

Trabalho de Conclusão de Curso

EFICÁCIA DO USO DE TERAPIA FOTODINÂMICA PARA LESÕES DE HERPES SIMPLES RECORRENTE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS E EM PACIENTES IMUNOCOMPETENTES

Fernanda Weber Mello



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Fernanda Weber Mello

**EFICÁCIA DO USO DE TERAPIA FOTODINÂMICA PARA LESÕES
DE HERPES SIMPLES EM PACIENTES ONCOLÓGICOS
RECORRENTE E EM PACIENTES IMUNOCOMPETENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado Universidade Federal de
Santa Catarina como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Odontologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Etiene de
Andrade Munhoz

Florianópolis,

2016

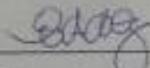
Fernanda Weber Mello

**EFICÁCIA DO USO DE TERAPIA FOTODINÂMICA PARA LESÕES
DE HERPES SIMPLES EM PACIENTES ONCOLÓGICOS E EM
PACIENTES IMUNOCOMPETENTES**

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para a obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

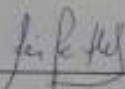
Florianópolis, 08 de novembro de 2016.

Banca Examinadora:



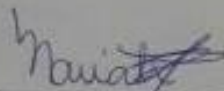
Profª Drª Etiene de Andrade Munhoz

Orientadora



Profª Drª Inês Beatriz Rath

Membro



Maria Luz Lisboa

Membro

Dedico esse trabalho aos meus pais Sérgio e Sônia pelo incentivo e apoio durante essa jornada.

Ao meu irmão Raphael pela parceria sempre que precisei.

Ao meu noivo Helison pelo amor e carinho durante a realização desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais **Sônia e Sérgio** por não medirem esforços para que a minha formação acadêmica fosse da maior qualidade possível. Obrigada pelo apoio e amor incondicional, mas também por sonharem e idealizarem a vida junto comigo. Agradeço também por me ensinarem a ser forte, acreditar nos objetivos e vencer honestamente. Obrigada pelo suporte e todos os sacrifícios que vocês fizeram para que meu irmão e eu pudéssemos ter um futuro melhor.

Ao meu irmão **Raphael**, por me ajudar sempre que precisei e sem hesitar. Agradeço pelas caronas, conversas e risadas.

Ao meu noivo **Helison**, pelo amor e carinho durante esse tempo que passamos juntos. Pela compreensão, pelos finais de semana sacrificados em função desse trabalho. Obrigada pelos conselhos, por planejar os próximos passos e sempre pensar no nosso futuro como uma prioridade.

Às minhas orientadoras **Etiene e Alessandra**, que tiveram papel fundamental na minha formação acadêmica, que além de me passarem muitos conhecimentos científicos, são exemplos de profissionais dedicadas e responsáveis, duas características que levarei comigo para a minha vida profissional. Obrigada por permitirem que eu fizesse parte dessa caminhada, foi muito gratificante poder realizar essa pesquisa ao lado de vocês.

À **Mariah** pelas horas empenhadas nessa pesquisa e pela paciência em me auxiliar na ausência das minhas orientadoras.

Ao meu amigo **Mateus Cardoso Pereira** pelos momentos de descontração, pelos quilômetros rodados e pelos cafés.

Aos meus amigos **Gilberto de Souza Melo** e **Marília Gorni Fuller** pela paciência e pelos conselhos.

Agradeço aos meus colegas e amigos de curso, por todo o apoio, risadas e carinho durante essa caminhada, vocês fizeram a diferença.

“Existe uma coisa que uma longa existência me ensinou: toda a nossa ciência, comparada à realidade, é primitiva e inocente; e, portanto, é o que temos de mais valioso.”

(Albert Einstein)

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi analisar a eficácia da terapia fotodinâmica (PDT) em lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes. A amostra de conveniência foi obtida e os pacientes divididos em três grupos (I, II e III). Para técnica nos dois primeiros grupos, o gel de azul de metileno 0,01% foi aplicado por 5 minutos como fotossensibilizador, com posterior ativação do LASER vermelho de baixa potência, no comprimento de onda de 660 nm, diâmetro da fibra 600µm, spot 0,028 cm², dose de irradiação de 4 J/cm², potência de 100 mW, e tempo de aplicação de 40s por ponto (LASER Therapy XT, DMC, São Carlos – SP) equidistantes 1cm entre si, por toda a área da lesão. No terceiro grupo descrito, pacientes imunocompetentes receberam prescrição de Aciclovir creme 50mg/g. Dados sobre fase, tamanho, edema da lesão e sensibilidade dolorosa foram coletados no início do tratamento (T0), após 24 horas (T1), 48 horas (T2), 72 horas (T3) e 7 dias (T4). Os dados foram tabulados e analisados pelo teste Kruskal Wallis e o intervalo de confiança foi ajustado para 95%. A amostra de pacientes imunocompetentes era 86% do sexo feminino, 93% leucodermas, com média de idade de 30 anos. Nenhum, hábito deletério foi relatado pelos participantes nesse grupo. O grupo I (n=2) foi constituído por pacientes do sexo masculino, leucodermas com média de idade de 52 anos, sendo um paciente ex-tabagista. A evolução da lesão herpética para a fase de crosta no grupo III (n=3) foi mais demorada comparada aos grupos II (n=11) e I; o tamanho das lesões do grupo II em T4 também foi menor do que em T0, T1 e T2. O grupo III apresentou maior edema quando comparado ao grupo II em T2. Lesões intra-orais apresentaram valores de maior sensibilidade dolorosa do que as lesões extra-orais. Conclui-se que a terapia fotodinâmica é um método eficaz no tratamento de lesões por herpes simples na região oral e perioral em pacientes imunocompetentes, especialmente quando analisados os critérios 'fase' e 'tamanho das lesões'. A análise da técnica em pacientes oncológicos não pode ser concluída devido ao pequeno número amostral.

Palavras-chave: fotoquimioterapia, herpes simples, herpes simples recorrente, oncologia, terapia com luz de baixa intensidade, Aciclovir.

ABSTRACT

The aim of the present study was to evaluate the effectiveness of the photodynamic therapy (PDT) as treatment of herpes simplex lesions in oncologic and healthy patients. The sample was a convenience sample and the patients were divided in three groups (I, II e III). In the first two groups, the PDT technique was fulfilled with methylene blue 0,01% gel for 5 minutes followed by 660 nm low level red LASER, fiber's diameter 600 µm, spot 0,028 cm², irradiation's dosage 4 J/cm², potency of 100 mW, time of application of 40 seconds by point (LASER Therapy XT, DMC, São Carlos – SP) in all the lesion area. Moreover, in the third group, healthy patients received Acyclovir cream 50mg/g prescription. Lesion stadium, size, swelling, and pain degree were obtained at the beginning of the treatment (T0), after 24 hours (T1), 48 hours (T2), 72 hours (T3) and 7 days (T4). Data was tabulated and analyzed by Kruskal Wallis test with confidence interval of 95%. The sample of healthy patients was 86% composed by females, 93% Caucasians, with mean age of 30 years, without chronic smoking and drinking habits. The group I, was composed by male patients, Caucasian, with mean age of 52 years, without chronic drinking habits, but one patient was an ex-smoker. The evolution for the crust phase in the III group was slower than in groups I and II; the size of the lesions in the group II in T4 were smaller than in T0, T1 and T2. In the group III, the swelling in T2 was superior than in the group II and, nevertheless, intraoral lesions were more painful than the extra oral ones. This study demonstrated that the PDT is an effective method in the treatment of oral and perioral herpes simplex lesions in healthy patients, especially when analyzed the phase and size of the lesion. However, in oncologic patients this analysis was not possible due to the smaller number of the sample.

Keywords: photodynamic therapy, herpes simplex, recurrent herpes simplex, oncology, low-level LASER therapy, Acyclovir.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Sequência clínica de aplicação de PDT.....	21
Figura 2 - Caso clínico Grupo I.....	28
Figura 3 - Caso clínico Grupo II.....	29
Figura 4 - Caso clínico Grupo III.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Método de classificação dos parâmetros clínicos das lesões herpéticas.....	20
Tabela 2 – Características dos pacientes da amostra.....	23
Tabela 3 – Fase clínica das lesões.....	24
Tabela 4 – Tamanho das lesões.....	25
Tabela 5 – Edema das lesões.....	26
Tabela 6 - Dor dos pacientes com lesão de herpes.....	27
Tabela 7 – Comparação das médias de sensibilidade dolorosa entre lesões intra e extra-orais.....	28

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

HSV-2 - Herpes Simples Vírus Tipo 2

HSLR - Herpes Simples Labial Recorrente

HSR - Herpes Simples Recorrente

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

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

HU – Hospital Universitário

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

LISTA DE SÍMBOLOS

% - porcentagem

α – nível de significância estatística

p – significância estatística

nm - nanômetros

μm - micrometros

cm^2 - centímetros quadrados

J – Joules

mW – micro Watt

s – segundos

mg - miligramas

g - gramas

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO GERAL.....	14
2.	OBJETIVOS.....	15
2.1.	Objetivo Geral.....	15
2.2.	Objetivos Específicos.....	15
3.	ARTIGO.....	16
	Introdução.....	19
	Material e Métodos.....	20
	Resultados.....	23
	Discussão.....	31
	Conclusões.....	35
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
	ANEXO A – Parecer consubstanciado do CEP.....	39
	APÊNDICE A – TCLE Grupo I.....	43
	APÊNDICE B – TCLE Grupo II.....	47
	APÊNDICE C – TCLE Grupo III.....	51
	APÊNDICE D – Ficha clínica grupo I.....	55
	APÊNDICE E – Ficha clínica pacientes imunocompetentes.....	58

1. INTRODUÇÃO GERAL

A presença de lesões herpéticas recorrentes é relativamente comum dentre os indivíduos pertencentes a diferentes populações. A soropositividade para herpes simples vírus tipo 1 (HSV-1) na população brasileira apresenta grande magnitude (67,2%), sendo o tipo 2 menos frequente (11,3%), além disso, há diferença significativa na prevalência desses tipos virais nas diversas regiões brasileiras. (CLEMENS e FARHAT, 2010),

O aparecimento das lesões normalmente está associado a uma imunossupressão momentânea causada, por exemplo, por fatores emocionais ou mudanças ambientais, ou a uma imunossupressão mais prolongada, como em pacientes oncológicos (FATAHZADEH e SCHWARTZ, 2007; EDUARDO *et al.*, 2012). Essas lesões causam transtornos, como sensação dolorosa e problemas estéticos, entretanto, quando se fala de pacientes oncológicos as complicações podem ser muito mais graves, havendo risco de superinfecções, aumento da morbidade e mortalidade (EPSTEIN *et al.*, 1996; BUSTAMANTE e WADE, 1991).

A medicação Aciclovir é amplamente utilizada para tratamento de lesões de herpes simples, seja seu uso tópico ou sistêmico, haja vista que tem comprovado efeito antiviral. Em pacientes oncológicos, a droga é utilizada de maneira profilática, com prescrição sistêmica, pois nesses indivíduos, devido à imunossupressão prolongada, essas lesões aparecem mais frequentemente e de maneira mais exacerbada. (ELAD *et al.*, 2010; THERIAULT E COHEN, 1997; SAUNDERS, 2013).

Neste contexto, surgem terapias auxiliares no tratamento de lesões de HSV, como a terapia fotodinâmica (PDT) por meio de LASER de baixa potência surge como método auxiliar no tratamento de lesões de herpes simples, haja vista que, seu efeito antimicrobiano possibilita a aceleração do reparo e, conseqüentemente, diminuição da possibilidade de complicações decorrentes dessas lesões (EDUARDO *et al.*, 2012).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Analisar a eficácia da terapia fotodinâmica como um método de tratamento para lesões de herpes simples recorrente.

2.2. Objetivos específicos

- Analisar a diferença de manifestações clínicas de lesões de herpes simples em pacientes imunocompetentes e pacientes oncológicos
- Analisar a eficácia da terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples entre pacientes oncológicos e imunocompetentes.
- Comparar a eficácia da terapia fotodinâmica com a eficácia do medicamento Aciclovir tópico.

3. ARTIGO

Eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e em pacientes imunocompetentes

Artigo a ser submetido à revista: Supportive Care in Cancer.

Título: Eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples recorrente em pacientes oncológicos e em pacientes imunocompetentes.

Mello¹ FW; Lisboa² ML; Camargo³ AR; Munhoz³ EA

¹Acadêmica do Curso de Graduação em Odontologia, Departamento de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-370, Florianópolis – SC, Brasil.

²Mestranda em Diagnóstico Bucal, Departamento de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-370, Florianópolis – SC, Brasil.

³Professora Adjunta, Departamento de Odontologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-370, Florianópolis – SC, Brasil.

Resumo

O objetivo desse trabalho foi analisar a eficácia da terapia fotodinâmica (PDT) em lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes. A amostra de conveniência foi obtida e os pacientes divididos em três grupos (I, II e III). Para técnica nos dois primeiros grupos, o gel de azul de metileno 0,01% foi aplicado por 5 minutos como fotossensibilizador, com posterior ativação do LASER vermelho de baixa potência, no comprimento de onda de 660 nm, diâmetro da fibra 600µm, spot 0,028 cm², dose de irradiação de 4 J/cm², potência de 100 mW, e tempo de aplicação de 40s por ponto (LASER Therapy XT, DMC, São Carlos – SP) equidistantes 1cm entre si, por toda a área da lesão. No terceiro grupo descrito, pacientes imunocompetentes receberam prescrição de Aciclovir creme 50mg/g. Dados sobre fase, tamanho, edema da lesão e sensibilidade dolorosa foram coletados no início do tratamento (T0), após 24 horas (T1), 48 horas (T2), 72 horas (T3) e 7 dias (T4). Os dados foram tabulados e analisados pelo teste Kruskal Wallis e o intervalo de confiança foi ajustado para 95%. A amostra de pacientes imunocompetentes era 86% do sexo feminino, 93% leucodermas, com média de idade de 30 anos. Nenhum, hábito deletério foi relatado pelos participantes nesse grupo. O grupo I foi constituído por pacientes do sexo masculino, leucodermas com média de idade de 52 anos, sendo um paciente ex-tabagista. A evolução da lesão herpética para a fase de crosta no grupo III foi mais demorada comparada aos grupos II e I; o tamanho das lesões do grupo II em T4 também foi menor do que em T0, T1 e T2. O grupo III apresentou maior edema quando comparado ao grupo II em T2. Lesões intra-orais apresentaram valores de maior sensibilidade dolorosa do que as lesões extra-orais. Conclui-se que a terapia fotodinâmica é um método eficaz no tratamento de lesões por herpes simples na região oral e perioral em pacientes imunocompetentes, especialmente quando analisados os critérios 'fase' e 'tamanho das lesões'. A análise da técnica em pacientes oncológicos não pode ser concluída devido ao pequeno número amostral.

Palavras-chave: fotoquimioterapia, herpes simples, herpes simples recorrente, oncologia, terapia com luz de baixa intensidade, Aciclovir.

Introdução

O herpes simples vírus 1 (HSV-1) é um Ácido Desoxirribonucleico (DNA) vírus que, após a infecção primária, estabelece uma relação vitalícia com o hospedeiro, através da infecção de neurônios sensoriais no gânglio trigeminal (NEVILLE *et al.*, 2004). Esse vírus permanece em estado de latência até que o hospedeiro passe por alguma experiência de imunossupressão, como estresse ou exposição prolongada ao sol, estimule a sua replicação e, dessa maneira, ocorra a recorrência das lesões herpéticas. (FATAHZADEH e SCHWARTZ, 2007)

Pacientes imunocomprometidos, tais como oncológicos, tendem a estar mais sujeitos ao aparecimento do HSV-1, haja vista que é uma infecção oportunista, ou seja, tende a manifestar-se com a queda da imunidade. Além de serem mais frequentes, as lesões de herpes simples em pacientes oncológicos tendem a ser mais exacerbadas, com maior tamanho e podem ter consequência sistêmicas (LOPES, NOGUEIRA e LOPES, 2012). Cerca de metade das ulcerações orais em pacientes oncológicos parecem ser compatíveis com infecções por HSV-1, entretanto, pacientes oncológicos sem úlceras orais apresentam aproximadamente 34% de prevalência de lesões por HSV (ELAD *et al.*, 2010).

Quando se trata de infecções por HSV-1, os tratamentos disponíveis são sintomáticos, não havendo cura conhecida para a infecção. O padrão ouro utilizado como terapia para as lesões por herpes simples é o Aciclovir, que é amplamente utilizado de forma tópica ou sistêmica (FATAHZADEH e SCHWARTZ, 2007). Em pacientes oncológicos o uso profilático de medicação sistêmica tem como finalidade prevenir a reativação viral, controlando assim a morbidade e mortalidade nesses pacientes (EPSTEIN *et al.*, 1996; KAWAMURA *et al.*, 2015).

A terapia fotodinâmica (PDT) foi descrita pela primeira vez para tratamento de lesões de HSR por Felber *et al.*, 1973, essa técnica se baseia na aplicação de um fotossensibilizador e luz em tecidos oxigenados (MAROTTI *et al.*, 2009). O objetivo da PDT é produzir espécies de oxigênio altamente reativas que danificarão membrana celular, DNA e mitocôndrias, culminando na morte do agente infectante ou da célula infectada (BOCKSTAHLER *et al.*, 1969; EDUARDO *et al.*, 2014; KHARKWAL *et al.*, 2011; WAINWRIGHT, 2003).

O PDT se mostrou efetivo no tratamento de culturas celulares infectadas por HSV (ZVEREV *et al.*, 2016). Também foi efetivo para o tratamento de lesões de herpes

simples labial recorrente (HSLR) em pacientes imunocompetentes, não obteve efeitos adversos e, quando foi associado com terapia com LASER (acrônimo em inglês para: *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) de baixa potência vermelho, na fase de vesículas (drenadas antes da aplicação do LASER), demonstrou uma melhora no processo de reparo (MAROTTI *et al.*, 2009). Essa terapia também obteve resultados positivos em pacientes com lesões de HSLR em diferentes fases clínicas (mácula e vesícula) (RAMALHO *et al.*, 2015). Além disso, o tratamento de lesões herpéticas em pacientes submetidos à quimioterapia mostrou-se eficaz em dois casos clínicos (ROCHA, MELO FILHO E SIMÕES, 2016).

A literatura é escassa com relação ao uso da técnica de PDT no tratamento de lesões herpéticas em pacientes imunocompetentes e oncológicos. Dessa maneira o objetivo desse trabalho foi analisar a eficácia da terapia fotodinâmica como um método de tratamento para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes.

Material e métodos

Desenho do estudo

O presente estudo é um ensaio clínico controlado que foi realizado no Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC sob o parecer número 1.231.409 (CAAE: 48801115.5.0000.0121) (Anexo A).

A amostra foi obtida pelo método de conveniência, no período de setembro de 2015 a setembro de 2016, e foi dividida em 3 grupos: pacientes oncológicos internados na clínica médica 2 do HU/UFSC que desenvolveram lesões de herpes e foram tratados com PDT e Aciclovir profilático sistêmico (Grupo I); pacientes imunocompetentes que apresentaram lesões herpéticas e receberam PDT (II) ou que receberam Aciclovir tópico (Grupo III – grupo controle). Foram excluídos da amostra pacientes menores de 18 anos, pacientes não-oncológicos com alguma patologia que leve a estados de imunossupressão prolongado, ou que realizaram alguma terapia imunossupressora, pacientes que apresentavam sinais de infecção por herpes zoster, infecção herpética primária ou que receberam algum tipo de

medicação antiviral (exceto para o grupo I) para as lesões até o momento da seleção. Todos os pacientes assinaram um Termo de Comprometimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexos B, C e D).

Todos os pacientes passaram por uma anamnese inicial onde foram registrados dados gerais de idade, sexo, estado civil, cor da pele, endereço, hábitos de tabagismo e etilismo, comorbidades e medicamentos em uso. Para os pacientes oncológicos ainda foram registrados dados sobre a doença de base, protocolo de quimioterapia e tempo de internação. Com relação a infecção herpética, foram coletados dados de tempo de infecção, frequência de recorrência, duração aproximada dos episódios, localização preferência das lesões e terapias utilizadas anteriormente.

Os pacientes foram submetidos exame físico e após o diagnóstico das lesões de herpes simples recorrentes,, foi realizada a aplicação da PDT (I e II) ou prescrição de Aciclovir (Grupo III). Dados fase da lesão, tamanho e edema foram medidos através de Scores, de acordo com a Tabela 1. Além disso, a sensibilidade dolorosa foi informada pelo paciente com o auxílio de uma escala de estimativa numérica (adaptado de Sousa e Silva, 2005) com valores de 0-10, onde o valor 0 seria a ausência de dor e 10 a pior dor já sentida.

Quadro 1 – Método de classificação dos parâmetros clínicos das lesões herpéticas.

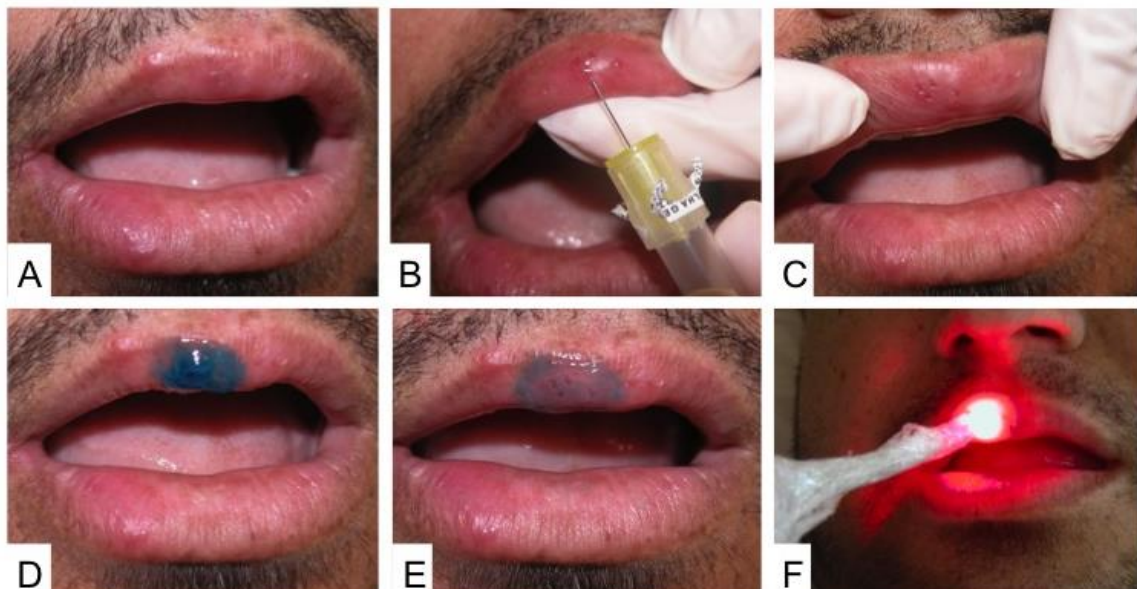
Fase da lesão	
Score 0	Fase prodrômica
Score 1	Mácula (eritema)
Score 2	Pápula (elevações em pele, sem acúmulo de fluídos)
Score 3	Vesículas (bolhas, com acúmulo de fluído em seu interior)
Score 4	Crosta
Score 5	Cura (pele normal).
Tamanho da lesão	
Score 0	Ausência de lesão
Score 1	Lesão pequena (com tamanho entre 0,1 e 2 mm)
Score 2	Lesão média (com tamanho entre 2,1 e 4,9 mm)
Score 3	Lesão extensa (com tamanho maior que 5 mm)
Edema	
Score 0	Ausência de edema
Score 1	Edema discreto
Score 2	Edema moderado

Score 3	Edema extenso (cobrindo uma área maior que 1 cm ²)
---------	--

Fonte: adaptado de De Carvalho et al. (2010)

A aplicação do PDT, para os pacientes dos grupos I e II, foi realizada até a formação de crosta ou cura da lesão, sendo que as lesões que estavam em fase de vesículas foram rompidas, previamente a execução da técnica, com a porção não biselada da agulha de anestesia. Visando somente romper a vesícula e não perfurar o tecido, o que poderia inocular o vírus no mesmo. O procedimento foi feito por 03 pesquisadores calibrados, aplicando-se corante azul de metileno 0,01% em gel com um cotonete, o qual foi removido após 5 minutos. Após a remoção do corante foi aplicado LASER vermelho 660 nm de baixa potência (LASER Therapy XT, DMC, São Carlos - SP), aplicação pontual, equidistantes em 1 cm, de forma a abranger toda a extensão da lesão. Os parâmetros do LASER utilizados foram: comprimento de onda de 660nm, diâmetro da fibra 600µm, *spot* 0,028 cm², dose de irradiação de 4 J/cm², potência de 100 mW, tempo de aplicação de 40s por ponto (adaptado de Marroti et al. (2009) e Marotti et al. 2010) (Figura 01).

Figura 01- Sequência clínica de aplicação de PDT



Em A observa-se apresentação clínica inicial com lesão de vesículas em lábio superior, B rompimento das vesículas com agulha, C aspecto clínico após perfuração da vesícula, drenagem e secagem do exsudato, D aplicação do gel de azul de metileno 0,01% por 5 minutos, E aspecto após aplicação do gel e F aplicação do LASER de baixa intensidade.

Fonte: o presente estudo.

Os pacientes do grupo III, que receberam tratamento com Aciclovir tópico, foi realizada a prescrição de Aciclovir creme 50mg/g para lesões a partir da fase prodrômica, que deveria ser aplicado no local da lesão 6 vezes ao dia com intervalos de 4 horas, até a involução e cura da mesma.

Foram realizadas 5 consultas no intervalo de 7 dias: primeira intervenção (T0), 24 (T1), 48 (T2), 72 horas (T3) e 7 dias (T4) após a primeira consulta com dados de fase da lesão, tamanho, edema e sensibilidade dolorosa registrados em todas elas. Os dados foram anotados em fichas clínicas confeccionadas para o estudo (Anexos E e F).

Análise estatística

Foi confeccionada uma tabela com os dados relativos aos pacientes e tabelas de contingência com os scores observados para que as mesmas fossem comparadas por meio de análise estatística, que foi realizada com o programa SPSS v.22.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

Os dados foram analisados por meio do teste Kruskal Wallis, o intervalo de confiança foi ajustado para 95%.

RESULTADOS

De um total de 22 pacientes avaliados de setembro de 2015 a setembro de 2016, 16 indivíduos foram incluídos na amostra, 02 do Grupo I (Figura 2), 11 do Grupo II (Figura 3) e 03 do Grupo III (Figura 4). Dos 16 participantes, 12 eram do sexo feminino (75%) e 04 do sexo masculino (25%). A faixa etária dos indivíduos foi de 18 a 57 anos (média de idade = 33,37 anos). A maioria dos pacientes era leucoderma (93,75%). Em relação aos hábitos 02 pacientes se declararam fumantes (12,5%) e 14 não fumantes (87,5%). 15 pacientes não utilizavam bebida alcoólica (93,75%). A localização preferencial das lesões foi a região de lábio inferior, com 08 casos (50%), seguida de palato duro (03 casos – 18,75%) e lábio superior (03 casos – 18,75%). Os dados gerais dos pacientes podem ser observados na Tabela 2.

Com relação às comorbidades, 02 pacientes apresentavam diabetes mellitus (12,5%), 02 hipotireoidismo (12,5%), 01 infarto agudo do miocárdio prévio (6,25%), 01 hipercolesterolemia (6,25%) e 01 pessoa havia realizado uma cirurgia bariátrica

há 3 meses. Quanto ao uso de medicamentos para os pacientes do grupo II e III, o medicamento mais utilizado foi o anticoncepcional (37,5%), enquanto 02 (11,1%) pacientes faziam uso de levotiroxina sódica, outras drogas citadas foram pitavastatina cálcica, espirolactona e dimeticona.

Para os pacientes oncológicos, a doença de base foram leucemia eritroide aguda e leucemia linfóide aguda. Apenas 01 dos pacientes estava em regime quimioterápico com associação de citarabina e daunoblastina, e 01 dos pacientes apresentava neutropenia febril. Já o tempo de internação, variou de 02 a 03 dias.

O tempo de infecção herpética foi relatado pelos pacientes, média de 18 anos, sendo que em 04 (25%) pacientes (02 do grupo I e 02 do grupo II) não se recordavam da primeira manifestação. Os pacientes relataram que as infecções duravam de 05 a 15 dias (média de 9,3 dias), com intervalo de recorrência variando de 04 vezes ao ano até anos sem manifestação. Metade dos pacientes relatou terapia prévia com Aciclovir (07 na forma tópica e 01 de forma sistêmica).

Tabela 2 – Características dos pacientes da amostra

		Grupo I		Grupo II		Grupo III		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Média de idade		52	-	30,9	-	30	-	33,37	-
Sexo	<i>Masculino</i>	2	100	1	9,1	1	33,3	4	25
	<i>Feminino</i>	0	-	10	90,9	2	66,6	12	75
Etinia	<i>Leucoderma</i>	2	100	10	90,9	3	100	15	93,7
	<i>Melanoderma</i>	0	-	1	9,1	0	-	1	6,3
Tabagismo	<i>Sim</i>	1	50	1	9,1	0	-	2	12,5
	<i>Não</i>	1	50	10	90,9	3	100	14	87,5
Etilismo	<i>Sim</i>	0	-	1	9,1	0	-	1	6,3
	<i>Não</i>	2	100	10	90,9	3	100	15	93,7
Localização	<i>Intra-oral</i>	1	50	3	27,3	0	-	4	25
	<i>Extra-oral</i>	1	50	8	72,7	3	100	12	75

Fonte: o presente estudo.

Os resultados referentes aos dados da fase clínica das lesões estão dispostos na tabela 3, onde percebe-se que a maioria das lesões em T0 estavam em fase de vesícula e evoluíram para crosta ou cura em T4. No grupo III a evolução para a fase de crosta foi mais demorada do que nos grupos I e II, nos quais houve a aplicação da PDT. A diferença entre os grupos II e III foi estatisticamente significativa em T0 ($p=0,01$), no grupo II houve diferença entre T0 e os demais tempos (T1 – $p=0,01$, T2 – $p=0,0005$, T3 – $p=0,0005$ e T4- $p<0,0001$), e no grupo III entre T0 e T3 e T4 ($p=0,02$).

Tabela 3 – Fase clínica das lesões de acordo com a distribuição da amostra e os tempos de observação.

	Grupo I			Grupo II ^A			Grupo III ^A			Total					
	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%				
T0	0	0	-	T0^{a,b,c,d}	0	0	-	T0^{c,d}	0	0	-	T0^A	0	0	-
	1	0	-		1	0	-		1	0	-		1	0	-
	2	0	-		2	0	-		2	2	66,6		2	2	12,5
	3	1	50		3	9	81,8		3	1	33,3		3	11	68,7
	4	1	50		4	2	18,2		4	0	-		4	3	18,7
	5	0	-		5	0	-		5	0	-		5	0	-
T1	0	0	-	T1^a	0	0	-	T1	0	0	-	T1	0	0	-
	1	0	-		1	0	-		1	0	-		1	0	-
	2	0	-		2	0	-		2	0	-		2	0	-
	3	0	-		3	1	9,1		3	2	66,6		3	3	18,7
	4	2	100		4	10	90,9		4	1	33,3		4	13	81,3
	5	0	-		5	0	-		5	0	-		5	0	-
T2	0	0	-	T2^b	0	0	-	T2	0	0	-	T2	0	0	-
	1	0	-		1	0	-		1	0	-		1	0	-
	2	0	-		2	0	-		2	0	-		2	0	-
	3	0	-		3	0	-		3	1	33,3		3	1	6,3
	4	2	100		4	11	100		4	2	66,6		4	15	93,7
	5	0	-		5	0	-		5	0	-		5	0	-
T3	0	0	-	T3^c	0	0	-	T3^c	0	0	-	T3	0	0	-
	1	0	-		1	0	-		1	0	-		1	0	-
	2	0	-		2	0	-		2	0	-		2	0	-
	3	0	-		3	0	-		3	0	-		3	0	-
	4	2	100		4	11	100		4	3	100		4	16	100
	5	0	-		5	0	-		5	0	-		5	0	-
T4	0	0	-	T4^d	0	0	-	T4^d	0	0	-	T4	0	0	-
	1	0	-		1	0	-		1	0	-		1	0	-
	2	0	-		2	0	-		2	0	-		2	0	-
	3	0	-		3	0	-		3	0	-		3	0	-
	4	1	50		4	8	72,7		4	3	100		4	12	75
	5	1	50		5	3	27,3		5	0	-		5	4	25

^A= Diferença estatisticamente significativa entre Grupo II e Grupo III em T0.

^a= Diferença estatisticamente significativa entre T0 e T1, ^b= Diferença estatisticamente significativa entre T0 e T2, ^c= Diferença estatisticamente significativa entre T0 e T3 e ^d=diferença estatisticamente significativa entre T0 e T4.

Fonte: o presente estudo.

Os dados relacionados ao tamanho das lesões podem ser observados na tabela 4, onde percebe-se que as lesões tendem a diminuir de tamanho nos 3 grupos de estudo, contudo apenas no grupo II a diferença de tamanho entre T0 e T4, entre T1 e T4, e entre T2 e T4 foi estatisticamente significativa ($p=0,0005$, $p=0,02$ e $p=0,03$, respectivamente). Quando comparado o tamanho das lesões entre os 3 grupos o resultado não foi estatisticamente significativo em todos os tempos do estudo ($p>0,05$).

Tabela 4 – Tamanho das lesões de acordo com a distribuição da amostra e os tempos de observação.

	Grupo I				Grupo II				Grupo III				Total		
	n	%			n	%			n	%			n	%	
T0	0	0	-	T0^a	0	0	-	T0	0	0	-	T0	0	0	-
	1	0	-		1	1	9,2		1	1	33,3		1	2	12,5
	2	0	-		2	5	45,4		2	1	33,3		2	6	37,5
	3	2	100		3	5	45,4		3	1	33,3		3	8	50
T1	0	0	-	T1^b	0	0	-	T1	0	0	-	T1	0	0	-
	1	0	-		1	4	36,4		1	0	-		1	5	31,3
	2	0	-		2	2	18,2		2	2	66,6		2	3	18,7
	3	2	100		3	5	45,4		3	1	33,3		3	8	50
T2	0	0	0	T2^c	0	0	-	T2	0	0	-	T2	0	0	-
	1	0	0		1	3	27,2		1	1	33,3		1	4	25
	2	1	50		2	5	45,4		2	1	33,3		2	7	43,7
	3	1	50		3	3	27,2		3	1	33,3		3	5	31,3
T3	0	0	-	T3	0	0	-	T3	0	0	-	T3	0	0	-
	1	1	50		1	5	45,4		1	1	33,3		1	7	43,7
	2	0	-		2	3	27,2		2	2	66,6		2	5	31,3
	3	1	50		3	3	27,2		3	0	-		3	4	25
T4	0	2	100	T4^{abc}	0	2	18,2	T4	0	0	-	T4	0	4	25
	1	0	-		1	7	63,6		1	3	100		1	10	62,5
	2	0	-		2	2	18,2		2	0	-		2	2	12,5
	3	0	-		3	0	-		3	0	-		3	0	-

^a= Diferença estatisticamente significativa entre T0 e T4, ^b= Diferença estatisticamente significativa entre T1 e T4 e ^c= Diferença estatisticamente significativa entre T2 e T4.

Fonte: o presente estudo.

Os resultados do edema das lesões são dispostos na tabela 5, onde nota-se que o edema tende a diminuir em T1, T2, T3 e T4 nos grupos I e II, onde houve a aplicação da PDT. Entretanto, quando se avalia o grupo III houve um aumento de edema em T1, o qual se manteve em T2, com diminuição em T3 e T4. Com relação a análise estatística dos dados houve diferença significativa entre o grupo II e III em T2 ($p=0,01$). Ademais, a diferença de edema nas lesões entre T0 e os demais tempos (T1 – $p=0,04$, T2 – $p=0,001$, T3 – $p=0,0005$ e T4 – $p=0,0001$) no grupo II e entre T1 e T4 e T2 e T4 no grupo III foi estatisticamente significativa ($p=0,01$ para ambos).

Tabela 5 – Edema das lesões de acordo com a distribuição da amostra e os tempos de observação.

	Grupo I			Grupo II ^A			Grupo III ^A		Total						
	n	%		n	%		n	%	n	%					
T0	0	1	T0^{abcd}	0	0	T0	0	0	T0	0	1	6,3			
	1	1		50	1		6	54,6		1	2	66,6	1	9	56,2
	2	0		-	2		3	27,2		2	1	33,3	2	4	25
	3	0		100	3		2	18,2		3	0	-	3	2	12,5
T1	0	2	T1^a	0	6	54,6	T1^e	0	0	-	T1	0	8	50	
	1	0		-	1	4		36,3	1	1		33,3	1	5	31,2
	2	0		-	2	1		9,1	2	1		33,3	2	2	12,5
	3	0		-	3	0		-	3	1		33,3	3	1	6,3
T2	0	2	T2^{Ab}	0	9	81,8	T2^{Af}	0	0	-	T2	0	11	68,7	
	1	0		-	1	2		18,2	1	1		33,3	1	3	18,7
	2	0		-	2	0		-	2	1		33,3	2	1	6,3
	3	0		-	3	0		-	3	1		33,3	3	1	6,3
T3	0	2	T3^c	0	10	90,9	T3	0	2	66,6	T3	0	14	87,5	
	1	0		-	1	1		9,1	1	1		33,3	1	2	12,5
	2	0		-	2	0		-	2	0		-	2	0	-
	3	0		-	3	0		-	3	0		-	3	0	-
T4	0	2	T4^d	0	11	100	T4^e	0	3	100	T4	0	16	100	
	1	0		-	1	0		-	1	0		-	1	0	-
	2	0		-	2	0		-	2	0		-	2	0	-
	3	0		-	3	0		-	3	0		-	3	0	-

^A= Diferença estatisticamente significativa entre Grupo II e Grupo III em T2.

^a= Diferença estatisticamente significativa entre T0 e T1, ^b= Diferença estatisticamente significativa entre T0 e T2, ^c= Diferença estatisticamente significativa entre T0 e T3, ^d=diferença estatisticamente significativa entre T0 e T4, ^e= Diferença estatisticamente significativa entre T1 e T4, ^f= Diferença estatisticamente significativa entre T2 e T4.

Fonte: o presente estudo.

Os dados da sensibilidade dolorosa relatados pelos pacientes desse estudo estão expostos na tabela 6, analisa-se que a dor sentida pelos pacientes não variou entre os grupos, contudo parece atingir sua menor intensidade em T3 e T4 e, por outro lado, tem seu pico em T1 e T2. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa.

Tabela 6 - Dor dos pacientes com lesão de herpes de acordo com a distribuição da amostra e os tempos de observação.

Grupo I			Grupo II			Grupo III			Total						
	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%		<i>n</i>	%				
T0	0	0	-	T0	0	3	27,2	T0	0	0	-	T0	0	3	18,7
	1	1	50		1	4	36,4		1	1	33,3		1	6	37,5
	2	0	-		2	2	18,2		2	1	33,3		2	3	18,7
	3	0	-		3	0	-		3	0	-		3	0	-
	5	1	50		5	2	18,2		5	1	33,3		5	4	25
	7	0	-		7	0	-		7	0	-		7	0	-
	8	0	-		8	0	-		8	0	-		8	0	-
	T1	0	1		50	T1	0		6	54,6	T1		0	1	33,3
1		0	-	1	1		9,1	1	0	-		1	1	6,3	
2		0	-	2	1		9,1	2	0	-		2	1	6,3	
3		0	-	3	2		18,2	3	1	33,3		3	3	18,7	
5		0	-	5	0		-	5	0	-		5	0	-	
7		1	50	7	0		-	7	1	33,3		7	2	12,5	
8		0	-	8	1		9,1	8	0	-		8	1	6,3	
T2		0	1	50	T2		0	6	54,6	T2		0	1	33,3	T2
	1	0	-	1		1	9,1	1	0		-	1	1	6,3	
	2	1	50	2		2	18,2	2	1		33,3	2	4	25	
	3	0	-	3		1	9,1	3	0		-	3	1	6,3	
	5	0	-	5		1	9,1	5	1		33,3	5	2	12,5	
	7	0	-	7		0	-	7	0		-	7	0	-	
	8	0	-	8		0	-	8	0		-	8	0	-	
	T3	0	1	50		T3	0	8	72,7		T3	0	2	66,6	
1		1	50	1	2		18,2	1	1	33,3		1	4	25	
2		0	-	2	0		-	2	0	-		2	0	-	
3		0	-	3	1		9,1	3	0	-		3	1	6,3	
5		0	-	5	0		-	5	0	-		5	0	-	
7		0	-	7	0		-	7	0	-		7	0	-	
8		0	-	8	0		-	8	0	-		8	0	-	
T4		0	2	100	T4		0	11	100	T4		0	3	100	T4
	1	0	-	1		0	-	1	0		-	1	0	-	
	2	0	-	2		0	-	2	0		-	2	0	-	
	3	0	-	3		0	-	3	0		-	3	0	-	
	5	0	-	5		0	-	5	0		-	5	0	-	
	7	0	-	7		0	-	7	0		-	7	0	-	
	8	0	-	8		0	-	8	0		-	8	0	-	

* para sensibilidade dolorosa não houve diferença estatística quando comparados os valores entre grupos e entre tempos nos grupos.

Fonte: o presente estudo.

Por fim, na tabela 7 estão dispostos os valores das médias de sensibilidade para as lesões intra e extra-orais. Nota-se que no grupo II e nos valores gerais houve diferença estatística em T1. Não foi possível realizar a análise no grupo I

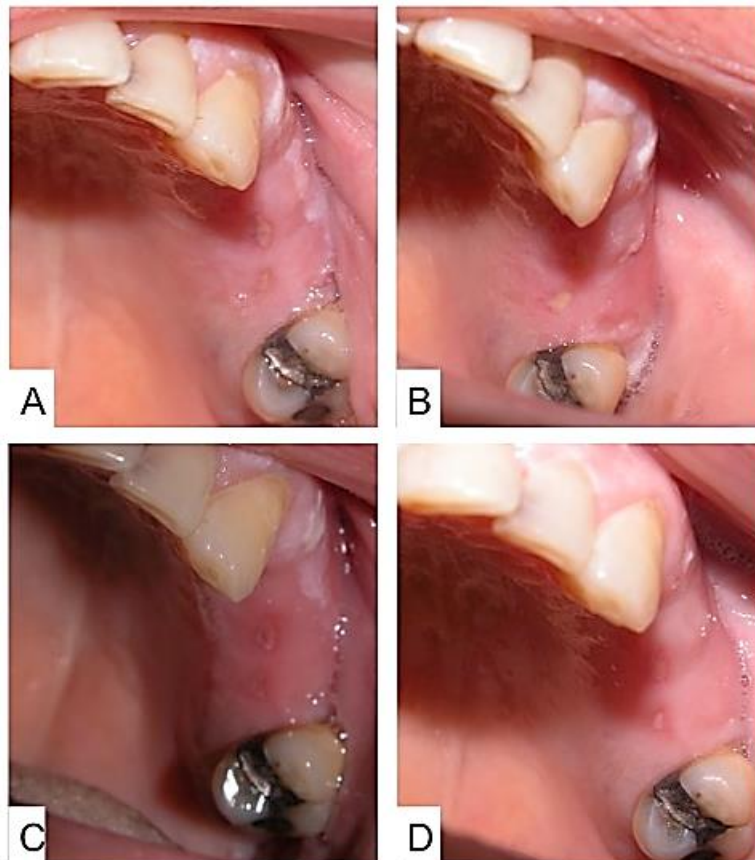
devido ao número limitado da amostra e no grupo III pois todas as lesões eram extra-orais.

Tabela 7 – Comparação das médias de sensibilidade dolorosa entre lesões intra e extra-orais, d de acordo com a distribuição da amostra e os tempos de observação.

	Grupo I		Grupo II		Grupo III		Total	
	Intra-oral	Extra-oral	Intra-oral	Extra-oral	Intra-oral	Extra-oral	Intra-oral	Extra-oral
T0	5	0	2,6	1,3	-	2,6	3,2	1,5
T1	7	0	4,3 ^a	0,5 ^a	-	3,3	5 ^a	1,2 ^a
T2	2	0	2,6	0,6	-	2,3	2,5	1
T3	1	0	1	0,2	-	0,3	1	0,2
T4	0	0	0	0	-	0	0	0

^aDiferença estatisticamente significantes entre os valores das lesões intra-orais e extra-orais

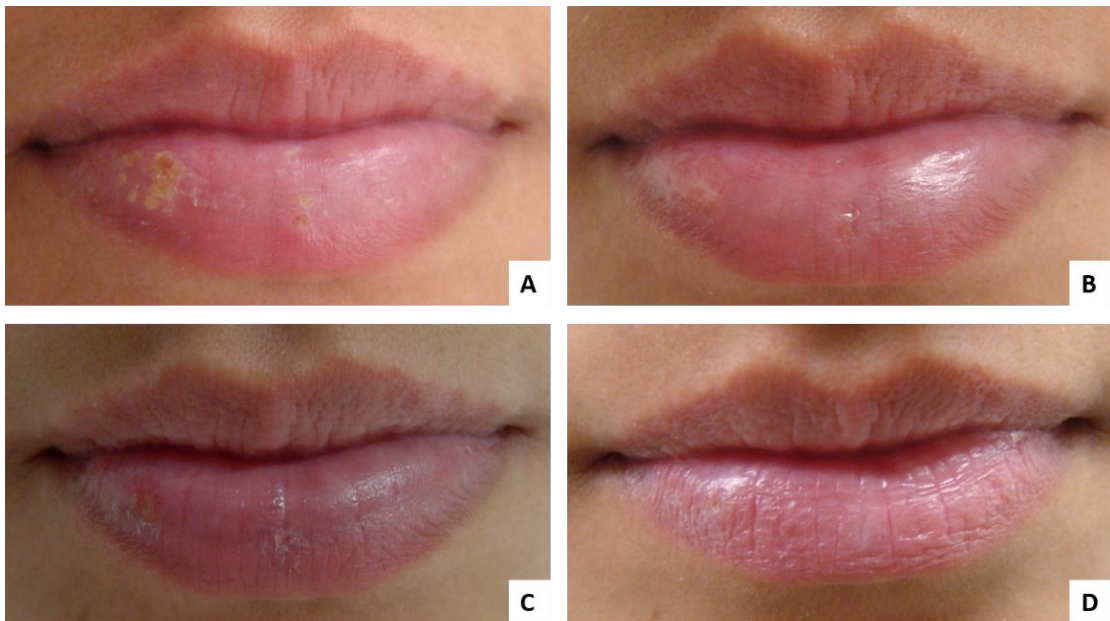
Figura 2 - Caso clínico Grupo I



Na figura observa-se lesões de úlceras medindo aproximadamente 3mm cada na região de rebordo alveolar superior lado esquerdo, sendo A condição clínica inicial, B após 24 horas, C após 48 horas e D após 72 horas, da aplicação da PDT.

Fonte: o presente estudo.

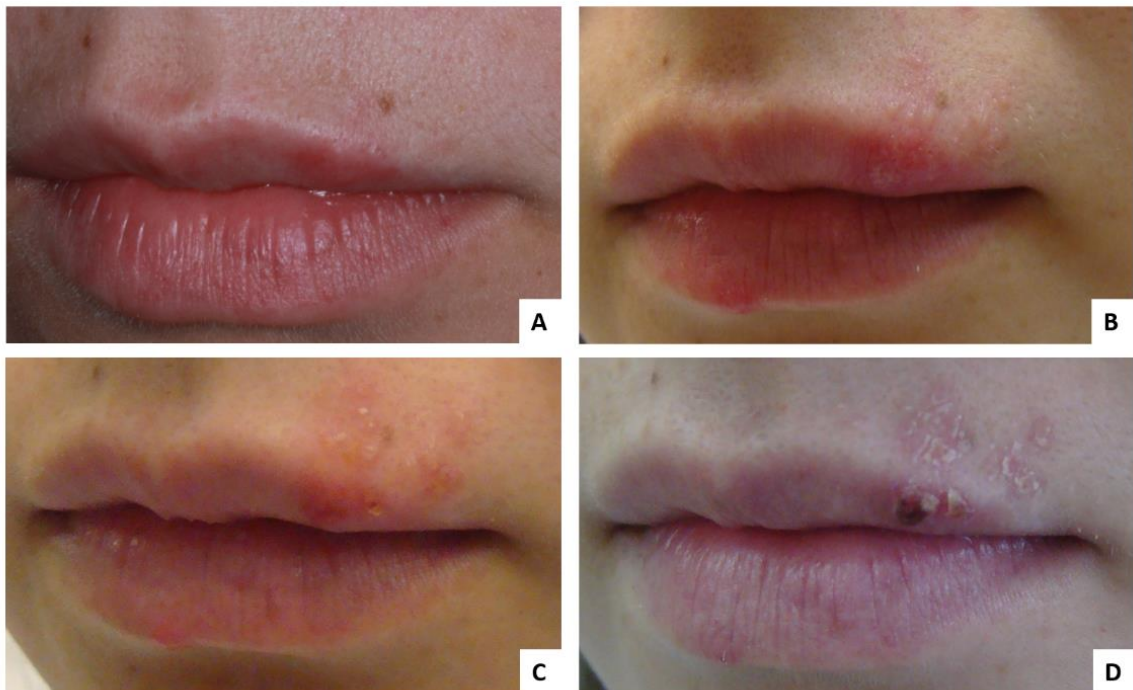
Figura 3 - Caso clínico Grupo II



Nas Imagens pode-se notar lesões em fase de vesícula em lábio inferior medindo aproximadamente 1 cm, sendo A a condição inicial, B após 24 horas, C após 72 horas e D o controle após 7 dias da aplicação da PDT.

Fonte: o presente estudo.

Figura 4 - Caso clínico Grupo III



Observa-se lesões em fase de vesícula em lábio superior medindo aproximadamente 2 cm e em lábio inferior medindo aproximadamente 5 mm, sendo A a condição inicial, B após 24 horas, C após 48 horas e D após 7 dias.

Fonte: o presente estudo.

DISCUSSÃO

Estima-se que o HSV-1 infecte grande parcela da população, entretanto, nem todos os indivíduos infectados apresentam a manifestação recorrente. Isso se deve ao fato de que o vírus se aloja no gânglio trigeminal e permanece em estado de latência (FATAHZADEH e SCHWARTZ, 2007).

As lesões de herpes simples aparecem somente em alguns indivíduos em casos de queda da imunidade, normalmente acompanhada de períodos de estresse, exposição prolongada ao sol, período menstrual, dentre outros fatores (SARNOFF, 2014 e ORION e WOLF, 2014).

Os episódios de recorrência das lesões trazem desconforto para o paciente, podendo causar dor, prurido, estresse e dano estético. Além dos danos individuais, o cirurgião dentista deve ter em mente que um paciente com lesões herpéticas tem um risco alto de auto inoculação e, por isso, deve-se evitar o atendimento odontológico eletivo de pacientes com lesões de herpes (ARDUINO e PORTER, 2007).

Nesse estudo, o perfil dos pacientes imunocompetentes que manifestaram as lesões por herpes simples foram mulheres, leucodermas, entre a terceira e quarta década de vida, não etilistas e não tabagistas, com apresentação de lesão predominantemente extra-oral. Em seu estudo de 2011, Dréno *et al.* encontraram resultados que corroboram com os encontrados no presente estudo, onde a maioria dos pacientes era do sexo feminino e na quarta década de vida e Lorrete *et al.* (2006) encontraram resultados que concordam com o resultado dessa pesquisa no que diz respeito à maior prevalência de lesões herpéticas na região extra-oral do que na intra-oral.

Tendo em vista que o perfil mais recorrente de pacientes com Herpes Simples Recorrente (HSR) é do sexo feminino e que as lesões extra-orais, além do desconforto e mal-estar físico, podem ter um impacto estético nesses pacientes, torna-se importante o desenvolvimento de métodos efetivos de tratamento dos episódios recorrentes para esses indivíduos (LORETTE *et al.*, 2006).

Além disso, devido à grande quantidade de pacientes infectados pelo HSV, as complicações que as manifestações trazem para o indivíduo e a necessidade de suspensão temporária no tratamento odontológico quando as lesões estão presentes, diversos estudos analisaram terapêuticas para o tratamento das lesões, já que a cura para a infecção não é conhecida até o momento (BROWNING e

MCCARTHY, 2011) Dentre as formas de tratamento, a mais conhecida e amplamente utilizada e estudada é o medicamento Aciclovir, disponível na forma tópica e sistêmica (WOO e CHALLACOMBE, 2007).

Com relação aos resultados do nosso estudo para o grupo III, pode-se notar que a fase da lesão parece evoluir seguindo um padrão, sendo que em 24 horas a maioria das lesões se encontrava em fase de vesícula, já em 48 horas a maioria estava em fase de crosta e em 72 horas e 7 dias todas as lesões se encontravam em fase de crosta. Entretanto, quando se analisa o edema das lesões, observa-se que em 24 horas o edema aumenta, tende a permanecer constante até 72 horas e em 7 dias nota-se que todas as lesões apresentavam ausência de edema, não foi possível avaliar o momento exato do início da regressão do edema nesses pacientes, haja vista que não houve acompanhamento no intervalo entre 72 horas e 7 dias.

Um estudo publicado por Spruance *et al.* (2002) analisou a eficácia de Aciclovir para o tratamento de herpes. Os resultados dos autores divergem do presente artigo, onde a média de tempo para formação de crosta no grupo III foi de 4,3 a 4,6 dias. Isso pode ser justificado pelo tamanho reduzido de nossa amostra, o que pode ter impedido lesões em fases mais iniciais de terem sido incluídas na amostra e, assim sendo, diminuindo o tempo para formação de crosta do nosso estudo.

Além do Aciclovir, que é considerado padrão ouro para tratamento de herpes simples, outras medidas terapêuticas vêm sendo estudadas, como crioterapia, penciclovir, valomaciclovir, calor concentrado local (em inglês *local concentrated heat*), PDT, LASER de alta potência e corticoides tópicos (FIELD e HODGE, 2013; JAMES e PRICHARD, 2014; WOHLRAB *et al.*, 2013; STOOPLER e SOLLECITO, 2014; ARAIN, PARAVASTU e ARAIN, 2015; EDUARDO *et al.*, 2014). Dentre essas modalidades de terapia, podemos destacar o tratamento com PDT, que apresenta efeito antimicrobiano, analgésico e de biomodulação tecidual (EDUARDO *et al.*, 2014 e ONISCZCZUK *et al.*, 2016).

Nos pacientes imunocompetentes o tratamento com PDT pareceu acelerar o processo de evolução clínica e diminuir o edema das lesões de herpes, haja vista que a comparação entre os resultados iniciais e dos demais tempos foi estatisticamente significativa. Por fim, com relação ao tamanho das lesões no grupo II houve diferença estatística comparando-se os resultados finais com os iniciais, 24

horas e 48 horas, o que pode estar relacionado com a característica de biomodulação do PDT.

Um estudo publicado em 2012 por Tardivo, Wainwright e Baptista corrobora com esses achados, onde foi demonstrado que o protocolo de PDT com azul de metileno, quando aplicado em pacientes imunocompetentes, apresenta eficácia no tratamento de lesões de HSR. Os autores ainda demonstraram que o tratamento com PDT aumenta o intervalo entre as recorrências, o que não foi avaliado pelo presente estudo.

Comparando os resultados desse estudo para pacientes imunocompetentes tratados com Aciclovir e com PDT, nota-se que os resultados de edema do grupo II foram estatisticamente menores do que o do grupo III em 48 horas, o que nos leva a inferir que o PDT possa diminuir o edema das lesões herpéticas. Nos demais critérios avaliados, não foi observada diferença estatisticamente significativa quando comparados os dois grupos, apesar disso, os resultados relativos ao tamanho e evolução clínica das lesões foram mais favoráveis no grupo II, contudo mais estudos são necessários para verificar uma possível relação.

Analisando a sensibilidade dolorosa em lesões intra e extra-orais, nota-se que os pacientes do grupo II com lesões intra-orais relataram maior sensibilidade dolorosa em 24 horas do que os pacientes com lesões extra-orais. Além disso, quando se avalia os resultados de todos os pacientes, independentemente do tipo de tratamento, nota-se que as lesões extra-orais tendem a ser menos dolorosas do que as lesões intra-orais, também em 24 horas.

Apesar das recorrências do HSV em pacientes imunocompetentes causarem desconfortos e problemas no atendimento odontológico, quando se trata de pacientes oncológicos, que estão em estado de imunodepressão, a recorrência desse vírus pode representar problemas mais graves. Existem estudos na literatura que relatam que lesões herpéticas em pacientes oncológicos são mais exacerbadas do que em pacientes imunocompetentes, podendo haver sinais sistêmicos de infecção, aumentando a morbidade e mortalidade nesses pacientes (ARDUINO e PORTER, 2007).

Pacientes oncológicos tendem a ter um risco elevado de recorrência do HSV e outras infecções oportunistas e, por estarem em estados de imunossupressão, assim que detectada a soropositividade para HSV estes pacientes recebem terapia

profilática de aciclovir sistêmico para prevenir os episódios de reativação viral (MAEDA *et al.*, 2015).

Os pacientes do grupo I eram do sexo masculino, leucodermas e com média de idade de 52 anos, o que corrobora com o perfil dos pacientes com doenças onco-hematológicas descrito na literatura (LITTLE *et al.*, 2008). Ambos estavam em uso de aciclovir profilático no momento do estudo, sendo assim, observa-se que o uso da profilaxia não impede a reativação do vírus, entretanto o uso desse medicamento pode prevenir a recorrência e, caso ela ocorra, as lesões tendem a ser menos exacerbadas. Apesar de não impedir a recorrência das lesões, o uso profilático de aciclovir sistêmico parece minimizar a gravidade das lesões, haja vista que não foram observadas diferenças em todos os critérios do estudo entre as lesões dos pacientes oncológicos e imunocompetentes. Dessa maneira podemos inferir que o uso profilático desse medicamento pode diminuir a morbidade dos pacientes onco-hematológicos.

As lesões de herpes simples nos pacientes oncológicos da nossa amostra se manifestaram em ambas formas, extra e intra-oral. Após a primeira aplicação de PDT as lesões extra-orais estavam em fase de crosta e as intra-orais em úlcera. O tamanho das lesões iniciais era extenso (maior que 5 mm) o que se manteve em 24 horas, a partir de 48 horas as lesões começaram a regredir de tamanho e em 7 dias ambos os pacientes apresentavam ausência de lesão. Em 24 horas todas as lesões apresentavam ausência de edema, entretanto quando se observa os dados de sensibilidade dolorosa dos pacientes, nota-se que o paciente com lesão intra-oral relatou valores maiores de dor do que o paciente que teve apenas a manifestação extra-oral, o qual relatou ausência de dor em todos os tempos do estudo. Um estudo publicado por Rocha, Melo Filho e Simões em 2016 encontrou resultados que não corroboram com o presente estudo, já que os dois pacientes desse estudo apresentaram cura em 7 dias após o início da aplicação do PDT e no artigo dos autores citados os pacientes apresentaram cura total das lesões em tempos distintos, o primeiro em 6 dias e o segundo após 9 dias do início da aplicação do PDT.

Apesar das diversas manifestações orais que os pacientes onco-hematológicos podem apresentar, esse perfil de pacientes é pouco estudado na literatura. Os autores acreditam que esse trabalho teve grande importância para a área, haja vista que existem poucos relatos na literatura sobre o tema e, os que

existem são relatos de casos clínicos, diferente do presente estudo, que tem uma metodologia delineada para avaliar a eficácia do tratamento das lesões herpéticas. Além disso, existe a necessidade de instituição de protocolos de tratamento de lesões herpéticas nesse grupo de pacientes.

Esse estudo apresenta como limitação principal o pequeno número de pacientes na amostra, especialmente no grupo I e III. O baixo número de pacientes oncológicos da amostra pode ser justificado pela profilaxia com Aciclovir, que poderia impedir que muitos pacientes manifestem as lesões por herpes. Além disso, muitos pacientes não puderam ser avaliados em todos os tempos da amostra, pois receberam alta hospitalar e, por isso, tiveram que ser excluídos da amostra (n=3).

Sugere-se que novos estudos sejam realizados com um número amostral maior para que possa haver uma comparação mais efetiva entre os resultados para pacientes oncológicos e imunocompetentes.

CONCLUSÕES

- Conclui-se que a terapia fotodinâmica é um método eficaz no tratamento de lesões por herpes simples na região oral e perioral.
- As lesões de herpes simples em pacientes imunocompetentes e oncológicos não diferem estatisticamente, o que pode ser justificado pelo baixo número de pacientes oncológicos na amostra e o uso de Aciclovir sistêmico profilático por esses pacientes. Entretanto, as lesões intra-orais foram mais dolorosas do que as lesões extra-orais em ambos os grupos.
- A terapia fotodinâmica foi eficaz no tratamento de lesões por herpes simples em pacientes imunocompetentes, especialmente quando analisados fase e tamanho das lesões. Contudo, nos pacientes oncológicos essa análise não foi possível devido ao pequeno número amostral.
- A terapia fotodinâmica foi superior a terapia com Aciclovir em pacientes imunocompetentes, particularmente com relação ao edema das lesões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAIN, Nasira; PARAVASTU, Sharath; A ARAIN, Mubashir. Effectiveness of topical corticosteroids in addition to antiviral therapy in the management of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. **Bmc Infect Dis**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-8, 2015. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0824-0>.

ARDUINO, Paolo G.; PORTER, Stephen R.. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features*. **Journal Of Oral Pathology & Medicine**, [s.l.], v. 37, n. 2, p.107-121, 26 jul. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00586.x>.

BOCKSTAHLER, L. E. et al. Photodynamic therapy for herpes simplex: a critical review. **Pharmac.Ther**. Rockville. v. 04, p. 473-499. 1969.

BROWNING, William D.; MCCARTHY, James P.. A Case Series: Herpes Simplex Virus as an Occupational Hazard. **Journal Of Esthetic And Restorative Dentistry**, [s.l.], v. 24, n. 1, p.61-66, 30 ago. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1708-8240.2011.00469.x>.

BUSTAMANTE, C. I.; WADE, J. C. Herpes Simplex Virus Infection in the Immunocompromised Cancer Patient. *Journal of Clinical Oncology*. Baltimore. v.09, n.10, p.1903-1915.outubro 1991.

CLEMENS, Sue Ann Costa; FARHAT, CalilKairalla.Seroprevalence of herpes simplex 1-2 antibodies in Brazil. **Rev Saúde Pública**, Rio, v. 4, n. 44, p.01-08, abr. 2010.

DRÉNO, B. et al. Patients' profile, burden of disease and quality of life in recurrent herpes labialis: a survey conducted in USA and France. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [s.l.], v. 26, n. 11, p.1458-1460, 19 nov. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04348.x>.

EDUARDO, C. P.; et al. LASER treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. *LASERs Med Sci*. London. v. 29, p.1517-1529. 2014.

EDUARDO, C. P.; et al. Prevention of recurrent herpes labialis outbreaks through low-intensity LASER therapy: a clinical protocol with 3-year follow-up. *LASER Med. Sci*. London. v.27, n.5, p. 1077-1083. 2012.

ELAD, S. et al. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpes viridea. *Support Care Cancer*. v.18, p.993-1006. 2010.

EPSTEIN, J. B. et al. Acyclovir Prophylaxis of Oral Herpes Virus During Bone Marrow Transplantation. *Oral Oncol, Eur J Cancer*. Vancouver. v.32B, n.03, p.158-162. 1996.

FATAHZADEH, M.; SCHWARTZ, R. A..Human Herpes Labialis. **Clinical And Experimental Dermatology**. Newark, v.32. p. 625-630. 2007.

FATAHZADEH, M.; SCHWARTZ, R. A.. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. **J. Am. Acad. Dermatology**. Newark, p.737-763.nov. 2007.

FELBER, T. D. et al. Photodynamic Inactivation of Herpes Simplex: report of a clinical trial. **The Journal of American Medical Association**. v. 223, n.03, p.289-292. janeiro 1973.

FIELD, H. J.; HODGE, R. A. Vere. Recent developments in anti-herpesvirus drugs. **British Medical Bulletin**, [s.l.], v. 106, n. 1, p.213-249, 17 abr. 2013. Oxford University Press (OUP).

JAMES, Scott H; PRICHARD, Mark N. Current and future therapies for herpes simplex virus infections: mechanism of action and drug resistance. **Current Opinion In Virology**, [s.l.], v. 8, p.54-61, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2014.06.003>.

KAWAMURA, Koji et al. Low-dose acyclovir prophylaxis for the prevention of herpes simplex virus and varicella zoster virus diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Int J Hematol**, [s.l.], v. 102, n. 2, p.230-237, 20 maio 2015. Springer Science + Business Media. DOI: 10.1007/s12185-015-1810-4.

KHARKWAL, G. B. et al. Photodynamic Therapy for Infections: Clinical Applications. **LASER in Surgery and Medicine**. Boston. v.43, p.755-767. 2011.

LITTLE, J.W.; FALACE, D.A.; MILLER, C.S.; RHODUS, N.L. Manejo Odontológico do Paciente Clinicamente Comprometido. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

LOPES, I. A.; NOGUEIRA, D. N.; LOPES, I. A. Manifestações Orais Decorrentes da Quimioterapia em Crianças de um Centro de Tratamento Oncológico. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, João Pessoa. v.12, n.01, p.113-119. janeiro-março, 2012.

LORETTE, Gérard et al. A survey on the prevalence of orofacial herpes in France: The INSTANT Study. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [s.l.], v. 55, n. 2, p.225-232, ago. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.014>

MAEDA, Toshiki et al. The Impact of Opportunistic Infections on Clinical Outcome and Healthcare Resource Uses for Adult T Cell Leukaemia. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 8, p.1-12, 14 ago. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0135042>.

MAROTTI, J. et al. Photodynamic therapy can be effective as a treatment for herpes simplex labialis. **Photomed LASER Surg**. São Paulo.v.27, n.02, p.357-363.abril 2009.

NEVILLE, B. W., DAMM, D. D., ALLEN, C. M., BOUQUOT, J. E. Patologia oral & maxilofacial. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 798p.

ONISZCZUK, Anna et al. The potential of photodynamic therapy (PDT)—Experimental investigations and clinical use. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 83, p.912-929, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.058>.

ORION, Edith; WOLF, Ronni. Psychologic factors in the development of facial dermatoses. **Clinics In Dermatology**, [s.l.], v. 32, n. 6, p.763-766, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.015>.

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

ROCHA, Breno Amaral; MELO FILHO, Mário Rodrigues; SIMÕES, Alyne. Antimicrobial Photodynamic Therapy to treat chemotherapy-induced oral lesions: Report of three cases. **Photodiagnosis And Photodynamic Therapy**, [s.l.], v. 13, p.350-352, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.07.172>.

ONISZCZUK, Anna et al. The potential of photodynamic therapy (PDT)—Experimental investigations and clinical use. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 83, p.912-929, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.058>.

SARNOFF, Deborah S.. Treatment of Recurrent Herpes Labialis. **Journal Of Drugs In Dermatology**, [s. l.], v. 13, n. 9, p.1016-1020, set. 2014.

SAUNDERS, D. P. et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. p.3191-3207. 2013.

Sousa, F. F.; Silva, J. A. (2005) *A métrica da dor (dormetria)* : problemas teóricos e metodológicos. *Revista DOR*, 6(1), 469-513.

SPRUANCE, S L et al. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. **Antimicrob Agents Chemother**, Salt Lake City, v. 7, n. 46, p.2238-2245, jul. 2002.

STOOPLER, Eric T.; SOLLECITO, Thomas P.. Oral Mucosal Diseases. **Medical Clinics Of North America**, [s.l.], v. 98, n. 6, p.1323-1352, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.006>.

TARDIVO, Joao Paulo; WAINWRIGHT, Mark; BAPTISTA, Mauricio S.. Local clinical phototreatment of herpes infection in São Paulo. **Photodiagnosis And Photodynamic Therapy**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.118-121, jun. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2012.01.002>.

THERIAULT, A.; COHEN, P. R. Herpetic geometric glossitis in a pediatric patient with acute myelogenous leukemia. *American Journal of Clinical Oncology*.v.20, n.6, p.567-568. dezembro 1997.

WAINWRIGHT, M. Local treatment of viral disease using photodynamic therapy. **International Journal of Antimicrobial Agents**.Leds.v.21, p.510-520. 2003.

WOHLRAB, Johannes et al. The use of local concentrated heat versus topical acyclovir for a herpes labialis outbreak: results of a pilot study under real life conditions. **Ccid**, [s.l.], p.263-271, nov. 2013. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/ccid.s49273>.

WOO, Sook-bin; CHALLACOMBE, Stephen J.. Management of recurrent oral herpes simplex infections. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology**, [s.l.], v. 103, p.1-18, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.004>.

ZVEREV, V. V. et al. In vitro studies of the antiherpetic effect of photodynamic therapy. **LASERs In Medical Science**, [s.l.], p.1-7, 22 mar. 2016. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1912-0>.

Anexo A- Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes

Pesquisador: Etiene de Andrade Munhoz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48801115.5.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.231.409

Apresentação do Projeto:

"A eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes". Estudo que visa analisar a eficiência da terapia fotodinâmica como um método de tratamento para lesões de herpes simples em pacientes imunocompetentes e pacientes oncológicos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: analisar a eficiência da terapia fotodinâmica como um método de tratamento para lesões de herpes simples.

Objetivo Secundário:

- Analisar a diferença de manifestações clínicas e evolução de lesões de herpes simples em pacientes imunocompetentes e pacientes oncológicos;

Analisar a eficiência da terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes;

- Comparar os resultados da terapia fotodinâmica e do Aciclovir para lesões de herpes simples nos pacientes imunocompetentes.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.231.409

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo os pesquisadores os riscos com relação ao laser de baixa potência pode trazer consequências para a visão do paciente, do profissional ou dos acompanhantes presentes, porém esses efeitos adversos são previsíveis e facilmente evitados com o uso de óculos de proteção indicados pelo fabricante do laser. Todos os indivíduos presentes na sala no momento da aplicação do laser utilizarão óculos de proteção, caso o número de óculos não seja suficiente para o número de pessoas no consultório, os acompanhantes serão solicitados a se retirar durante a aplicação do laser. A contaminação cruzada entre pacientes é outro fator a ser considerado, entretanto é um risco passível de ser evitado, com o controle da biossegurança, desinfecção do aparelho de laser com álcool 70% e troca do filme de PVC (do inglês: polyvinylchloride) que protege o aparelho a cada paciente, além do uso de luvas descartáveis, gorro, máscara e jaleco pelos pesquisadores e auxiliares. Não há risco em relação ao tratamento oncológico dos pacientes do grupo I, uma vez que a terapia fotodinâmica não tem contra-indicações e nem efeitos adversos. Durante a aplicação do PDT, pode ocorrer sensação de calor e/ou ardência, desconforto que pode ser facilmente tolerado pelo paciente.

Benefícios:

Como benefício direto os participantes da pesquisa terão acompanhamento clínico e prescrição medicamentosa de Aciclovir (padrão ouro) nos grupos I e III. Nos grupos I e II, a aplicação da terapia fotodinâmica (PDT) que tem como pressuposto auxiliar na reparação das lesões de herpes simples, sendo um tratamento coadjuvante não invasivo e inócuo. Com a aplicação de PDT, espera-se que haja diminuição da sensação dolorosa no local da lesão, além de diminuição do tamanho das lesões, do edema e aceleração de processo cicatricial pelo efeito antimicrobiano da PDT. Ademais, por se tratarem de pacientes oncológicos (Grupo I), o risco de complicações sistêmicas da infecção por HSV são diminuídas e, por consequência, ocorre redução da morbidade, do risco de superinfecções e da mortalidade desses pacientes. Dentre os pacientes imunocompetentes, os pacientes do grupo II terão o benefício de terem as suas lesões por tratadas com a PDT, com previsão de diminuição do desconforto, além disso, a diminuição do tamanho, do edema e aceleração da cura permitem que a queixa estéticas dos pacientes seja diminuída. Já os pacientes do grupo III terão seu tratamento realizado com Aciclovir, que por sua comprovada ação antiviral, tem previsão de diminuir os sinais e sintomas das infecções por HSV. Além disso, todos os pacientes receberão orientações de higiene bucal. Como benefício indireto, o paciente nos

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 1.231.409

ajudará no desenvolvimento do conhecimento científico adquirido com este trabalho.

É assegurado a todos os participantes da pesquisa condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, no que tange as manifestações clínicas das lesões de HSR.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata o presente de um projeto de TCC do Curso de odontologia da UFSC, que visa analisar a eficiência da terapia fotodinâmica como um método de tratamento para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes. A pesquisa tem relevância científica, a documentação está completa e TCLEs apresentados atendem na íntegra as recomendações da Resolução CNS 466/12 e normas complementares. Assim, recomendamos a sua aprovação.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação completa.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram detectadas pendências ou inadequações neste projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	18/08/2015 14:44:12	Etiene de Andrade Munhoz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_I.pdf	18/08/2015 14:44:23	Etiene de Andrade Munhoz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_II.pdf	18/08/2015 14:44:31	Etiene de Andrade Munhoz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Grupo_III.pdf	18/08/2015 14:44:44	Etiene de Andrade Munhoz	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 1.231.409

Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_instituicao.pdf	01/09/2015 13:25:54	Etiene de Andrade Munhoz	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	01/09/2015 13:24:14	Etiene de Andrade Munhoz	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_572995.pdf	01/09/2015 13:26:57		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 16 de Setembro de 2015

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

APÊNDICE A– Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do grupo I

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Fernanda Weber Mello, estudante do Curso de Graduação em Odontologia, do Centro de Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (CCS/UFSC), com orientação das professoras Dr.^a Etiene de Andrade Munhoz e Dr.^a Alessandra Rodrigues de Camargo, convido você a participar da pesquisa intitulada “A eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes”.

O objetivo deste documento é dar a você informações suficientes sobre a pesquisa ao qual você está sendo convidado a participar.

OBJETIVO DO ESTUDO

Este estudo tem por objetivo avaliar se a terapia fotodinâmica (aplicação da luz LASER + corante com finalidade de efeito antimicrobiano), apresenta a mesma efetividade em pacientes com câncer e em pacientes saudáveis, quando usada para tratar as feridas de herpes, como as que você tem na sua boca.

PROCEDIMENTOS

Você receberá um exame clínico de toda sua boca e, confirmada a ferida de herpes, você irá responder a um questionário para sua identificação. Também serão avaliados dados do seu prontuário médico, tais como motivo de internação, medicamentos utilizados, doenças pré-existentes, etc. Após será dado início ao tratamento de herpes com a terapia fotodinâmica. Esse tratamento consiste na aplicação de um corante azul com um cotonete, seguido de aplicação de luz LASER de baixa potência. Caso sua ferida apresente bolhas com conteúdo líquido, antes da

aplicação do corante, elas serão perfuradas com uma agulha e seu conteúdo seco com uma gaze. O procedimento é indolor, não existindo necessidade de anestesia local. Após, será efetuada a aplicação da luz LASER, com uso de óculos de proteção. Durante a aplicação do LASER de baixa potência, você poderá sentir ardência e calor no local. Estes sintomas são esperados e terminam assim que a aplicação da luz acabar.

Para avaliar a evolução e a cicatrização completa da ferida de herpes, você será atendido 5 (cinco) vezes no decorrer de uma semana: uma consulta inicial, 24 horas, 48 horas, 72 horas e 1 semana após a primeira consulta. Uma nova aplicação da técnica poderá ser necessária de acordo com os dados avaliados em cada consulta, sendo os mesmos: fase e tamanho da lesão, edema (inchaço) e intensidade da dor. Serão realizados registros fotográficos das lesões com fins de acompanhamento do caso.

Vale a pena salientar que, o tratamento padrão preventivo ou curativo para herpes preconizado pela equipe médica serão mantidos ao longo de toda a pesquisa. Desta forma a aplicação da técnica de PDT funcionará com um tratamento adicional.

Você ainda receberá orientações de higiene bucal ao longo do período de internação, suporte odontológico e orientações sobre os cuidados de aplicação da luz de terapia fotodinâmica para herpes.

Com relação aos riscos da aplicação da luz LASER, você será orientado a utilizar óculos de proteção indicados pelo fabricante do LASER, com finalidade de evitar danos em seus olhos. Todos os procedimentos de proteção individual também serão utilizados, visando reduzir os riscos de contaminação devido ao uso dos óculos e do aparelho de luz LASER. Com relação a terapia fotodinâmica, a mesma não apresenta contraindicações e nem efeitos colaterais adversos, sendo sua aplicação segura na odontologia.

Como benefício direto você terá seu tratamento efetuado, e como benefício indireto, você poderá nos ajudar a conhecer um pouco mais sobre como tratar feridas de herpes em pessoas que, assim como você, possuem algum tipo de câncer.

Vale a pena lembrar que todos os tratamentos efetuados ao longo desta pesquisa (exame clínico e terapia fotodinâmica), bem como os materiais utilizados, serão custeados pela Instituição em que você está sendo atendido (HU/UFSC).

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação neste estudo não é obrigatória e não haverá custos nem pagamentos pela mesma. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento de participação a qualquer momento, sem que esta escolha lhe traga prejuízo ao tratamento odontológico planejado. Você também não receberá punição ou prejuízo por essa escolha.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS

Durante a realização deste estudo, o pesquisador responsável irá coletar informações sobre você, buscando as mesmas em seu prontuário médico e realizando avaliações clínicas. Todos esses dados serão analisados e mantidos em sigilo, sem que sua identidade seja revelada. Os resultados dessa pesquisa serão utilizados em publicações futuras e você terá acesso a eles a qualquer momento da pesquisa. Basta entrar em contato com o responsável pela pesquisa.

CONTATO COM OS PESQUISADORES

Se você apresentar alguma dúvida em relação ao estudo, você deverá entrar em contato com a pesquisadora do estudo Fernanda Weber Mello, pelos telefones (48) 3369-1970 / (48) 9834-6905. Esta pesquisa atende a Resolução do CNS 466/2012 e conta com a aprovação do CEPESH/UFSC. Caso você apresente alguma dúvida ética, o contato com o Comitê de ética dessa Instituição pode ser realizado por meio do telefone (48) 3721-9206 ou e-mail: cep@reitoria.ufsc.br.

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

A pesquisadora responsável por esta pesquisa, Prof.^a Dr.^a Etiene de Andrade Munhoz, promete seguir a Resolução CNS nº466/12 em todos os seus itens, destacando a garantia de indenização aos pacientes participantes, por meio de suporte clínico odontológico para eventuais danos decorrentes da aplicação da técnica de PDT em feridas de herpes, bem como a isenção de custos dos mesmos com tratamentos odontológicos e exames de laboratório decorrentes deste estudo.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Eu _____, CPF _____, RG _____, residente à _____, estou ciente que me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências durante e depois da minha participação. Declaro ter sido informado e estar devidamente esclarecido sobre os objetivos deste estudo a que opto em participar. Recebi garantias de total sigilo e de obter novos esclarecimentos sempre que desejar, assim como afirmo também ter recebido uma via (cópia) do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Assim, concordo em participar voluntariamente deste estudo e sei que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer benefício.

Florianópolis __ / __ / ____

Assinatura do participante

Assinatura da pesquisadora: Fernanda Weber Mello

Assinatura da Pesquisadora: Etiene de Andrade Munhoz

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do grupo II

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Fernanda Weber Mello, estudante do Curso de Graduação em Odontologia, do Centro de Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (CCS/UFSC), com orientação das professoras Dr.^a Etiene de Andrade Munhoz e Dr.^a Alessandra Rodrigues de Camargo, convido você a participar da pesquisa intitulada “A eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes”.

O objetivo deste documento é dar a você informações suficientes sobre a pesquisa ao qual você está sendo convidado a participar.

OBJETIVO DO ESTUDO

Este estudo tem por objetivo avaliar se a terapia fotodinâmica (aplicação da luz LASER + corante com finalidade de efeito antimicrobiano), apresenta a mesma efetividade em pacientes com câncer e em pacientes saudáveis, quando usada para tratar as feridas de herpes, como as que você tem na sua boca. Outro objetivo é comparar a eficácia da terapia fotodinâmica e do medicamento Aciclovir, para tratar lesões de herpes em pacientes sem comprometimento da imunidade, como você.

PROCEDIMENTOS

Você receberá um exame clínico de toda sua boca e, confirmada a ferida de herpes, você irá responder a um questionário para sua identificação. Após será dado início ao tratamento de herpes com a terapia fotodinâmica. Esse tratamento consiste na aplicação de um corante azul com um cotonete, seguido de aplicação de luz LASER de baixa potência. Caso sua ferida apresente bolhas com conteúdo líquido,

antes da aplicação do corante, elas serão perfuradas com uma agulha e seu conteúdo seco com uma gaze. O procedimento é indolor, não existindo necessidade de anestesia local. Após será efetuada a aplicação da luz, com uso de óculos de proteção. Durante a aplicação do LASER de baixa potência, você poderá sentir ardência e calor no local. Estes sintomas são esperados e terminam assim que a aplicação da luz acabar.

Para avaliar a evolução e a cicatrização completa da ferida de herpes, você será atendido 5 (cinco) vezes no decorrer de uma semana: uma consulta inicial, 24 horas, 48 horas, 72 horas e 1 semana após a primeira consulta. Uma nova aplicação da técnica poderá ser necessária de acordo com os dados avaliados em cada consulta, sendo os mesmos: fase e tamanho da lesão, edema (inchaço) e intensidade da dor. Serão realizados registros fotográficos das lesões com fins de acompanhamento do caso.

Você ainda receberá orientações de higiene bucal ao longo da pesquisa, suporte odontológico e orientações sobre os cuidados de aplicação da luz de terapia fotodinâmica para herpes.

Com relação aos riscos da aplicação da luz LASER, você será orientado a utilizar óculos de proteção indicados pelo fabricante do LASER, com finalidade de evitar danos em seus olhos. Todos os procedimentos de proteção individual também serão utilizados, visando reduzir os riscos de contaminação devido ao uso dos óculos e do aparelho de luz LASER. Com relação a terapia fotodinâmica, a mesma não apresenta contraindicações e nem efeitos colaterais adversos, sendo sua aplicação segura na odontologia.

Como benefício direto você receberá orientações e terá seu tratamento para herpes efetuado, e como benefício indireto, você poderá nos ajudar a conhecer um pouco mais sobre como tratar feridas de herpes em pessoas sem comprometimento da imunidade, assim como você, e em pessoas que possuem algum tipo de câncer.

Vale a pena lembrar que todos os tratamentos efetuados ao longo desta pesquisa (exame clínico e terapia fotodinâmica), bem como os materiais utilizados, serão custeados pela Instituição em que você está sendo atendido (HU/UFSC).

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação neste estudo não é obrigatória e não haverá custos nem pagamentos pela mesma. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode

retirar seu consentimento de participação a qualquer momento, sem que esta escolha lhe traga prejuízo ao tratamento odontológico planejado. Você também não receberá punição ou prejuízo por essa escolha.

*PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E
ACESSO AOS REGISTROS*

Durante a realização deste estudo, o pesquisador responsável irá coletar informações sobre você, buscando as mesmas em seu prontuário médico e realizando avaliações clínicas. Todos esses dados serão analisados e mantidos em sigilo, sem que sua identidade seja revelada. Os resultados dessa pesquisa serão utilizados em publicações futuras e você terá acesso a eles a qualquer momento da pesquisa. Basta entrar em contato com o responsável pela pesquisa.

CONTATO COM OS PESQUISADORES

Se você apresentar alguma dúvida em relação ao estudo, você deverá entrar em contato com a pesquisadora do estudo Fernanda Weber Mello, pelos telefones (48) 3369-1970 / (48) 9834-6905. Esta pesquisa atende a Resolução do CNS 466/2012 e conta com a aprovação do CEPESH/UFSC. Caso você apresente alguma dúvida ética, o contato com o Comitê de ética dessa Instituição pode ser realizado por meio do telefone (48) 3721-9206 ou e-mail: cep@reitoria.ufsc.br.

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

A pesquisadora responsável por esta pesquisa, Prof.^a Dr.^a Etiene de Andrade Munhoz, promete seguir a Resolução CNS nº466/12 em todos os seus itens, destacando a garantia de indenização aos pacientes participantes, por meio de suporte clínico odontológico para eventuais danos decorrentes da aplicação da técnica de PDT em feridas de herpes, bem como a isenção de custos dos mesmos com tratamentos odontológicos e exames de laboratório decorrentes deste estudo.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Eu _____, CPF _____, RG _____,
residente à _____,

estou ciente que me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências durante e depois da minha participação. Declaro ter sido informado e estar devidamente esclarecido sobre os objetivos deste estudo a que opto em participar. Recebi garantias de total sigilo e de obter novos esclarecimentos sempre que desejar, assim como afirmo também ter recebido uma via (cópia) do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Assim, concordo em participar voluntariamente deste estudo e sei que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer benefício.

Florianópolis __ / __ / ____

Assinatura do participante

Assinatura da pesquisadora: Fernanda Weber Mello

Assinatura da Pesquisadora: Etiene de Andrade Munhoz

APÊNDICE C - Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do grupo III

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Fernanda Weber Mello, estudante do Curso de Graduação em Odontologia, do Centro de Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina (CCS/UFSC), com orientação das professoras Dr.^a Etiene de Andrade Munhoz e Dr.^a Alessandra Rodrigues de Camargo, convido você a participar da pesquisa intitulada “A eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes”.

O objetivo deste documento é dar a você informações suficientes sobre a pesquisa ao qual você está sendo convidado a participar.

OBJETIVO DO ESTUDO

Este estudo tem por objetivo avaliar se a terapia fotodinâmica (aplicação da luz LASER + corante com finalidade de efeito antimicrobiano), apresenta a mesma efetividade em pacientes com câncer e em pacientes saudáveis, quando usada para tratar as feridas de herpes, como as que você tem na sua boca. Outro objetivo é comparar a eficácia da terapia fotodinâmica e do medicamento Aciclovir, para tratar feridas de herpes em pacientes sem comprometimento da imunidade, como você.

PROCEDIMENTOS

Você receberá um exame clínico de toda sua boca e, confirmada a ferida de herpes, você irá responder a um questionário para sua identificação. Após será dado início ao tratamento com medicamento de uso externo Aciclovir em creme, que é o tratamento padrão utilizado para feridas de herpes.

Você receberá a medicação Aciclovir tópico (creme) na primeira consulta, e iniciará o tratamento de acordo com as orientações dos pesquisadores. Para avaliar a evolução e a cicatrização completa da lesão de herpes, você será atendido 5

(cinco) vezes no decorrer de uma semana: uma consulta inicial, 24 horas, 48 horas, 72 horas e 1 semana após a primeira consulta. Os dados avaliados em cada consulta são: fase e tamanho da lesão, edema (inchaço) e intensidade da dor serão coletados. Serão realizados registros fotográficos das lesões com fins de acompanhamento do caso.

Você ainda receberá orientações de higiene bucal ao longo da pesquisa, suporte odontológico e orientações sobre os cuidados de aplicação do medicamento para herpes.

Com relação ao medicamento Aciclovir, o mesmo é amplamente utilizado para tratamento de feridas de herpes, sendo que, seus efeitos adversos são pouco frequentes e estão principalmente relacionados a reações alérgicas no local da aplicação. Caso você apresente alergia a esse medicamento, este será suspenso e você será reavaliado clinicamente. Todo suporte clínico será oferecido nessa situação.

Como benefício direto você receberá orientações e terá seu tratamento para herpes efetuado, e como benefício indireto, você poderá nos ajudar a conhecer um pouco mais sobre como tratar feridas de herpes em pessoas que, assim como você, são saudáveis (sem comprometimento da imunidade) e em aquelas que possuem algum tipo de câncer.

Vale a pena lembrar que todos os tratamentos efetuados ao longo desta pesquisa (exame clínico e o medicamento), bem como os materiais utilizados, serão custeados pela Instituição em que você está sendo atendido (HU/UFSC).

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação neste estudo não é obrigatória e não haverá custos nem pagamentos pela participação. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento de participação a qualquer momento, sem que esta escolha lhe traga prejuízo ao tratamento odontológico planejado. Você não receberá punição ou prejuízo por essa escolha.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS

Durante a realização deste estudo, o pesquisador responsável irá coletar informações sobre você, buscando as mesmas em seu prontuário e realizando

avaliações clínicas. Todos esses dados serão analisados e mantidos em sigilo, sem que sua identidade seja identificada em nenhum momento. Os resultados dessa pesquisa serão utilizados em publicações futuras e você terá acesso a eles a qualquer momento da pesquisa. Basta entrar em contato com o responsável pela pesquisa.

CONTATO COM OS PESQUISADORES

Se você apresentar alguma dúvida em relação ao estudo, você deverá entrar em contato com a pesquisadora do estudo Fernanda Weber Mello, pelos telefones (48) 3369-1970 / (48) 9834-6905. Esta pesquisa atende a Resolução do CNS 466/2012 e conta com a aprovação do CEPESH/UFSC. Caso você apresente alguma dúvida ética, o contato com o Comitê de ética dessa Instituição pode ser realizado por meio do telefone (48) 3721-9206 ou e-mail: cep@reitoria.ufsc.br.

DECLARAÇÃO DO PESQUISADOR

A pesquisadora responsável por esta pesquisa, Prof.^a Dr.^a Etiene de Andrade Munhoz, promete seguir a Resolução CNS nº466/12 em todos os seus itens, destacando a garantia de indenização aos pacientes participantes, por meio de suporte clínico odontológico para eventuais danos decorrentes da pesquisa, bem como a isenção de custos dos mesmos com tratamentos odontológicos e exames de laboratório decorrentes deste estudo.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Eu _____, CPF _____, RG _____, residente à _____, estou ciente que me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências durante e depois da minha participação. Declaro ter sido informado e estar devidamente esclarecido sobre os objetivos deste estudo a que opto em participar. Recebi garantias de total sigilo e de obter novos esclarecimentos sempre que desejar, assim como afirmo também ter recebido uma via (cópia) do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Assim, concordo em participar voluntariamente deste estudo e sei que

posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer benefício.

Florianópolis __ / __ / ____

Assinatura do participante

Assinatura da pesquisadora: Fernanda Weber Mello

Assinatura da Pesquisadora: Etiene de Andrade Munhoz

APÊNDICE D - Ficha clínica Pacientes Oncológicos (Grupo I)**Estudo: A eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes**Geral

Nome completo:
Data de nascimento: ___/___/_____
Gênero: (1)Feminino (2)Masculino
Estado civil: (1) Solteiro(2) Casado (3) Viúvo (4) Divorciado
Cor da pele:(1) Leucoderma (2) Melanoderma (3) Xantoderma (4) Feoderma
Endereço:
Telefone:
Escolaridade:
Renda Familiar aproximada:
Tabagismo: (1) Sim(2) Não Quantidade:
Etilismo:(1) Sim (2) Não Quantidade:
Comorbidades:
Medicações em uso:

Oncológico:

Doença base:
Protocolo quimioterapia:
Tempo de internação:

Herpes:

Tempo de infecção:
Frequência de recorrência:
Duração aproximada dos episódios:
Localização preferencial das lesões:
Terapias utilizadas anteriormente:

Exame físico:

Obs: _____

Critérios para classificação:**Fase da lesão:**

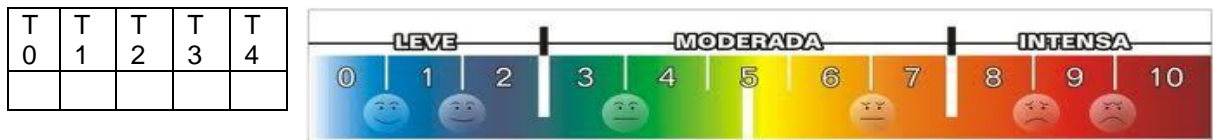
T 0	T 1	T 2	T 3	T 4		
					Score 0	Fase prodrômica
					Score 1	Mácula (eritema)
					Score 2	Pápula (elevações em pele, sem acúmulo de fluídos)
					Score 3	Vesículas (bolhas, com acúmulo de fluído em seu interior)
					Score 4	Crosta
					Score 5	Cura (pele normal).

Tamanho da lesão:

T 0	T 1	T 2	T 3	T 4	
					Score 0 Ausência de lesão
					Score 1 Lesão pequena (com tamanho entre 0,1 e 2 mm)
					Score 2 Lesão média (com tamanho entre 2,1 e 4,9 mm)
					Score 3 Lesão extensa (com tamanho maior que 5 mm)

Edema:

T 0	T 1	T 2	T 3	T 4	
					Score 0 Ausência de edema
					Score 1 Edema discreto
					Score 2 Edema moderado
					Score 3 Edema extenso (cobrindo uma área maior que 1 cm ²)

Intensidade da dor:

APÊNDICE E – Ficha clínica Pacientes Imunocompetentes (Grupo II e III)

Estudo: A eficácia do uso de terapia fotodinâmica para lesões de herpes simples em pacientes oncológicos e imunocompetentes

() Grupo II () Grupo III

Geral

Nome completo:
Data de nascimento: ___/___/_____
Gênero: (1)Feminino (2)Masculino
Estado civil: (1) Solteiro(2) Casado (3) Viúvo (4) Divorciado
Cor da pele:(1) Leucoderma(2) Melanoderma (3) Xantoderma (4) Feoderma
Endereço:
Telefone:
Escolaridade:
Renda Familiar aproximada:
Tabagismo: (1) Sim(2) Não Quantidade:
Etilismo:(1) Sim (2) Não Quantidade:
Comorbidade:
Medicações em uso:

Herpes:

Tempo de infecção:
Frequência de recorrência:

Duração aproximada dos episódios:
Localização preferencial das lesões:
Terapias utilizadas anteriormente:

Exame físico:

Obs: _____

Critérios para classificação:**Fase da lesão:**

T 0	T 1	T 2	T 3	T 4		
					Score 0	Fase prodrômica
					Score 1	Mácula (eritema)
					Score 2	Pápula (elevações em pele, sem acúmulo de fluídos)
					Score 3	Vesículas (bolhas, com acúmulo de fluído em seu interior)
					Score 4	Crosta
					Score 5	Cura (pele normal).

Tamanho da lesão:

T 0	T 1	T 2	T 3	T 4		
					Score 0	Ausência de lesão
					Score 1	Lesão pequena (com tamanho entre 0,1 e 2 mm)
					Score 2	Lesão média (com tamanho entre 2,1 e 4,9 mm)
					Score 3	Lesão extensa (com tamanho maior que 5 mm)

Edema:

T 0	T 1	T 2	T 3	T 4	
					Score 0 Ausência de edema
					Score 1 Edema discreto
					Score 2 Edema moderado
					Score 3 Edema extenso (cobrindo uma área maior que 1 cm ²)

Intensidade da dor: