira (OMS, 2017).

O tratamento tradicional para o HSV-1 é baseado na prescrição de antivirais de ação local e/ou sistêmica, que não alteram a frequência e a recorrência da lesão, e são utilizados para acelerar a cicatrização e diminuir a dor, sendo mais efetivo quando usado ainda durante os sinais prodrômicos, que antecedem as vesículas. Entre os medicamentos mais utilizados pela maioria dos pacientes estão o aciclovir e penciclovir na forma de pomada e o valaciclovir e fanciclovir com uso de dosagem oral para uso sistêmico, porém, com seu uso frequente pode trazer efeitos colaterais (ARDUÍNO e PORTER, 2008; MAROTTI et al., 2009; EDUARDO et al., 2013).

A crescente demanda de pacientes imunocompetentes a procura por uma terapia não química, trouxe a utilização da terapia com *laser* de baixa potência (TLBP) como uma importante ferramenta para o tratamento do HSV-1, que nos últimos anos vem trazendo um grande arsenal de evidências científicas sobre seu efeito e aplicações na área odontológica, sendo considerado um tratamento não invasivo, que não causa dor, além de proporcionar uma reparação tecidual mais rápida e alívio da dor no paciente (MAROTTI et al., 2009; GARCEZ et al., 2012; EDUARDO et al., 2013).

O TLBP pode ser utilizado na fase prodrômica, que irá agir evitando o aparecimento das vesículas ou fazendo com que apareçam em menor quantidade. Na fase das vesículas seu uso também é indicado para que haja uma resolução mais rápida e alívio da dor, desde que o conteúdo das vesículas seja esvaziado no momento que anteceda a aplicação, pois há casos que mostram que a TLBP pode ocasionar uma proliferação do vírus ao invés da resolução. A terapia também pode ser feita na fase de crosta para acelerar a cicatrização e trazer alívio da dor (CARVALHO et al., 2010; EDUARDO et al., 2011).

Quando se associa o laser de baixa potência a um agente fotossensibilizador (FS), dá-se o nome de terapia fotodinâmica (PDT), esse agente é um corante inócuo que após se expor a um comprimento de luz adequada e ao oxigênio presente no meio, vai gerar espécies reativas de oxigênio (ERO), que irão afetar todas as células que entraram em contato com esse corante, danificando então as proteínas e o DNA, resultando na morte ou na inviabilização do tecido vivo, como também na dos vírus, bactérias e fungos, e entre os fotossensibilizadores mais usados têm-se o azul de metileno e o azul de toluidina (EDUARDO et al., 2013; RKEIN e OZOG, 2014).

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura atualizada à cerca de protocolos de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples recorrente.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 HERPES SIMPLES

O herpes simples (HSV) é uma doença, onde seu vírus é de DNA e pertence à família do herpes vírus humano (HHV). O HSV é o patógeno mais comum e endêmico mundialmente, que afeta apenas seres humanos, sendo um vírus da subfamília alfa que se caracterizam por possuir um ciclo reprodutivo curto e rápida disseminação entre as células de forma eficiente e que vão estabelecer infecções latentes em gânglios sensitivos. Tem-se dois tipos de HSV: tipo I (HSV-1) e o tipo II (HSV-2) com manifestações clínicas semelhantes, mas que se desenvolvem em regiões diferentes. O tipo I se adequa melhor a região oral, facial e ocular, enquanto que o tipo II se desenvolve na genitália (WHITLEY, ROIZMAN, 2001; NEVILLE, 2009; RECHENCHOSKI, 2016).

O HSV em sua estrutura é composto por DNA em cadeia dupla e é separado em quatro partes: um núcleo, um capsídeo, um tegumento e um envelope. O DNA do vírus, que está presente no núcleo, é composto por duas ligações covalentes, uma curta e outra longa sequenciada e construído por repetições invertidas, esses dois componentes podem se inverter em relação ao outro e formar quatro diferentes tipos de moléculas de DNA, que formarão sequências, facilitando a replicação do genoma. O tegumento é um importante para a entrega de algumas proteínas que servem para iniciar a infecção, contendo em seu interior cerca de 20 proteínas (WHITLEY, ROIZMAN, 2001; ARDUINO, 2007).

Para iniciar a infecção, o vírus funde seu envelope à membrana plasmática da célula do hospedeiro. O capsídeo é então transportado para o poro nuclear onde irá liberar o DNA do vírus no núcleo. A replicação acontece em três partes, a primeira ocorre com proteínas (imediate/precoce) que vão regular a replicação do vírus, as proteínas (precoce) que vão sintetizar e empacotar o DNA e as proteínas (atrasada), onde a maioria já são do vírus. O HSV-1 pode codificar até 84 polipeptídeos diferentes para exercer diferentes funções. Para permanecer em estado de latência não são necessárias funções codificadas pelo vírus, mas para sua reativação eficiente necessita de um complemento total de genes virais (ARDUINO, 2007; RECHENCHOSKI, 2016).

Para que ocorra a transmissão do vírus HSV-1 é necessário que haja um contato direto da mucosa oral do indivíduo susceptível com a pessoa que está excretando o vírus, que ocorre por gotículas de saliva e principalmente através do beijo. Em indivíduos que entram em contato sem anticorpos contra o vírus há uma infecção primária que ela pode ser do tipo sintomática, indicada por lesões de ulcerações intraoral, ou assintomática que é a mais comum e apresenta lesões labiais, sendo essa exposição mais frequente em faixas etárias mais jovens, a partir daí o vírus será transportado pelos axônios sensoriais, que são utilizados para atingir pele e mucosa periférica, e irá se instalar nos gânglios do nervo trigêmeo, principal local de latência, onde se estabelecerão até sua reativação (MARTINS et al., 2016; RECHENCHOSKI, 2016).

A reativação do vírus de seu estado de latência, é chamada de infecção secundária ou recorrente e pode ocorrer por fatores locais, como lesões, traumas e luz ultravioleta ou por fatores sistêmicos como o estresse físico e emocional, alterações hormonais, febre e doenças sistêmicas. A localização mais comum da infecção secundária é em borda do vermelhão dos lábios e pele adjacente. Os sinais e sintomas prodromicos das lesões recorrentes são dor, queimação, formigamento ou coceira e acontecem por cerca de seis horas antes do aparecimento das vesículas, que surgem de 3 a 5 e podem durar por cerca de 48 horas, elas irão coalescer formando úlceras e posteriormente crostas em cerca de 72-96 horas, a cicatrização completa pode levar de 8-10 dias e a frequência de recorrência vai variar de pessoa para pessoa (ARDUINO, 2007, RECHENCHOSKI, 2016).

### **2.1.1 Diagnóstico**

O diagnóstico do HSV-1, geralmente é feito com base nas manifestações clínicas do paciente, mas ele também pode ser confirmado por testes laboratoriais em casos de as lesões fazerem diagnóstico diferencial com outras doenças. O diagnóstico pode ser confirmado pelo isolamento do vírus em meio de cultura, que requer condições apropriadas para o transporte do vírus, cultura do tecido e ambiente adequado, pode levar até 2 semanas para obtenção do resultado. A reação em cadeia de polimerase (PCR) para detecção do DNA do HSV é o teste mais sensível para

diagnóstico e leva entre 4 e 8 dias para ficar pronto e também é o que possui um custo mais elevado (ARDUINO, 2007; NEVILLE, 2009; RECHENCHOSKI, 2016).

Quando se deseja um diagnóstico rápido pode ser utilizado a imunofluorescência, porém ela possui uma baixa sensibilidade, podendo dar resultados negativos ou indeterminados. Também podem ser realizados testes sorológicos para anticorpos HSV, que duram de 4 a 8 dias para se obter um resultado e a biópsia do tecido ou esfregaço citológico são os meios mais utilizados para se obter um diagnóstico, sendo o esfregaço citológico o que se tem melhor custo-benefício em comparação aos outros meios, além de ser menos invasivo (WHITLEY, ROIZMAN, 2001; ARDUINO, 2007).

### **2.1.2 Tratamento**

O tratamento convencional para o vírus HSV-1 se dá por meio de antivirais tópicos ou sistêmicos, que são utilizados durante a recorrência da lesão e têm como objetivo diminuir a dor, o tamanho das vesículas e a duração das lesões, a eficácia desse tratamento nem sempre é alta, pois depende da fase em quem foi iniciado, pois os antivirais atuam no momento da replicação viral que ocorre nas primeiras 24 a 48 horas, possuindo então melhores resultados quando utilizado ainda na fase prodrômica da doença. Esses medicamentos atuam apenas no tratamento, diminuindo os sintomas, mas não atuam na frequência e recorrência das lesões (EDUARDO et al., 2011).

O aciclovir é o medicamento padrão para tratar a infecção por HSV, tem um excelente índice terapêutico e é altamente específico e isso se deve ao fato de ser apenas fosforilada em células infectadas por HSV, inibindo a replicação viral e auxiliando a amenizar os sintomas da infecção. Sua fórmula pode ser encontrada para uso tópico ou sistêmico, que é o meio mais indicado por apresentar melhores resultados no alívio dos sintomas para pacientes com frequentes recorrências (> 6 por ano). O aciclovir possui uma disponibilidade oral limitada, sendo necessárias várias aplicações tópicas ou administração sistêmica durante o dia (DOUGAL, LEE, 2013; EDUARDO et al., 2013).

Outras formulações estão presentes no mercado, como o penciclovir, que está disponível apenas para uso tópico, ele é um análogo do aciclovir com efeitos antivirais, atividade e espectro semelhantes, outros compostos como o valaciclovir e famciclovir possuem formulação apenas para seu uso sistêmico e possuem uma maior biodisponibilidade oral, sendo necessárias menos administrações diárias quando comparado ao aciclovir, as formulações sistêmicas podem ser utilizadas como meio preventivo para uma nova recorrência (VAN DER PLAS, HARDIE, 2011).

O uso prolongado desses medicamentos de forma sistêmica pode trazer uma resistência do paciente a essa terapia, além de efeitos colaterais como: reação alérgica, renal, hepática, cardiológica ou até mesmo toxicidade neurológica, embora não muito comum, representa um risco para todos os pacientes. Outras abordagens terapêuticas que podem ser usadas na tentativa de aumentar a resistência do sistema imunológico ao HSV-1 é a crioterapia e o uso de vitaminas. Estudos com vacinas contra o vírus também são uma realidade, porém nenhuma trouxe ainda efeitos satisfatórios sobre seu uso (EDUARDO et al., 2011; RECHENCHOSKI, 2016).

## 2.2 TLBP- TERAPIA COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA

De acordo com Garcez et al. (2012), a terapia com *Laser* de Baixa Potência (TLBP) vem crescendo consideravelmente nos últimos anos, onde atualmente as pesquisas se concentram em entender como a energia dos lasers atuam nos tecidos celulares dos organismos e assim estabelecer protocolos e não mais em entender se o laser produz realmente algum efeito biológico. O TLBP é uma fototerapia que utiliza fótons na cor vermelha ou infravermelho, gerando comprimentos de onda que conseguem atingir as camadas mais internas dos tecidos, onde as moléculas celulares irão absorver essa energia eletromagnética e induzir mudanças em sítios específicos das células. Segundo Karu (1999), os efeitos do TLBP podem atuar como moduladores da função celular ou no alívio da dor e cicatrização tecidual.

Experimentos *in vitro* e ensaios clínicos indicam que a TLBP pode evitar apoptose e aumentar a proliferação, migração e adesão celular, modulando o processo metabólico e convertendo a energia do laser em energia útil para a célula. Há várias pesquisas que trazem protocolos que podem ser utilizados como meio de prevenção

e tratamento do HSV-1. Porém, ainda não existem parâmetros para avaliar esses estudos devido a essa grande quantidade de protocolos, que varia também dependendo da fase da doença (MAROTTI et al., 2009; GARCEZ et al., 2012; EDUARDO et al., 2013).

## 2.3 PDT- TERAPIA FOTODINÂMICA

A terapia fotodinâmica (PDT) é baseado no uso de um fotossensibilizador (FS) que na presença de luz visível é ativado gerando espécies reativas de oxigênio (EROs), que são citotóxicas as células microbianas. Essa terapia que vem sendo bastante utilizada, pois é nociva aos microorganismos, mas não traz consequências as células humanas (KHARKWAL et al., 2011; COUTO et al., 2017).

### 2.3.1 Fotossensibilizadores

Os fotossensibilizadores são derivados de corantes vitais, que têm a habilidade de absorver luz visível com eficiência, e que vão induzir ou participar de reações fotoquímicas. Suas características ideais são: apresentar baixa toxicidade após administrado, absorver luz no espectro vermelho ou infravermelho, deve ter faixa de absorção elevada para diminuir a dose do FS necessária para ter o efeito desejado, deve ser um composto puro, estável, hidrossolúvel e eliminado rapidamente pelo paciente e minimamente tóxico aos tecidos normais (MARINHO, 2006).

Os FS mais utilizados são o azul de toluidina (TBO) e o azul de metileno (AM), eles fazem parte da família dos fenotiazínicos, que se caracterizam por ser corantes com grande formação de EROs e são efetivos para espécies microbianas anaeróbias e aeróbias. O baixo peso molecular desses corantes, suas cargas positivas e a hidrofília faz com que eles consigam penetrar na membrana plasmática da bactéria com sucesso. Ambos os compostos citados são eficientes na produção de oxigênio singleto e apresentam absorção máxima de luz com comprimento de onda de 656 nm, para o AM, e 625 para TBO (MARINHO, 2006; DONNELLY et al., 2008).

Fator importante, é a concentração do FS a ser utilizada. Duas concentrações são encontradas no mercado do AM, que é de 0,005% e 0,01%, a primeira é indicado para casos onde não há a presença de fluidos salivares, exsudato, e qualquer diluente ou conteúdo proteico, nesses casos onde há a presença desses fluidos utiliza o AM 0,01%, que é mais concentrado (EDUARDO et al., 2015).

### 2.3.2 Fotofísica da PDT

Os lasers mais utilizados na PDT são os de emissão vermelha, sendo o do tipo diodo AsGaAl mais utilizado que o laser He-Ne, por ter um menor custo. A eficácia do tratamento vai depender da dose utilizada, da concentração do FS e a disponibilidade de oxigênio (GARCEZ et al., 2003). Sua ação vai se basear na transferência da energia do feixe de luz com o agente FS, gerando espécies citotóxicas, que pode gerar dois tipos de reações: reação tipo I e reação tipo II.

Na reação tipo I, por ação direta da luz e do oxigênio molecular ( $^3\text{O}_2$ ), o FS fica em seu estado excitado e sofre uma reação química e degradação, formando radicais livres como o peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), radical hidroxila ( $\text{HO}^-$ ) e ânion superóxido ( $\text{O}_2^-$ ) pela transferência de carga do FS no estado animado. Os radicais irão reagir com o oxigênio produzindo mais EROs e gerar danos irreversíveis as células. A reação tipo II acontece quando o FS em seu estado tripleto vai interagir com o oxigênio molecular ( $^3\text{O}_2$ ), formando oxigênio singleto ( $^1\text{O}_2$ ), que é o principal agente citotóxico da PDT. Nessa reação o FS é preservado e vai participar apenas para transferir energia da fonte de luz ao oxigênio molecular ( $^3\text{O}_2$ ), levando-o de tripleto em seu estado puro, para singleto, que é seu estado excitado (MARINHO, 2006; LOPES, 2011; SOUSA, 2014).

As duas reações podem ocorrer simultaneamente, porém é a tipo II o principal mecanismo e a que mais ocorre. Quanto maior a geração de oxigênio singleto, menos FS será necessário e por ele ter uma vida curta e alta reatividade, o FS não ligado a célula não é fototóxico e apenas estruturas na área de aplicação serão afetados pela PDT (MARINHO, 2006). Com isso, é importante que se tenha um tempo de pré-irradiação, para que o FS fique agindo no tecido antes de utilizar o laser, garantindo

que ele atinja seu alvo e os EROs sejam liberados no local esperado (EDUARDO et al., 2015).

### 2.3.3 PDT no tratamento do HSV

A PDT tem uma aceitação positiva por parte dos pacientes, por ser uma técnica indolor, rápida, com uma única aplicação no dia. Não existe tratamento que elimine totalmente o vírus e a recorrência do HSV, mas com essa técnica é possível diminuir a dor do paciente e a frequência de seu aparecimento sem trazer resistência e diminuindo a carga viral na fase de maior proliferação que é a fase vesicular, além de ajudar em uma cicatrização mais rápida pelo paciente, porém na literatura existem muitos protocolos diferentes para o mesmo tratamento, que varia de acordo com a fase da doença, tipo de laser utilizado e sua dosimetria, o tipo de fotossensibilizador, entre outros (MAROTTI, 2009; COUTO et al., 2017).

Os protocolos utilizados por Ramalho et al. (2015), e Couto et al. (2017), foram semelhantes, o tratamento foi feito na fase de vesícula, que foi previamente perfurada com uma agulha estéril e o fluido drenado com auxílio de uma gaze. O FS utilizado foi o AM em uma concentração de 0,005% (Chimiolux®, DMC, São Carlos, SP), que foi deixado sobre a lesão por 5 minutos pré-irradiação, retirando-se o excesso após esse tempo para iniciar a irradiação com o laser (MM OPTICS®, São Carlos, SP), em um comprimento de onda de 660nm, densidade de energia 120 J/cm<sup>2</sup>, deixando em contato e irradiando 2 minutos por ponto, divergindo apenas na potência onde o primeiro autor utilizou 100mW no aparelho e o segundo 40 mW. Esse mesmo protocolo foi utilizado por Marotti et al. (2009), porém com uma concentração maior do AM que foi de 0,01%.

Já o protocolo utilizado por Mello (2016); Marotti et al. (2008) e Eduardo et al. (2015) foram feitos utilizando outro equipamento (DMC, São Carlos, SP. Brasil), a concentração do AM foi de 0,01%, deixando agir por 5 minutos pré-irradiação, a dosimetria foi semelhante com spot de 0,028 cm<sup>2</sup>, potência de 100mW, a energia utilizada por Mello (2016) e Eduardo et al. (2015) foram de 4J por ponto, 40 segundos em cada ponto. Marotti et al. (2008) utilizou uma energia de 2,7J, 28 segundos em cada ponto. Todos os pacientes que foram submetidos a terapia voltavam com 24

horas para fazer o acompanhamento, apresentando uma significativa melhora do quadro, onde foi acelerado a fase em que a doença se encontrava e também a cicatrização dos mesmos, e associado ao laser diminui também a dor nesses pacientes tratados.

## REFERÊNCIAS

ARDUINO P. G.; PORTER S. R. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. **Journal of Oral Pathology & Medicine**. n.37, p. 107-121. 2008.

CARVALHO R. R., et al. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: an in vivo study. **Lasers in Medical Science**. n. 25, p. 397-402. 2010.

COUTO et al. Protocolo de terapia fotodinâmica e fotobiomodulação no tratamento de herpes simples labial-fase vesicular: relato de dois casos clínicos. **Revista Digital da Academia Paraense de Odontologia**. v.1. n. 2, 2017.

DONNARUMMA G. et al., Inhibition of hsv-I replication by laser diode-irradiation: possible mechanism of action. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**. v. 23, n. 4, p. 1167-1176. 2010.

DONNELLY, R. F. et al. Antifungal photodynamic therapy. **Research in Microbiology**, Paris, v. 163, n. 1, p. 1-12, Nov. 2008.

DOUGAL G., LEE S. Y. Evaluation of the efficacy of low-level light therapy using 1072 nm infrared light for the treatment of herpes simplex labialis. **Clinical and Experimental Dermatology**. N. 38, p. 713–718. 2013.

EDUARDO C. P. et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. **Lasers in Medical Science**, 2013.

EDUARDO C. P., et al. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity laser therapy: a clinical protocol with 3-year follow-up. **Lasers in Medical Science**, 2011.

EDUARDO C. P., et al. A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. **Revista da Associação Paulista de Cirurgios Dentistas**. v. 69, n. 3, p. 226-35. 2015.

GARCEZ, A. A. et al. Terapia fotodinâmica em odontologia: laser de baixa potência para redução microbiana. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**. v. 57, n. 3, p. 223-225. 2003.

GARCEZ, A. S. et al. **Laser de baixa potência: princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

KARU T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. **Journal of Photochemistry and Photobiology.** Elsevier. v. 49. p. 1-17, 1999.

KHARKWAL G. B. et al. Photodynamic therapy for infections: clinical applications. **Lasers in Surgery and Medicine.** n. 43. v.7. p. 755-67. 2011.

LOPES D. M. **Efeito da terapia fotodinâmica no tratamento de estomatite sobre prótese em usuários de próteses totais.** 2011. 76 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Prótese Dentária)- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2013.

MARINHO S. A. **Efeito da terapia fotodinâmica (PDT) sobre culturas de candida sp. e de células epiteliais: estudo in vitro.** 2006. 163 f. Tese (Doutorado em Odontologia área de concentração - Estomatologia clínica)- Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2006.

MAROTTI, J. et al. Tratamento do herpes labial pela terapia fotodinâmica. **Revista da Associação Paulista de Cirurgões Dentistas.** v. 62, n. 5, p. 370-3. 2008.

MAROTTI, J. D.D.S. et al. Photodynamic Therapy Can Be Effective as a Treatment for Herpes Simplex Labialis. **Photomedicine and Laser Surgery** v. 27, n. 2. p. 357-363. 2009.

MARTINS M. L. S. et al. Tratamento de herpes simples tipo 1 com laser de baixa intensidade ( $\lambda 660$  nm) – Relato de caso clínico. **Revista Univap.** v. 22, n. 41, 2016.

MELLO F. W. **Eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples recorrente em pacientes oncológicos e em pacientes imunocompetentes.** 2016. 61 f. Trabalho de Conclusão (Graduação em Odontologia)- Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2016.

NEVILLE, B.W. et al. **Patologia Oral & Maxilofacial.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

RAMALHO K. M. et al. Treatment of herpes simplex labialis in macule and vesicle phases with photodynamic therapy. Report of two cases. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, 2015.

RECHENCHOSKI D. Z. et al. Herpesvirus: an underestimated virus. **Folia Microbiologica**, 2016.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J. J.; JORDAN, R. C. K. **Patologia Oral: correlações clinicopatológicas**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.

RKEIN A. M.; OZOG D. M. Photodynamic Therapy. **Dermatological Clinics**. Elsevier n.32, p. 415–425. 2014.

SOUSA J. N. L. **Inativação de células planctônicas de candida albicans empregando terapia fotodinâmica**. 2014. 100 f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Odontologia)- Universidade Cruzeiro do Sul. São Paulo, 2014.

VAN DER PLAS H., HARDIE D. Herpes simplex virus I and II: a therapeutic approach. **South African Family Practice**. v. 53, n. 6. P. 533-539. 2011.

WHITLEY J. R.; ROIZMAN B. Herpes simplex virus infections. **The Lancet**, v. 357, p. 1513-1518, may. 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2017. Herpes simplex virus. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus/>>. Acesso em: 26 jun. 2018.

## ARTIGO

### Terapia fotodinâmica no tratamento de herpes simples tipo 1: Revisão de literatura

### Photodynamic therapy in the treatment of herpes simplex type 1: review of literature

### Terapia fotodinámica sin tratamiento de herpes simples tipo 1: revisión de literatura

*Ingridy Cristiny de Souza Moreira<sup>1</sup>, Alana Caroline Dantas de Medeiros<sup>2</sup>, Maria de Fátima Vieira Alves<sup>3</sup>, Cyntia Helena Pereira de Carvalho<sup>4</sup>, George João Ferreira do Nascimento<sup>5</sup>, Keila Martha Amorim Barroso<sup>6</sup>*

- 1- Graduanda em Odontologia, UFCG, Paraíba, Brasil, e-mail: ingridy10@hotmail.com
- 2- Graduanda em Odontologia, UFCG, Paraíba, Brasil.
- 3- Graduanda em Odontologia, UFCG, Paraíba, Brasil.
- 4- Professora Doutora, em Odontologia, UFCG, Paraíba, Brasil.
- 5- Professora Doutora, em Odontologia, UFCG, Paraíba, Brasil.
- 6- Professor Doutor, em Odontologia, UFCG, Paraíba, Brasil.

Universidade Federal de Campina Grande- UFCG. Avenida Universitária, s/n - Jatobá, Patos - PB, 58708-110. Brasil.

## RESUMO

**Introdução:** O herpes vírus simples 1 (HSV-1) é uma doença contagiosa que acomete a região orofacial, é transmitida quando se entra em contato com a mucosa ou superfícies infectadas. O tratamento convencional baseia-se no uso de antivirais tópicos e/ou sistêmicos. A terapia fotodinâmica (PDT) é uma nova modalidade de tratamento e vem sendo bastante utilizada, pois é nociva aos microorganismos, mas não traz consequências às células humanas. **Objetivo:** Foi realizar uma revisão de literatura à cerca de protocolos de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples recorrente, tendo como base artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais utilizando como banco de dados o SCIELO, BIREME, PUBMED, MEDLINE e os descritores: herpes simples labial, terapia fotodinâmica e terapia a laser de baixa potência, HSV-1, PDT, LLLT. **Resultados:** Em todos os estudos a PDT mostrou sucesso na sua utilização, principalmente na mudança de fase e resolução da doença, que apresentou ser mais rápida do que com o uso apenas de pomadas tópicas e com sucesso na diminuição da frequência do vírus. **Conclusão:** Além de ser uma técnica que não traz dor e desconforto ao paciente e servir como coadjuvante para as terapias convencionais. Também se mostrou de fácil acessibilidade e aplicação para o Cirurgião-Dentista, sendo de grande utilidade e baixo custo. Porém, ainda existem muitos protocolos divergentes na literatura quanto a dosimetria do aparelho de laser e concentrações do fotossensibilizador (FS), necessitando de mais estudos de casos para se chegar a um protocolo definitivo e padrão.

**Palavras chave:** HSV-1, LLLT, fotoquimioterapia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) is a contagious disease that affects the orofacial region, is transmitted when it comes in contact with the mucosa or infected surfaces. Conventional treatment is based on the use of topical and/or systemic antivirals. Photodynamic therapy (PDT) is a new treatment modality and has been widely used since it is harmful to microorganisms, but it does not have consequences for human cells. **Objective:** was to perform a literature review on the protocols of photodynamic therapy for recurrent herpes simplex lesions, based on articles published in national and international journals using SCIELO, BIREME, PUBMED, MEDLINE and the descriptors: herpes simplex, photodynamic therapy and low-power laser therapy, HSV-1, PDT, LLLT. **Results:** In all studies PDT showed success in its use, mainly in phase change and resolution of the disease, which was shown to be faster than with the use of topical ointments and with success in decreasing the frequency of the virus. **Conclusion:** In addition to being a technique that does not bring pain and discomfort to the patient and serve as a coadjuvant for conventional therapies. It was also shown to be easily accessible and applied to the Dentist, being of great utility and low cost. However, there are still many divergent protocols in the literature regarding laser device dosimetry and photosensitizer (FS) concentrations, requiring further case studies to arrive at a definitive and standard protocol.

**Keyword:** HSV-1, LLLT, photochemotherapy.

## RESUMEN

**Introducción:** El herpes simple de los virus 1 (HSV-1) es una enfermedad contagiosa que afecta a la región orofacial, se transmite cuando se entra en contacto con la mucosa o las superficies infectadas. El tratamiento convencional se basa en el uso de antivirales tópicos y/o sistémicos. La terapia fotodinámica (PDT) es una nueva modalidad de tratamiento y viene siendo bastante utilizada, pues es nociva a los microorganismos, pero no trae consecuencias a las células humanas. **Objetivo:** En el presente trabajo se analizaron los resultados obtenidos en el estudio de la prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. simple labial, terapia fotodinámica y terapia láser de baja potencia, HSV-1, PDT, LLLT. **Resultados:** En todos los estudios la PDT mostró éxito en su utilización, principalmente en el cambio de fase y resolución de la enfermedad, que presentó ser más rápida que con el uso sólo de pomadas tópicas y con éxito en la disminución de la frecuencia del virus. **Conclusión:** Además de ser una técnica que no trae dolor e incomodidad al paciente y servir como coadyuvante para las terapias convencionales. También se mostró de fácil accesibilidad y aplicación para el Cirujano-Dentista, siendo de gran utilidad y bajo costo. Sin embargo, todavía existen muchos protocolos divergentes en la literatura en cuanto a la dosimetría del aparato de láser y concentraciones del fotosensibilizador (FS), necesitando más estudios de casos para llegar a un protocolo definitivo y estándar.

**Palabras clave:** HSV-1, LLLT, fotoquimioterapia.

## INTRODUÇÃO

O herpes vírus simples 1 (HSV-1) é uma doença contagiosa que mais acomete a região orofacial, e que é transmitida quando se entra em contato com a mucosa ou superfícies infectadas. Após a infecção primária, que é caracterizada por lesões de ulceração intraoral, o vírus é transportado através do axônio e se instala nos gânglios sensitivos, onde irá permanecer em seu estado de latência, e sua reativação no hospedeiro pode ocorrer devido ao estresse físico ou emocional, como febre, luz ultravioleta, imunidade baixa e traumas na região.<sup>1,2</sup>

Segundo Regezi et al. (2013),<sup>3</sup> nas lesões orolabiais recorrentes, os pacientes apresentarão sintomas prodrômicos de formigamento, queimação ou dor no local que as lesões irão surgir. Em algumas horas, surgem vesículas que irão se romper e formar úlceras, uma crosta pode surgir no local das lesões e a cicatrização dura de 1 a 2 semanas sem deixar marcas. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, OMS, em suas estimativas globais sobre o HSV-1: mais de 3,7 bilhões de pessoas com menos de 50 anos, ou 67% da população está infectada. Já no Brasil, essa estimativa pode chegar a mais de 90% da população brasileira.<sup>4</sup>

O tratamento tradicional para o HSV-1 é baseado na prescrição de antivirais de ação local e/ou sistêmica, que não alteram a frequência e a recorrência da lesão, e são utilizados para acelerar a cicatrização e diminuir a dor, sendo mais efetivo quando usado ainda durante os sinais prodrômicos, que antecedem as vesículas. Entre os medicamentos mais utilizados pela maioria dos pacientes estão o aciclovir e penciclovir na forma de pomada e o valaciclovir e fanciclovir com uso de dosagem oral para uso sistêmico, porém, com seu uso frequente pode trazer efeitos colaterais.<sup>5,6,7</sup>

A crescente demanda de pacientes imunocompetentes a procura por uma terapia não química, trouxe a utilização da terapia com *laser* de baixa potência (TLBP) como uma importante ferramenta para o tratamento do HSV-1, que nos últimos anos vem trazendo um grande arsenal de evidências científicas sobre seu efeito e aplicações na área odontológica, sendo considerado um tratamento não invasivo, que não causa dor, além de proporcionar uma reparação tecidual mais rápida e alívio da dor no paciente.<sup>6,8,7</sup>

O TLBP pode ser utilizado na fase prodrômica, que irá agir evitando o aparecimento das vesículas ou fazendo com que apareçam em menor quantidade. Na

fase das vesículas seu uso também é indicado para que haja uma resolução mais rápida e alívio da dor, desde que o conteúdo das vesículas seja esvaziado no momento que anteceda a aplicação, pois há casos que mostram que a TLBP pode ocasionar uma proliferação do vírus ao invés da resolução. A terapia também pode ser feita na fase de crosta para acelerar a cicatrização e trazer alívio da dor.<sup>9,10</sup>

Quando se associa o laser de baixa potência a um agente fotossensibilizador (FS), dá-se o nome de terapia fotodinâmica (PDT), esse agente é um corante inócuo que após se expor a um comprimento de luz adequada e ao oxigênio presente no meio, vai gerar espécies reativas de oxigênio (ERO), que irão afetar todas as células que entraram em contato com esse corante, danificando então as proteínas e o DNA, resultando na morte ou na inviabilização do tecido vivo, como também na dos vírus, bactérias e fungos, e entre os fotossensibilizadores mais usados têm-se o azul de metileno e o azul de toluidina.<sup>7,11</sup>

O objetivo do trabalho foi realizar uma revisão de literatura à cerca de protocolos de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples recorrente.

## **METODOLOGIA**

Este estudo é do tipo transversal, exploratória, com abordagem qualitativa e constitui em uma revisão da literatura sobre os protocolos utilizados na terapia fotodinâmica (PDT), e sua associação ao laser de baixa potência e os tipos de tratamentos disponíveis na atualidade para portadores de herpes simples do tipo 1, em artigos publicados entre o ano de 2001 a 2018.

Foram selecionadas produções de artigos com estudos clínicos e de revisão, publicados em periódicos nacionais e internacionais.

A seleção foi baseada na conformidade dos limites dos assuntos aos objetivos deste trabalho e foram considerados aqueles que apesar de aparecerem na busca, não abordaram o assunto.

Os bancos de dados utilizados para obtenção das produções foram: SCIELO, BIREME, PUBMED, MEDLINE, e os descritores do assunto utilizados isoladamente e em combinação para a busca serão: herpes simples labial, terapia fotodinâmica e terapia a laser de baixa potência, HSV-1, PDT, LLLT.

## DISCUSSÃO

O HSV-1 é uma doença onde sua prevalência aumenta com a idade, podendo chegar a 80% dos adultos infectados, sendo os lábios e região perioral os locais mais afetados pela doença. Seus episódios de recorrência podem gerar dor, prurido, estresse e desconforto estético para o paciente, levando a procura de um tratamento eficaz. Existem diversos tipos de tratamento para a infecção, os mais utilizados são os medicamentosos por via sistêmica ou tópica, mas eles além de não diminuírem o tempo de curso da doença e a frequência de recorrência, também podem gerar resistência.<sup>5,6,12,13</sup>

O aciclovir é a primeira escolha de tratamento para herpes labial, porém existem outras formas farmacêuticas como valaciclovir, penciclovir e também de tratamentos alternativos como a crioterapia, PDT, laser de alta potência, vacinas em fase de estudo.<sup>10,20</sup> E entre todas essas a PDT se destacou por possuir efeitos antimicrobianos, biomodulação tecidual e alívio da dor.<sup>9,14</sup>

A PDT vem ganhando seu espaço no tratamento do HSV-1, onde a literatura mostra diversas vantagens como a diminuição da dor e curso da doença, diminuição no tempo de resolução, baixo custo, sem chances de causar resistência microbiana, além de fácil aceitação pelo paciente por ser uma técnica indolor e que não há contraindicação quanto ao número de aplicações. Na Terapia fotodinâmica o mecanismo de ação se baseia na interação da luz com o FS e o oxigênio, que vai gerar radicais livres e causar danos na célula microbiana, levando a sua morte.<sup>7,11,14</sup>

O principal mecanismo é na produção de oxigênio singlete, que é uma forma altamente reativa e o principal mediador do dano fotoquímico aos microrganismos pelos FS. Seu tempo de meia vida nos sistemas biológicos é extremamente baixo, inferior a 0,04  $\mu$ s, isso faz com que sua ação seja localizada e atue apenas onde é produzido. O mais conhecido e utilizado é o AM, que tem caráter catiônico, interagindo apenas com grupos aniônicos presentes na superfície das células microbianas, tendo um amplo espectro e não selecionando microrganismos resistentes.<sup>15,16</sup>

No estudo de Couto et al, (2017),<sup>14</sup> foram relatados dois casos clínicos de PDT, onde os pacientes se encontravam na fase vesicular da doença, os dois se queixavam de dor e queimação antes do tratamento. As vesículas foram cuidadosamente perfuradas com agulha estéril e aplicado o AM em uma concentração de 0,005%

(DMC) deixando agir por 5 minutos pré-irradiação, o laser (MM OPTICS®, São Carlos, SP) no comprimento de onda de 660 nm, foi utilizado na potência de 40mW, densidade de energia 120 J/cm<sup>2</sup>, energia por ponto 4,8J. Os resultados nesse estudo se mostraram efetivos e após 24 horas já havia passado da fase de vesícula para crosta e os pacientes relataram alívio dos sintomas de dor.

Os resultados de Couto et al, (2017)<sup>14</sup> corroboram os casos relatados por Ramalho et al., (2015) que utilizou a mesma concentração de AM nos seus pacientes e o mesmo tempo de pré-irradiação. Os dois autores associaram a TFD a fotobiomodulação, fazendo aplicação com 24h e 48h, após o uso dos FS, para acelerar a reparação tecidual. Já nos estudos feitos por Marotti et al, (2008; 2009)<sup>18,6</sup> e Eduardo et al, (2015),<sup>16</sup> foram utilizadas concentrações maiores do AM de 0,01% e o tempo de pré-irradiação foi mantido, trazendo também resultados positivos em seus estudos, com reparação total das feridas em uma semana.

Ainda no estudo de Couto et al, (2017)<sup>14</sup> ele utilizou o laser de forma pontual e por contato aplicando o laser 2 minutos por ponto, assim como foi feito no estudo de Marotti et al, (2009)<sup>6</sup> e Ramalho et al, (2015),<sup>17</sup> onde utilizaram os mesmos parâmetros de dosimetria do aparelho, todos com resultados satisfatórios e rápida evolução da doença. Ramalho et al, (2015),<sup>17</sup> alterou a potência utilizada que foi de 100 mW, ele relatou dois casos clínicos, onde um foi realizado na fase de vesícula da doença e depois foi associada à fotobiomodulação assim como em outros autores já supracitados. No segundo caso clínico ele iniciou o tratamento na fase ainda de mácula e associada ao uso da pomada tópica aciclovir. Os resultados se mostraram satisfatórios e com 24 horas após a doença não evoluiu para a fase de vesícula.

Marotti et al, (2009),<sup>6</sup> descreveu 4 casos clínicos de herpes labial onde foi utilizada a PDT na fase de vesícula que foi previamente drenada, no seu estudo todos os casos de PDT foram efetivos, e em todos os pacientes diminuiu a dor e desconforto da doença, assim como ajudou na aceleração do processo de cicatrização. De todos esses pacientes que já eram acompanhados há mais de 6 meses apenas em um a doença teve recorrência, que aconteceu com 4 meses pós PDT. O que corrobora com o que é apontado na literatura, onde diz que a PDT diminui a recorrência da doença.<sup>12,14,16</sup>

No caso relatado por Eduardo et al, (2015)<sup>16</sup> ele utilizou o laser (DMC, São Carlos, SP. Brasil) em um comprimento de onda de 690nm, spot de 0,028, potência de 100 mW, densidade de energia 140 J/cm<sup>2</sup>, energia por ponto 4J por ponto e o FS utilizado foi o AM em uma concentração de 0,01%, respeitando o tempo de pré-irradiação de 5 minutos, sua aplicação foi pontual e por contato, em um tempo de 40 segundos por ponto e associando a fotobiomodulação com 24h após. O tempo do laser utilizado por ponto, a concentração do AM e tempo de pré-irradiação vão de encontro com o estudo feitos por Mello (2016)<sup>12</sup>, que utilizou a mesma marca de aparelho. Já no relato de caso de Marotti et al, (2008)<sup>18</sup> foi alterado a utilização do tempo de 28 segundos por ponto, comprimento de onda de 660nm e energia de 2,7J, para o mesmo tipo de aparelho.

Mello (2016),<sup>12</sup> observou a eficácia da PDT em pacientes oncológicos e imunocompetentes e comparou com o uso do aciclovir. Dividiu a amostra em 3 grupos, nos dois primeiros, foi realizada a aplicação da PDT e no terceiro foi prescrito aciclovir creme 50mg/g, contou com a participação de 16 pacientes, dando preferência a localização do HSV em lábio inferior. Os pacientes foram acompanhados durante o tratamento nos intervalos de 24h, 48h, 72h e 7 dias da doença para avaliação da fase e observado tamanho, edema e sensibilidade dolorosa. Nos resultados mostraram que no grupo III a evolução para crosta foi mais demorada que no I e II, e também apresentou um maior edema no intervalo de 48h, mostrando eficácia da PDT principalmente para fase e tamanho das lesões.

Em todos os estudos a PDT mostrou sucesso na sua utilização, principalmente na mudança de fase e resolução da doença, que apresentou ser mais rápida do que com o uso apenas de pomadas tópicas e com sucesso na diminuição da frequência do vírus. Além de ser uma técnica que não traz dor e desconforto ao paciente e servir como coadjuvante para as terapias convencionais. Também se mostrou de fácil acessibilidade e aplicação para o Cirurgião-Dentista e grande utilidade e baixo custo.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A PDT é um tratamento que para o herpes simples do tipo 1 tem se mostrado efetivo, com resultados satisfatórios e seguros para o paciente, é um método não invasivo e de fácil aceitação do paciente, sendo uma alternativa para evitar a resistência do vírus as drogas em pacientes imunocompetentes. Porém, ainda existem

muitos protocolos divergentes na literatura quanto a dosimetria do aparelho de laser e as concentrações do fotossensibilizador, necessitando de mais estudos de casos para se chegar a um protocolo definitivo e padrão.

## REFERÊNCIAS

1. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *The lancet*. 2001 May 12;357(9267):1513-8.
2. Donnarumma G, De Gregorio V, Fusco A, Farina E, Baroni A, Esposito V, et al. Inhibition of HSV-1 replication by laser diode-irradiation: possible mechanism of action. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2010 Oct;23(4):1167-76.
3. Regezi J. *Patologia oral: correlações clinicopatológicas*. Elsevier Brasil; 2017 Jun 19.
4. World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus/>. Acesso em: 26 jun. 2018.
5. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *Journal of oral pathology & medicine*. 2008 Feb;37(2):107-21
6. Marotti J, Aranha AC, Eduardo CD, Ribeiro MS. Photodynamic therapy can be effective as a treatment for herpes simplex labialis. *Photomedicine and laser surgery*. 2009 Apr 1;27(2):357-63.
7. de Paula Eduardo C, Aranha AC, Simões A, Bello-Silva MS, Ramalho KM, Esteves-Oliveira M, et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. *Lasers in medical science*. 2014 Jul 1;29(4):1517-29.
8. Nunez S, Ribeiro MS, Segundo A. *Laser de baixa potência: princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia*. Elsevier Brasil; 2012 Jun 12.
9. de Carvalho RR, de Paula Eduardo F, Ramalho KM, Antunes JL, Bezinelli LM, de Magalhães MH, et al. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: an in vivo study. *Lasers in medical science*. 2010 May 1;25(3):397-402.
10. de Paula Eduardo C, Bezinelli LM, de Paula Eduardo F, da Graça Lopes RM, Ramalho KM, Bello-Silva MS, et al. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity laser therapy: a clinical protocol with 3-year follow-up. *Lasers in medical science*. 2011 Sep 1;27(5):1077-83.
11. Rkein AM, Ozog DM. Photodynamic therapy. *Dermatologic clinics*. 2014 Jul 1;32(3):415-25.

12. Mello FW. Eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e em pacientes imunocompetentes. Trabalho de conclusão – Universidade Federal Santa Catarina. Florianópolis. 2016.
13. Vazzoller RM, Fernandes RD, Sena RM, Senna AM. Tratamento do herpes simples por meio da laserterapia: relato de casos. Rev Cient ITPAC. 2016;9(1):1-1.
14. Couto RS, Azevedo LH, de Mendonça Petta T, Medeiros TL, de Freitas PM. Protocolo de terapia fotodinâmica e fotobiomodulação no tratamento de herpes simples labial-fase vesicular: relato de dois casos clínicos. Revista Digital APO. 2017;1(2):38-42.
15. Marinho SA. Efeito da terapia fotodinâmica (PDT) sobre culturas de *Candida sp.* e de células epiteliais: estudo in vitro.
16. Eduardo CD, Bello-Silva MS, Ramalho KM, Lee EM, Aranha AC. A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas. 2015 Sep;69(3):226-35.
17. Ramalho KM, Rocha RG, Correa-Aranha AC, de Barros Cunha SR, Simões A, Campos L, de Paula Eduardo C. Treatment of herpes simplex labialis in macule and vesicle phases with photodynamic therapy. Report of two cases. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2015 Jun 1;12(2):321-.
18. Marotti JU, Aranha AC, Eduardo CD, Ribeiro MS. Tratamento do herpes labial pela terapia fotodinâmica. Rev assoc paul cir dent. 2008;62(5):370-.
19. Rechenchoski DZ, Faccin-Galhardi LC, Linhares RE, Nozawa C. Herpesvirus: an underestimated virus. Folia microbiologica. 2016 Mar 1;62(2):151-6.
20. Van der Plas H, Hardie D. Herpes simplex virus I and II: a therapeutic approach. South African Family Practice. 2011 Nov 1;53(6):533-9.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A PDT é um tratamento que tem se mostrado efetivo, com resultados satisfatórios e seguros para o paciente, trazendo uma rápida resolução da doença, diminuindo a dor e o intervalo de recorrência, além de não ser invasiva e de fácil aplicação e aceitação do paciente, é uma alternativa para evitar a resistência do vírus as drogas. Porém, ainda existem muitos protocolos divergentes na literatura quanto a dosimetria do aparelho de laser e concentrações do fotossensibilizador, necessitando de mais estudos de casos para se chegar a um protocolo definitivo e padrão.

**ANEXO**

**NORMAS DA REVISTA**

**REVISTA CUBANA DE ESTOMATOLOGIA**

**ESTRUTURA GERAL DOS ARTIGOS**

**Primeira página, conterà:**

- Nome da instituição que patrocina o trabalho e à qual pertence o (s) autor (es).
- Título que não excederá 15 palavras. Em espanhol e inglês. Os artigos em português devem conter em todos os três idiomas. **Não coloque a palavra "Título"**
- Nomes completos e sobrenomes de todos os autores ordenados de acordo com sua participação e a contribuição de cada um na pesquisa e / ou elaboração do artigo. Exemplo: **Pedro González Pérez:** processamento estatístico realizado, **María Rodríguez Morales:** selecionou a amostra do estudo, **Alberto Pérez Gómez :** elaborou o instrumento de medição.
- Grau científico e a categoria mais importante de ensino ou pesquisa de cada autor, bem como seu endereço, e-mail e número de telefone.

**Segunda página, incluirá:**

- Resumo estruturado de não mais que 300 palavras em espanhol e inglês (artigos em português devem conter em todos os três idiomas), contendo os propósitos, procedimentos ou métodos utilizados, resultados e conclusões mais importantes,
- Palavras-chave: Devem ser concretos e representativos do conteúdo semântico do documento, tanto no conteúdo principal quanto no secundário. Eles devem conter pelo menos 3 palavras-chave ou frases. Recomenda-se usar o dicionário de sinônimos DeCs. (Descritores em Ciências da Saúde) <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>. Você também pode consultar o MeSH (Medical Subject Headings) para o idioma inglês. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

**REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS**

Até 6000 palavras serão aceitas, não incluindo referências bibliográficas e tabelas e figuras.

**Resumo estruturado:**

- Introdução motivadora (síntese).
- Objetivos
- Procedimentos utilizados para a coleta de informações.
- Resultados mais relevantes
- Conclusões ou considerações globais.

- Palavras chave. Eles devem ser concretos e representativos do conteúdo semântico do documento, tanto no conteúdo principal quanto no secundário. Eles devem conter pelo menos 3 palavras-chave ou frases. Recomenda-se usar o dicionário de sinônimos DeCs. (Descritores em Ciências da Saúde) <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm> Você também pode consultar o MeSH (Medical Subject Headings) para o idioma inglês. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>

#### **Introdução (inclui objetivos de trabalho):**

- Pode ser mais extenso do que em outros artigos.
- Explicação do problema em análise.
- Enfatize as questões ou a relevância da revisão.
- Objetivos do trabalho

#### **Métodos (coleta de informações):**

- Fontes de pesquisa.
- Critérios de pesquisa: esclarecer qualquer restrição estabelecida, por exemplo. Período revisado, idioma etc.
- Número de artigos consultados.
- Número de artigos selecionados
- Critérios de exclusão de inclusão para seleção de artigos.

#### **Observações para esta seção:**

- Avaliação da validade: para avaliar a validade dos estudos primários, deve-se analisar o desenho e a execução da pesquisa coletada nos artigos selecionados, para os quais podem ser atribuídos valores relativos aos dados, utilizando uma avaliação padronizada.
- Aspectos a ter em conta:  
Crédito científico da fonte dos artigos.  
-Reprodutibilidade e objetividade das avaliações.  
-Variabilidade dos seus resultados.  
- Correta combinação de resultados.  
-As críticas devem ser feitas com detalhes suficientes para que os leitores possam avaliar a qualidade metodológica dos estudos.

Análise e integração de informações (não coloque desenvolvimento, se legendas):

- Uma base sistemática deve ser estabelecida entre eles, o que permite apontar as congruências e (o), contradições da literatura (não mera relação de citações ou resumos,).
- Interpretação do (s) autor (es).
- Conclusões ou considerações finais. Coerência entre os objetivos, desenho do estudo e os resultados da análise. Colocado no final do artigo, na forma de um parágrafo, sem numeração ou marcadores.

## Referências bibliográficas 7 5% de atualização

### **Referências bibliográficas e forma de citação**

- Restringir o texto, com algarismos arábicos em exponencial sem parênteses.
- O estilo bibliográfico é o de Vancouver. Esses padrões estão disponíveis no seguinte URL: [http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/vancouver\\_2012.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/recursos/vancouver_2012.pdf)
- Considera-se atualizada quando publicações dos últimos 5 anos são publicadas para artigos em revistas científicas e 10 anos de livros. O% é especificado para cada tipo de item. ARTE , PC , REV , CB , CONF , VIA
- Eles serão numerados de acordo com a ordem de menção no texto e devem ser identificados por meio do árabe de forma exponencial no próprio texto.
- Serão incluídas citações de documentos publicados relevantes e atualizados. A menção de comunicações pessoais e documentos não publicados, como teses, devem ser evitados; eles serão mencionados apenas no texto entre parênteses, se necessário.
- As referências dos artigos aprovados para publicação serão incluídas indicando o título da revista e o esclarecimento em prelo entre parênteses ().
- Todos os autores do texto citado serão relacionados; Se você tem 7 ou mais autores, os 6 primeiros serão mencionados, seguidos de "et al." Os títulos dos periódicos serão abreviados pelo Index Medicus (Lista de periódicos indexados no Index Medicus).
- Nenhum elemento será destacado com letras maiúsculas ou sublinhadas.
- A ordenação dos elementos bibliográficos e o uso dos sinais de pontuação prescritos pelo estilo Vancouver serão observados.

Em seguida, eles são oferecidos **exemplos** de alguns dos principais casos:

#### **Revista**

Aronson SG, Kirby R W. Melhorar o conhecimento e a comunicação através de um objetivo de diretivas antecipadas de um exame clínico estruturado. J Palliat Med. 2002; 5 (6): 916-9.

#### **Livro**

Barrancos MJ, Rodríguez AJ. Operatoria Dental.3ra edition. Buenos Aires: Editorial Panamericana Médica; 1999

#### **Capítulo de livro**

Amaro Cano MC. Competências éticas de um gerente de excelência. Em: Carnota Lauzán O. Habilidades de gerenciamento de livros. Havana: Editorial Medical Sciences; 2001

#### **Publicação eletrônica**

Petersen PE. Fatores de risco socioambiental na perspectiva internacional da cárie dentária. Int Dent J [Online]. 2015 [Acesso: 1 de abril de 2015]; 5 (6): [6 páginas] Disponível em: [http://www.who.int/oral\\_health/publications/CDOE05-uger/en/index.html](http://www.who.int/oral_health/publications/CDOE05-uger/en/index.html).

### Publicação em CD

OPAS Pós-Graduação em Saúde Pública Novos desafios, novos caminhos [Em Sala de CD] .2004.ISBN. 950-710-084-9.

### Jornal

Do Osa José A. Ornamentos muito perigosos. Pirsin bucal. Granma 2007 9 de abril; seção ou p2.

### Abreviações e siglas

- Eles não serão usados no resumo ou no título.
- Eles irão preceder o seu nome completo na primeira vez em que aparecerem no texto.
- Os de uso internacional serão utilizados.
- Sistema Internacional de Unidades (SI). Todos os resultados de laboratório clínico serão relatados em unidades do SI ou permitidos por ele. Se você quiser adicionar as unidades tradicionais, elas serão escritas entre parênteses. Exemplo: glicemia: 5,55 mmol/L (100 mg/100 mL).

### SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

- Os artigos devem ser enviados em formato eletrônico (Microsoft Word 97-2003) para <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/index>. Primeiro, eles devem se registrar e depois entrar como autor para fazer upload do artigo e seguir as 5 etapas indicadas (veja as instruções no final)
- Uma vez que os artigos são enviados, eles se tornam parte do patrimônio da revista, embora os autores possam retirá-los quando o considerarem.
- Os autores mantêm o direito intelectual sobre o que eles escreveram.
- Os autores assumem a responsabilidade pela autenticidade dos trabalhos submetidos.
- Os autores conhecerão a decisão sobre a publicação através da plataforma da revista no site correspondente ao seu artigo e você poderá ver em que estado o mesmo se encontra, assim como poderá baixar o resultado de arbitragens e sugestões.
- Os autores podem se comunicar por outros assuntos para: [rce stomatologia@infomed.sld.cu](mailto:rce stomatologia@infomed.sld.cu) e [chapple@infomed.sld.cu](mailto:chapple@infomed.sld.cu)

### Como fazer upload de um artigo na plataforma online

1. Entre na plataforma online da revista com o endereço: <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est>
2. Você tem que se registrar, quando você digitar seu nome e senha (eles não precisam ser os que você usa para o seu email), clique em login e você iniciará seu perfil nesta plataforma, aí você tem que clicar no autor e ele inicia o START A **NOVO TRANSPORTE** e abaixo clique aqui para ir para o primeiro passo
3. Etapa 1 começar a enviar

4. Na seção você tem que clicar na caixa selecione uma seção e sair do artigo, então na lista de verificação, marque 6 itens e clique em **SALVAR E CONTINUAR**.
5. Você começa a Etapa 2 Introdução de metadados.
6. Ali coloca os dados do primeiro autor em todos os dados que possuem um asterisco \*
7. <span style = "família-fonte: Verdana, Arial, Helveti

### **Lista de verificação para a preparação de remessas**

Como parte do processo de envio, os autores devem verificar se o envio está de acordo com todos os elementos mostrados abaixo. Os autores que não cumprirem estas diretrizes serão devolvidos aos autores.

1. A submissão não foi previamente publicada nem foi submetida para consideração por qualquer outro periódico (ou uma explicação foi fornecida nos Comentários ao editor)
2. O manuscrito está no formato Open Office, Microsoft Word ou RTF
3. O documento tem o número de palavras (ou menos) listadas de acordo com a seção nas Instruções aos autores.
4. Todos os autores são declarados com seus nomes completos e afiliações institucionais
5. Os dados do autor do contato foram fornecidos (nome e sobrenome, endereço da instituição e email)
6. O título é consistente com o conteúdo do documento e não excede 15 palavras
7. O resumo é preparado de acordo com as orientações fornecidas nas Instruções aos autores
8. No texto itálico são usados em vez de sublinhar (exceto em URLs) e todas as ilustrações, figuras e tabelas são colocadas nos lugares apropriados no texto, em vez de no final.
9. As figuras e tabelas declararam as fontes originais e se forem obtidas de fontes secundárias, as permissões obtidas para seu uso são declaradas e fornecidas.
10. As figuras estão no formato .jpg e têm uma dimensão não superior a 580 pixels
11. Os gráficos e tabelas são apresentados no formato "EDITABLE" (correções estilísticas são permitidas pelos editores)
12. O texto está em conformidade com as regulamentações bibliográficas ao estilo Vancouver, declaradas nas instruções aos autores.
13. As URLs das referências bibliográficas funcionam perfeitamente e levam diretamente à localização exata do material citado
14. Todos os autores estão cientes de sua responsabilidade e assumem-na como tal por meio de uma carta que será enviada na etapa 4 do processo de submissão.
15. O documento declara os potenciais CONFLITOS DE INTERESSE (econômicos, trabalhistas, étnicos)
16. A pesquisa submetida deve cumprir todas as declarações éticas para os tipos de estudos, seja em humanos ou animais. (Declaração de Helsinque).