PAOLA ARAGON ZANELLA

Avaliação da Terapia Preventiva com Laser de Baixa Potência na frequência de recorrências do herpes labial. Estudo in vivo, randomizado, cego

São Paulo

2019

PAOLA ARAGON ZANELLA

Avaliação da Terapia Preventiva com Laser de Baixa Potência na frequência de recorrências do herpes labial. Estudo in vivo, randomizado, cego

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Dentística) para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Laser em Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos de Paula Eduardo

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Zanella, Paola Aragon.

Avaliação da Terapia Preventiva com Laser de Baixa Potência na frequência de recorrências do herpes labial. Estudo in vivo, randomizado, cego / Paola Aragon Zanella; orientador Carlos de Paula Eduardo -- São Paulo, 2019.

79 p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Dentística – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida

1. Simplexvírus. 2. Herpes simples. 3. Laser de baixa potência. 4. Terapia a laser - prevenção. I. Eduardo, Carlos de Paula. II. Título.

Zanella PA. Avaliação da Terapia Preventiva com Laser de Baixa Potência na frequência de recorrências do herpes labial. Estudo in vivo, randomizado, cego. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 03/09/2020

Banca Examinadora

Prof. Dr.Luiz Fernando Onuchic

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovada

Profa. Dra.Karen Müller Ramalho

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade Ibirapuera

Julgamento: Aprovada

Profa. Dra.Luciane Azevedo

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovada

Agradeço primeiramente aos meus pais, Reginaldo Zanella e Carmen Sylvia Aragon e Silva Zanella, que sempre estiveram ao meu lado me incentivando, motivando, assim como, me acolhendo nos momentos difíceis, estando do meu lado sempre que as dificuldades surgiam, me ajudando a tornar cada passo mais leve. Essa conquista é fruto de tudo que fizeram por mim durante toda a minha vida, amo vocês imensuravelmente e tenho uma gratidão infinita por ter vocês como pais.

Agradeço também à equipe do LELO, Liliane de Souza e Souza, Maria Leni Bueno da Silva e Ana Maria Souza que me deram todo o suporte para que essa pesquisa acontecesse de forma leve e divertida e por todo o carinho enquanto eu estava atendendo os pacientes durante tantos anos.

Agradeço ao Professor Luiz Fernando Onuchic pela grande colaboração ao orientar qual seria a melhor forma da análise estatística dos dados recolhidos e também ao seu aluno, Elieser Watanabe, que realizou os complexos testes estatísticos e os descreveu brilhantemente deste trabalho. Sem eles não conseguiria extrair o melhor dos meus dados.

Por fim gostaria de agradecer imensamente meus queridos professores que me orientaram com tanto carinho e sabedoria nessa jornada de 5 anos tão importante na minha construção não apenas profissional, mas também pessoal. Meu muito obrigado ao meu querido orientador Prof. Dr. Carlos de Paula Eduardo e minhas queridas co-orientadoras Profa. Dra Ana Cecília Correa Aranha, Profa. Dra. Luciane Hiramatsu Azevedo e Profa. Dra. Karen Müller Ramalho. Meu carinho e admiração por vocês é imenso e me sinto uma pessoa de sorte por ter tido a oportunidade de poder trabalhar sob a orientação desses grandes mestres.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 no período de um ano durante mestrado e com apoio da FAPESP por um ano no período de iniciação científica.

RESUMO

Zanella PA. Avaliação da Terapia Preventiva com Laser de Baixa Potência na frequência de recorrências do herpes labial. Estudo in vivo, randomizado, cego [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia: 2019. Versão Corrigida.

Este estudo clínico, randomizado e cego teve como objetivo de avaliar a efetividade da laserterapia na prevenção de Herpes Labial Recorrente. Foram recrutados 158 voluntários, esses divididos de forma randômica em 3 grupos: Laser 1 (n=61), Laser 2 (n=50) e Placebo (n=47). Grupo Laser 1: Os parâmetros utilizados foram: 100mW, 808nm, 1J, 10 segundos por ponto, 33,33 J/cm². Foram realizados cerca de 50-60 pontos de irradiação, com distância de 1 cm entre eles, nos lábios do paciente e região perioral. O tratamento foi composto por 2 fases de irradiação: Fase 1 - Foram realizadas cerca de 2 à 3 sessões de irradiação por semana até completar 10 sessões, com intervalo de 48 horas entre elas (segunda, quarta e sexta-feira). Fase 2: Após 6 meses foram realizadas mais 5 sessões, da mesma forma com intervalo de 48 horas entre elas. Grupo Laser 2: A irradiação foi realizada do mesmo modo e com a mesma frequência descritos acima para o Grupo 1. Os parâmetros utilizados foram: 100mW, 810nm, 2J, 20 segundos por ponto, 66,66 J/cm². Grupo Placebo: O equipamento laser foi posicionado nos mesmos pontos e do mesmo modo que nos grupos Laser, no entanto a potência do equipamento foi 0mW e energia utilizada 0J, 0 J/cm². Os pacientes foram avaliados com relação a frequência e intensidade de recorrência do herpes labial previamente ao início do tratamento, por meio de questionários, previamente a Fase 2 e 6 meses após o término da Fase 2. A análise dos dados foi avaliada através de teste estatístico não paramétrico. Os resultados obtidos por meio dos dados recolhidos neste trabalho para avaliar a efetividade do tratamento preventivo de recorrências de herpes labial utilizando laserterapia de baixa potência mostraram que o Grupo 1 (1J) teve melhores resultados em número de lesões por ano e também em relação a severidade a longo prazo em relação ao Grupo 2 (2J). Ambos os Grupos Laser (G1 e G2) foram estatisticamente mais efetivos que o Grupo 3 – Placebo em todos os aspectos analisados. Dentre os pacientes do G1 e G2, 44% não apresentou mais lesões após 6 meses do final do

tratamento, porém esse número caiu/foi menor no quarto questionário: 18% desses não apresentaram mais lesões; 14% deles não apresentaram lesões em nenhum momento da pesquisa. Já no G3 (placebo) 100% dos pacientes apresentaram lesões no decorrer do acompanhamento. Todos os pacientes que receberam tratamento com laser e tiveram recidivas, apresentaram melhora significativa na frequência e/ou na severidade das lesões. Nenhum paciente apresentou efeitos colaterais ao tratamento, mostrando que o laser de baixa potência é efetivo, não somente no tratamento das lesões de herpes labial, mas também na diminuição na frequência de recidivas e da severidade das lesões pós irradiação.

Palavras-chave: Herpes Labial Recorrente. Vírus Herpes Simples. Laser de baixa potência. Laserterapia. Prevenção.

ABSTRACT

Zanella PA. Low-Intensity Laser Preventive Therapy Evaluation in the frequency of Herpes Labialis recurrences. In vivo randomized blind study. [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2019. Versão Corrigida

The present study aims to evaluate the effectiveness of the application of low-intensity laser in the prevention of Herpes Simplex Labialis recurrences through a randomized controlled clinical trial. Until the present moment 158 volunteers were recruited to participate in the study, randomly divided into three study groups: Laser 1 (n = 61), Laser 2 (n = 50) and placebo (n = 47). Laser Group 1: The parameters used are: 100mW, 808nm, 1J, 10 seconds per point. There is about 40-50 irradiation points, with a distance of 1 cm between them on the lips of the patient, perioral skin and next to the nose. The treatment consists in two phases of irradiation: Phase 1 - consists in 10 sessions, 3 sessions per week, with an interval of 48 hours between them (Monday, Wednesday and Friday). Phase 2: After 6 months an additional 5 sessions are conducted, with an interval of 48 hours between them. Laser Group 2: Irradiation is performed in the same manner and with the same frequency as described above. The parameters used are: 100mW, 810nm, 2J, 20 seconds per point. Placebo: The laser is positioned at the same points and in the same manner as in the Laser groups, however the parameters used are: 0mW and 0J. The patients were evaluated according to frequency and labial herpes recurrence intensity prior to initiation of treatment, prior to Phase 2 and 6 months after the end of Phase 2. Data analysis was statistically evaluated by nonparametric statistical test. The results showed that Group 1 had better results in reduction of number of lesions per year and also in the severity of recurrences in long-term compared to Group 2. Both Laser Groups (G1 and G2) were statistically more efficient than Group 3 (Placebo) in all aspects analyzed. Among Group 1 and 2 patients, 44% had no further lesions 6 months after the end of treatment, but this number was reduced on the fourth questionnaire: 18% of these had no further lesions; 14% of them had no lesions at any time during the research. In Group 3 (placebo), 100% of the patients presented lesions during follow-up. All patients who received laser treatment (G1 and G2) and

had recurrences had significant improvement in frequency and/or severity of lesions. No patient had side effects from treatment, showing that the low power laser is effective not only in the treatment of herpes labialis lesions but also in reduction of the frequency of recurrences and severity of post irradiation lesions.

Keywords: Recurrent Herpes Labialis. Herpes Simplex Virus. Low power laser Laser therapy. Prevention.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 4.1 - Equipamento Therapy da DMC do LELO.....	29
Figura 4.2 - Pontos de aplicação do Laser de Baixa Potência	32
Figura 4.3 - Fluxograma CONSORT	35
Figura 5.1 - Incômodo (numa escala de 0 a 10)	37
Figura 5.2 - Qual o maior incomodo	42
Figura 5.3 - Frequência/ano	42
Figura 5.4 - Severidade das lesões	43
Figura 5.5 - Dor	43
Figura 5.6 - Quantificação da dor	44
Figura 5.7 - Número de eventos de herpes labial recorrente	48
Figura 5.8 - Escala de dor nos eventos	49
Figura 5.9 - Nota pessoal atribuída ao tratamento	49
Figura 5.10 - Relato de lesões menores	59
Figura 5.11 - Relato de menor tempo de cicatrização.....	59
Figura 5.12 - Relato de menor frequência no aparecimento de lesões	59
Figura 5.13 - Número de eventos de herpes labial por ano	62
Figura 5.14 - Relataram: Menor frequência de lesões	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Descrição dos tratamentos realizados	31
Tabela 4.2 - Tratamentos de lesões de manifestações orais de herpes labial dor....	32
Tabela 5.1 - Dados demográficos, comorbidades e hábitos	38
Tabela 5.2 - Uso habitual medicamentos na avaliação basal.....	39
Tabela 5.3 - Caracterização basal dos episódios de herpes labial recorrente	40
Tabela 5.4 - Caracterização basal de acometimento topográfico e sintomas das lesões de infecções de herpes labial recorrente	41
Tabela 5.5 - Caracterização basal dos desencadeantes das lesões de herpes labial recorrente	45
Tabela 5.6 - Primeira avaliação após tratamento: Episódios de infecções de herpes labial recorrente e desencadeantes	47
Tabela 5.7 - Primeira avaliação após tratamento: Intensidade, tempo até remissão e busca por auxílio odontológico	48
Tabela 5.8 - Primeira avaliação após tratamento: Mudanças de características de infecções de herpes labial recorrente em relação ao basal e avaliação de dor	50
Tabela 5.9 - Segunda avaliação após tratamento: Episódios e infecções de herpes labial recorrente e desencadeantes	52
Tabela 5.10 - Segunda avaliação após tratamento: Intensidade, tempo até remissão e busca por auxílio odontológico	43
Tabela 5.11 - Segunda avaliação após tratamento: Mudanças de características de infecções de herpes labial recorrente em relação ao basal e avaliação de dor	54
Tabela 5.12 - Terceira avaliação após tratamento: Episódios e infecções de herpes labial recorrente e desencadeantes	56
Tabela 5.13 - Terceira avaliação após tratamento: Intensidade, tempo até remissão e busca por auxílio odontológico	57
Tabela 5.14 - Terceira avaliação após tratamento: Mudanças de características de infecções de herpes labial recorrente em relação ao basal e avaliação de dor	58

Tabela 5.15 - Regressão logística para presença de recidivas na primeira avaliação após tratamento de acordo com grupo	60
Tabela 5.16 - Regressão logística para presença de recidivas na primeira avaliação após tratamento ou não com laser	61
Tabela 5.17 - Média número de eventos de herpes labial recorrente, escala de dor média e nota média	62
Tabela 5.18 - Análise multivariável para recidivas por ano e grupos de tratamento .	63
Tabela 5.19 - Análise multivariável para eventos de herpes labial recorrente por ano e tratamento com laser	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACV	Acyclovir
ATP	Trifosfato de adenosina
CCO	Citocromo c oxidase
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
G3	Grupo 3
HLR	Herpes Labial Recorrente
HVS-1	Herpes Vírus Simples tipo 1
LELO	Laboratório Especial de Laser em Odontologia
NO	Óxido nítrico
PDT	Photodynamic Therapy (Terapia fotodinâmica)

LISTA DE SÍMBOLOS

cm^2	Centímetros cuadrados
mW	Milliwatt
J	Joules
nm	Nanometro
J/cm^2	Joules por centímetro cuadrado
cm	Centímetros

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	23
3	PROPOSIÇÃO	27
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	31
5	RESULTADOS	39
6	DISCUSSÃO	67
7	CONCLUSÃO.....	73
	REFERÊNCIAS	75
	APÊNDICE.....	79
	ANEXOS	83

1 INTRODUÇÃO

O vírus herpes simples (HSV-1) está presente em 70 a 90% dos pacientes, mas se manifesta em 20 a 40% da população mundial como herpes labial recorrente (HLR) (1,2) ou seja, em 15,5 milhões de pessoas apenas no Brasil. As manifestações de herpes labial recorrente causam dor e desconforto, assim como restrição social devido incômodo do aspecto estético. (3,4) Em pacientes imunocomprometidos o quadro se agrava, causando bastante dor e uma demora maior na cicatrização o que afeta diretamente a qualidade de vida do paciente. (5) As atuais medicações disponíveis demonstram um efeito limitado, uma vez que essas não alteram a frequência das recorrências. (6,7) Levando isso em consideração muitos estudos vem sendo feitos para buscar alternativas para solucionar o problema que o Herpes Labial causa na vida dos pacientes, porém mesmo que os resultados sejam promissores, ainda faltam estudos controlados de alta qualidade na literatura para existir evidências científicas mais fortes de sua efetividade. (8) O laser de baixa potência pode ser uma ótima ferramenta na clínica odontológica, oferecendo aos pacientes maior bem-estar e tempo de recuperação reduzido, quando empregado com conhecimentos sólidos sobre os seus mecanismos de ação. Diversos fatores influenciam na eficácia desta terapia, como os parâmetros relacionados à luz (comprimento de onda, energia, tempo), a condição clínica e características individuais do paciente (idade, imunocompetência) e características ópticas do tecido alvo (coloração, estrutura, espessura). (9) Portanto, diante de poucas evidências encontradas na literatura sobre o efeito positivo da laserterapia de baixa potência na prevenção de recorrências de Herpes Simples Labial, este estudo clínico, randomizado e cego teve como objetivo avaliar a efetividade da terapia de fotobiomodulação na prevenção de Herpes Labial Recorrente, analisando a média de recorrências por ano e também severidade das lesões de acordo com relato dos pacientes em relação à frequência em que as lesões aparecem, tamanho das lesões, tempo de cicatrização e dor. A maior vantagem de se utilizar o laser de baixa potência é a ausência de efeitos colaterais e diminuição do uso de medicamentos antivirais, o que é mais significativo para pacientes imunocomprometidos. (8)

2 REVISÃO DA LITERATURA

Herpes Virus Simpels (tipo 1)

O herpes labial recorrente é uma infecção que perdura durante toda a vida e seu curso clínico é bem conhecido. Sua transmissão é através do contato direto com secreções infectadas por herpes simples tipo 1 (HSV-1) (10) e sua primeira manifestação clínica apresenta sinais e sintomas como inchaço, queimação ou formigamento, que o paciente descreve antes do aparecimento das pápulas e vesículas. (11)

O primeiro contato com o HSV-1 causa a infecção primária. Seus sinais clínicos são múltiplas vesículas orais, calafrios, febre, fadiga e dor muscular. Esta pode durar de 10 a 14 dias. (3) Normalmente, a infecção primária é mais comumente observada em crianças, adolescentes ou jovens adultos e é mais severa que a herpes labial recorrente. A infecção primária pode se apresentar também de forma subclínica. (10) Após a resolução das lesões causadas pela infecção primária, o vírus estabelece um estado latente em gânglios sensoriais, mas comumente no gânglio trigeminal. O vírus pode ser reativado quando o paciente é exposto a estímulos estressantes como a exposição ao sol ou desequilíbrios emocionais ou sistêmicos. Quando isso acontece o vírus migra através dos nervos sensoriais até a pele e a mucosa, atingindo o epitélio basal dos lábios e da área perioral onde se reproduz, então se estabelece um episódio clínico de herpes labial recorrente. (12,13) Os pacientes descrevem um período prodrômico de formigamento, queimação ou coceira antes da aparição de sinais clínicos. Logo em seguida aparecem as pápulas, que evoluem para máculas, essas evoluem para vesículas, que consiste na fase mais contagiosa, e então para a fase de crosta em até 72 a 96 horas e, em seguida, ocorre a fase de crosta referente a cicatrização. As áreas mais comumente afetadas são a região dos lábios e perioral. (10,11) Os sinais clínicos como dor, edema e eritema são consequências da resposta inflamatória gerada pelo sistema imunológico do paciente. Por isso, é evidente que os pacientes com HLR tem dois problemas médicos concomitantes: a multiplicação do vírus e, conseqüentemente, a reação excessiva do sistema imunológico. (14)

Um grande número de tratamentos para a recorrência da infecção do vírus herpes simples já foi estudado, porém são necessários mais estudos clínicos randomizados e cegos para o estabelecimento de tratamentos mais efetivos.

Tratamento convencional

O tratamento mais comum é baseado em compostos ou pomadas antivirais tais como o Acyclovir (ACV), o Valacyclovir ou Famciclovir. A maioria dos medicamentos desenvolvidos para agir contra o HSV são agentes antivirais chamados nucleosídeos e análogos de nucleotídeos, que bloqueiam a reprodução viral. Esses medicamentos não curam o paciente, mas sim diminuem os sintomas das lesões. Além disso, a administração contínua destas drogas pode promover a resistência dos vírus aos medicamentos, não diminui a frequência das manifestações e geralmente só tem bons resultados quando usada na fase prodrômica, logo antes da aparição das vesículas. (2,11,15–18)

Nas últimas décadas, diferentes tipos de vacinas HSV, incluindo vacinas inativadas, vacinas de peptídeos contendo vários antígenos estruturais e vacinas deficientes para replicação foram investigadas para avaliar sua eficácia e segurança. Essas vacinas permitem respostas de linfócitos T citotóxicos (CTL) em animais e, em cultura de células, neutralizam a produção de anticorpos que bloqueiam a entrada viral em ensaios clássicos de neutralização. No entanto, um estudo clínico dessas vacinas candidatas sugeriram que não houve proteção clínica efetiva em seres humanos. (19–21)

Outras abordagens terapêuticas que têm sido utilizados no tratamento das lesões causadas pelo HSV-1 incluem a crioterapia e utilização de vitaminas, a fim de aumentar a resistência do sistema imunológico. (22,23)

Uma revisão de literatura publicada em 2015 (24) analisou 32 ensaios clínicos randomizados, com um total de 2.640 participantes imunocompetentes, cobrindo 19 tratamentos na busca de possíveis efeitos preventivos de lesões de herpes labial recorrente com o uso de medicações. Esse estudo concluiu que o uso a longo prazo de agentes antivirais orais pode prevenir a HSL, mas o benefício clínico é muito pequeno. Por outro lado, as evidências sobre agentes antivirais tópicos e outras intervenções não mostraram eficácia ou não puderam confirmar sua eficácia na prevenção da HSL.

Mecanismo de ação do laser de baixa potência nas células

A irradiação a laser pode induzir um fotobiomodulador (PBM) efeito sobre células e tecidos, contribuindo para uma modulação dirigida dos comportamentos celulares, potencializando o processos de reparação de tecidos. Fotobiomodulação (PBM), também conhecida como terapia a laser de baixo nível (LLLT), pode induzir a proliferação celular e aumentar a diferenciação das células-tronco. A terapia a laser é um método não invasivo que contribui para o alívio da dor e reduz a inflamação, paralelamente à processos de reparação de tecidos. A aplicação dessas propriedades foi empregada e observada no tratamento de várias doenças e condições, como diabetes, lesão cerebral, lesão da medula espinhal, afecções dermatológicas, irritação oral e nas diferentes áreas da odontologia.(24)

O mecanismo bioquímico exato resultante da laserterapia ainda não foram bem estabelecidos.(25) Evidências sugerem que o efeito primário da laserterapia é a estimulação de citocromos mitocondriais, que, por sua vez, inicia a sinalização celular secundária. O resultado geral é o aumento da energia metabólica e viabilidade celular melhorada. (26–29) Dentro dos tecidos, existem três principais moléculas fotorreceptoras: hemoglobina, mioglobina e citocromo c oxidase (CCO). Destes, o CCO é o envolvido no metabolismo e produção de energia. (26,30) Nas mitocôndrias, principalmente as que sofreram algum estresse oxidativo, o óxido nítrico (NO) se liga ao CCO competitivamente deslocando oxigênio, inibindo a respiração celular e diminuindo assim a produção de ATP (trifosfato de adenosina). O ATP é a energia universal fonte em células vivas essenciais para todas as reações biológicas, e mesmo um pequeno aumento nos níveis de ATP pode aumentar a biodisponibilidade para alimentar as funções do metabolismo celular em geral. (31)

A laserterapia pode funcionar dissociando o NO do CCO, revertendo a inibição respiração e a geração de espécies reativas de oxigênio. (25) Essa mudança no potencial redox da célula, leva a maior oxidação (27) e maior geração de espécies reativas de oxigênio, causa a ativação de fatores de transcrição sensíveis ao redox, tal como o fator de nuclear-Kb, o que leva à expressão de uma variedade de produtos gênicos que impedem a morte celular, estimula a diferenciação de fibroblastos, a migração e síntese de colágeno, modula a ação inflamatória e resposta antioxidante, além de estimular a angiogênese e reparação tecidual. (32,33) Além disso, o NO é fotodissociado de outros reservas intracelulares, como a

hemoglobina nitrosilada e mioglobina nitrosilada, causando vasodilatação. (32) Além disso, o NO é um vasodilatador potente (34) e pode aumentar o suprimento de sangue para o tecido irradiado pelo laser. A regulação vascular mediada por fotobiomodulação aumenta a oxigenação dos tecidos e também permite um maior tráfego de células imunológicas. (35)

Uma das ações secundárias é a entrada de Ca^{2+} nas células por meio dos canais de íons sensíveis à luz, o que resulta em várias reações com espécies reativas de oxigênio, NO e AMP cíclico (cAMP), que então resulta na atividade de fatores de transcrição. (36)

Em 2002 Pereira NA et al. (37) mostraram um aumento na produção de fibroblastos irradiados com laser de baixa potência in vitro. Em 2011 Neves, MAI et al. mostraram que laserterapia de baixa potência resultou em quantidades significativamente maiores de fibras colágenas em tendões de ratos irradiados. (38)

Um estudo que teve como objetivo investigar o efeito do laser de baixa potência em microglia e também a sinalização subsequente de eventos de efeitos neuroprotetores e respostas fagocíticas mostrou que a fotobiomodulação pode atenuar o mediador pró-inflamatório pelo receptor toll-like (TLR). Caracterizadas por regulação negativa da expressão de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico (NO). (39) A inibição da sinalização de TLR desencadeada por LLLT foi alcançada pela ativação de tirosina quinases Src e Syk, o que levou à fosforilação da tirosina MyD88, prejudicando assim a cascata de sinalização pró-inflamatória dependente de MyD88. Além de descobrirem que a ativação de Src pode aumentar a atividade de Rac1 e o acúmulo de F-actina que tipificam a atividade de fagocitose microglial. Também descobriram que os inibidores de Src / PI3K / Akt impediram a fosforilação de Akt (Ser473 e Thr308), bloqueou a atividade de Rac1 e fagocitose microglial baseada em actina, indicando a ativação de Src / PI3K / Akt / Rac1 via de sinalização. (39)

Laserterapia em lesões

Os lasers de alta e baixa potência vem sendo utilizados como terapia para a diminuição das recorrências do HSV-1. Na fase vesicular, lasers de alta potência podem ser utilizados para o tratamento das lesões, promovendo a drenagem do conteúdo vesicular e descontaminação local, porém os pacientes relatam dor intensa

durante as aplicações, devido à alta temperatura e ao alto custo dos equipamentos, o tratamento é pouco difundido. (40) Por outro lado, o laser de baixa potência, cujo custo apresenta-se mais baixo, vem sendo utilizado para acelerar o processo de cicatrização e minimizar a frequência e formação de vesículas, além dos pacientes não relatarem dor tal como com o laser de alta potência. Recentemente, trabalhos mostram que a terapia fotodinâmica tem apresentado resultados satisfatórios *in vitro* na inativação de HSV-1 (22,41–43) e vem sendo aplicada *in vivo* com resultados satisfatórios e se mostrando mais eficiente que medicamentos como aciclovir (44–48). A terapia fotodinâmica baseia-se na interação de um corante fotossensível, que é aplicado sobre a vesícula drenada, e a luz do laser de baixa potência para causar a apoptose ou danificar a membrana de um sistema biológico, tal como o vírus do herpes simples, por foto-oxidação. (22,42,43)

Laserterapia na prevenção de lesões

A laserterapia de baixa potência também é utilizada para tratamentos que visam a prevenção de herpes labial recorrente. O tratamento preventivo de herpes labial recorrente tem mostrado resultados positivos na diminuição das recorrências e da severidade quando ocorrem e representam uma alternativa de tratamento para pacientes com infecções recorrentes herpes labial. (45) Esse resultado se deve provavelmente ao fato de o laser de baixa potência causar a inibição da reprodução do HSV-1 e também a sua capacidade de modulação da produção de citocinas pró-inflamatórias. (49) Apesar dos bons resultados que as terapias utilizando os lasers no tratamento e prevenção das recorrências de herpes labial vem apresentando, ainda poucos estudos clínicos controlados encontram-se publicados sobre o assunto. (50)

Existe na literatura duas revisões sistemáticas sobre terapias com laser no manuseio da Herpes Labial Recorrente. Essas encontraram alguns poucos artigos a respeito de prevenção de herpes utilizando o laser de baixa potência. (8,51) No estudo de Carvalho e colaboradores (2010) (52) foi observada uma tendência na diminuição das recorrências nos pacientes que receberam o tratamento com laser em comparação ao grupo controle, porém a diferença não se mostrou significativa. O trabalho foi um dos primeiros publicados na área, no entanto não se trata de um estudo controlado. Em 2015, Eduardo et al. descreveram casos clínicos onde foi

observada uma redução da frequência das manifestações de herpes labial durante 3 anos. (53) No trabalho de Schindl e Neuman, o primeiro estudo controlado sobre laser na prevenção das recorrências de herpes labial houve um intervalo de 37,5 semanas entre uma recorrência e outra nos pacientes que receberam o tratamento com laser, enquanto no grupo placebo o intervalo foi de 3 semanas. (50) No trabalho de Sanchez et al. no grupo laser ocorreram 84 recorrência, enquanto 114 ocorreram no grupo controle, após um ano do tratamento. (54) Velez-González et al. demonstraram uma redução significativa na frequência das recorrências nos pacientes pertencentes ao grupo laser e foi mais efetivo que a redução encontrada no grupo aciclovir. (55)

É sugestivo que a terapia com laser de baixa potência parece ter um efeito na redução das recorrências do herpes labial, porém é necessário que sejam feitos mais estudos que comprovem essa efetividade, visto que os artigos disponíveis apresentam protocolos e resultados variados. Portanto, o objetivo desse trabalho é testar protocolos com dois parâmetros distintos em um estudo randomizado e cego com um aparelho nacional acompanhando o paciente ao longo de 6 meses à 2 anos e meio após o término do tratamento.

3 PROPOSIÇÃO

Este estudo clínico, randomizado e cego teve como objetivo avaliar a efetividade da terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência na prevenção de Herpes Labial Recorrente, analisando o número de recorrências por ano e severidade das lesões após a realização do protocolo preventivo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

O equipamento utilizado foi o Therapy da DMC (Figura 4.1) que pertence ao Laboratório Especial de Laser em Odontologia (LELO) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), não havendo conflito de interesse entre a pesquisadora do presente estudo e a empresa que fabrica o equipamento. Se trata de um laser de Diodo, a sua ponta ativa possui uma área de 0,03 cm²; potência fixa de 100mW; energia 1, 2, 3, 4, 5 ou 6J; comprimento de onda laser vermelho (660nm), comprimento de onda laser infravermelho (808nm), podendo ou não haver emissão simultânea dos comprimentos de onda.

Previamente a cada irradiação, para verificar a emissão de potência do equipamento laser de baixa potência, um medidor de potência, modelo Laser Check (MMOpticsLtda, São Carlos, SP, Brasil) do LELO foi utilizado rotineiramente.

O equipamento foi devidamente higienizado antes e após a sua utilização. Os pacientes e a operadora utilizaram óculos protetores durante todo o tempo de irradiação.

Figura 4.1 - Equipamento Laser utilizado

Fonte: O autor

4.2 MÉTODO

4.2.1 Atendimento às normas da bioética

Após ser aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (Anexo A), em fevereiro 2016 foram iniciados os atendimentos para uma pesquisa de Iniciação Científica, que obteve bolsa FAPESP (Processo 2016/06335-2. Vigência 01/10/2016 a 30/09/2017) e continuada no Mestrado que obteve bolsa CAPES vigente no ano de 2019.

Foram recrutados 158 voluntários para participação no estudo, divididos de forma randomizada em 3 grupos de estudos. A metodologia da aplicação da terapia com laser de baixa potência do presente ensaio clínico é baseada no estudo publicado por Eduardo et al. (53) Antes de qualquer intervenção todos os pacientes assinaram o “Termo de consentimento livre e esclarecido” (Anexo B) de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras do Conselho Nacional de Saúde (Resolução nº 196/96).

4.2.2 Critérios de Inclusão

Os voluntários incluídos no estudo deveriam ser maiores de 18 anos que apresentavam Herpes Labial Recorrente.

4.2.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo voluntários nas seguintes condições: grávidas, lactantes, pacientes com doenças de pele (dermatite atópica, eczemas, etc.) e pacientes com história recente de uso de drogas (46). Pacientes que fizeram uso de agentes antivirais há menos de 4 semanas do início do estudo, ou pacientes que

fizerem uso concomitante de agentes antivirais não prescritos durante o presente estudo também são excluídos (13,49).

4.2.4 Tratamentos

Os pacientes foram avaliados previamente com relação a sua saúde sistêmica através de anamnese (Anexo C) e história prévia das lesões de herpes labial através do questionário 1 (Anexo D). Os tratamentos realizados nos diferentes grupos são descritos na tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Descrição dos tratamentos realizados

Grupo	Tratamento
Laser 1 (G1)	<p>Parâmetros: 100mW, 808nm, 1J, 10 segundos por ponto, 33,33J/cm².</p> <p>Foram realizados cerca de 40-50 pontos de irradiação, com distância de 1 cm entre eles, nos lábios do paciente e região perioral (Figura 4.2).</p> <p>O tratamento foi composto por 2 fases de irradiação:</p> <p>Fase 1 - Foram realizadas cerca de 2 a 3 sessões de irradiação por semana até completar 10 sessões, com intervalo de no mínimo 48 horas entre elas (segunda, quarta e sexta-feira).</p> <p>Fase 2: Após 6 meses foram realizadas mais 5 sessões, com intervalo de 48 horas entre elas (53).</p>
Laser 2 (G2)	<p>Parâmetros utilizados são: 100mW, 810nm, 2J, 20 segundos por ponto, 66,66 J/cm².</p> <p>A irradiação é realizada do mesmo modo e com a mesma frequência descritos acima.</p>
Placebo (G3)	<p>Parâmetros: 0mW, 0J, 0J/cm²</p> <p>O equipamento laser foi posicionado nos mesmos pontos e do mesmo modo que nos grupos Laser (Figura 4.2), assim como a frequência das sessões.</p> <p>Obs.: Como explicado no termo de consentimento esclarecido (Anexo 2), os pacientes tinham ciência de que haveria a possibilidade de estarem no grupo placebo e esses têm hoje a possibilidade de realizar o tratamento preventivo.</p>

Figura 4.2 Pontos de irradiação do Laser de Baixa Potência

Fonte: Eduardo et al. (2012) x

Caso no decorrer do tratamento descrito acima, o paciente tenha apresentado recorrência do herpes labial, o protocolo adotado variou de acordo com a fase em que a recorrência se apresentou, como descrito na tabela 4.2. Os pacientes do Grupo Placebo passaram pelo mesmo procedimento, porém com o laser emitindo 0J/cm²:

Tabela 4.2: Tratamento de lesões de manifestações orais de herpes labial

Fase	Tratamento
Fase Prodrômica	O paciente foi imediatamente submetido a 5 sessões adicionais preventivas no local.
Fase de Vesícula ou de Crosta	Caso tenham aparecido vesículas foi feita a terapia fotodinâmica (PDT). As vesículas foram drenadas delicadamente com auxílio de uma agulha gengival e então foi colocado azul de metileno (0,01%) por 5 minutos, em seguida com o equipamento configurado nos seguintes parâmetros: 100mW, 660nm e 4J, 133,33J/cm ² a lesão e a região ao redor foram irradiadas. Na fase de crosta também foi realizada a terapia fotodinâmica sobre a região, assim como o protocolo descrito acima.

4.2.5 Avaliação dos tratamentos

O paciente foi avaliado com relação a frequência e intensidade da recorrência do herpes labial previamente ao início do tratamento (Anexo D), previamente a Fase 2 (Anexo E) e 6 meses após o término da Fase 2 (Anexo E).

Os dados quantitativos contínuos e semi-contínuos foram testados para normalidade utilizando-se o teste de Shaphiro-Wilk. As variáveis de distribuição não-paramétricas encontram-se expressas em mediana e percentis 25-75%. Comparações entre múltiplos grupos para variáveis de distribuição não paramétricas foram realizadas utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis. Análise multivariável para variável dependente contínua foi realizada com análise de variância de quatro vias. Para esse teste, selecionamos as variáveis independentes com maior nexo de potencial interferência e/ou detecção de associação em teste univariável. Análises pós-teste com comparações múltiplas foram corrigidas com o método de Bonferroni. Dados categóricas nominais e ordinais estão expressos em número e porcentagem. Comparações entre grupos para variáveis categóricas foram realizadas se utilizando Qui-quadrado. Os residuais padronizados e ajustados foram calculados para cada célula e o P resultante foi corrigido com o método de Bonferroni. Variáveis dependentes binárias foram analisadas utilizando-se regressão logística múltipla. Para esse teste, as variáveis independentes foram selecionadas por meio de associação com $P < 0,2$ em teste de Qui quadrado. Como o presente estudo apresenta múltiplas aferições em tempos distintos, selecionamos a aferição no tempo de maior discriminação estatística. Nas análises pós-teste com múltiplas comparações foi utilizada a correção de Bonferroni. Para este estudo foi adotado um risco alfa de 0,05.

4.2.6 Recrutamento dos pacientes

Os pacientes foram recrutados de fevereiro de 2016 até agosto de 2018 para avaliação e orientação de como aconteceria a sua participação voluntária ao tratamento. A divulgação da pesquisa para o recrutamento foi feita principalmente

por meio de mídias sociais como *Facebook*, *Whatsapp*, *Jornal da USP* e também por cartazes espalhados pelo Campus da Universidade de São Paulo, além de indicação dos próprios pacientes ou de colegas cirurgiões-dentistas.

4.2.7 Atendimento dos pacientes

Os pacientes foram atendidos todas às segundas, quartas e sextas das 13:30h às 17:30 entre fevereiro de 2016 e fevereiro de 2019, no Laboratório Especial de Laser em Odontologia (LELO) na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP). O equipamento utilizado foi o Laser Therapy da DMC, assim como descrito anteriormente.

4.2.8 Apoio institucional recebido

Todos os procedimentos realizados foram conduzidos no Laboratório Especial de Laser em Odontologia (LELO), pertencente ao Departamento de Dentística da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP), onde tanto a aluna, quanto os pacientes receberam total apoio para que os procedimentos fossem realizados da melhor maneira possível. O referido laboratório proporcionou toda a infraestrutura e materiais necessários para o andamento do projeto.

Figura 4.3 – Fluxograma CONSORT

Fonte: O autor

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO RECRUTADA PARA A PESQUISA:

Para o seguinte estudo foram recrutados 158 pacientes. A população estudada foi jovem, com mediana de idade de 33,3 (28,7-40,7) anos e apresentou marcante predomínio do sexo feminino, sendo constituída por 116 mulheres (73,4%) e 42 homens (26,6%) (Tabela 1.). A população estudada apresentou baixo índice de comorbidades, sendo que 46,2% negavam qualquer comorbidade. Consumo de etanol ou uso de tabaco estavam presentes em 58,2% da população estudada (Tabela 1.)

O uso regular de algum tipo de medicação foi referido por 46,5% dos pacientes, destacando-se o uso de contraceptivos orais (25,7% das mulheres) e seguido por uso de levotiroxina, apontado por 5,8% dos pacientes (Tabela 2).

Os pacientes incluídos neste estudo relataram que o herpes labial tem alto impacto negativo em sua qualidade de vida, como indica a quantificação desse fator aferida em escala de zero a 10. De fato, a pontuação 10 foi apontada por 75% dos pacientes; nove por 10% deles; oito por 8%, e apenas 7% dos indivíduos atribuíram valor igual ou menor que sete (Tabela 3 e Figura 1).

Incômodo (numa escala de 0 a 10)

Figura 5.1. Distribuição percentual da do valor atribuído ao impacto dos episódios de Herpes Labial Recorrente em escala crescente de zero a 10. n=158.

Tabela 5.1. Dados demográficos, comorbidades e hábitos

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Idade (anos)^a	34,7 (30,0-42,1)	31,9 (27,1-40,1)	34,7 (30,3-40,3)	0,399	33,3 (28,8 - 40,8)
Faixa etária^b				0,105	
Até 30 anos	15 (25,0)	21 (42,9)	10 (23,8)		46 (30,5)
30 a 50 anos	35 (58,3)	23 (46,9)	29 (69,0)		87 (57,6)
>50 anos	10 (16,7)	5 (10,2)	3 (7,1)		18 (11,9)
Etnia^b				0,618	
Afrobrasileiro	4 (6,6)	7 (14,0)	5 (10,6)		16 (10,1)
Caucasiano	48 (78,7)	34 (68,0)	31 (66,0)		113 (71,5)
Asiático	2 (3,3)	4 (8,0)	3 (6,4)		9 (5,7)
Multiétnico	7 (11,5)	5 (10,0)	8 (17,0)		20 (12,7)
Sexo^b				0,761	
Feminino	45 (73,8)	35 (70,0)	36 (76,6)		116 (73,4)
Masculino	16 (26,2)	15 (30,0)	11 (23,4)		42 (26,6)
Comorbidades^b				0,203	
Nenhuma	26 (42,6)	21 (42,0)	26 (55,3)		73 (46,2)
Imunodeficiência	0 (0,0)	4 (8,0)	0 (0,0)		4 (2,5)
Doença consuptiva	1 (1,6)	1 (2,0)	2 (4,3)		4 (2,5)
Diabetes mellitus	2 (3,3)	1 (2,0)	1 (2,1)		4 (2,5)
Doenças alérgicas	1 (1,6)	1 (2,0)	2 (4,3)		4 (2,5)
Outras comorbidades	31 (50,8)	22 (44,0)	16 (34,0)		69 (43,7)
Etilismo ou Tabagismo^b				0,973	
Não	26 (42,6)	21 (42,0)	19 (40,4)		66 (41,8)
Sim	35 (57,4)	29 (58,0)	28 (59,6)		92 (58,2)

^aComparações realizadas por teste de Kruska-Wallis. ^bComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson.

O fator associado a maior incômodo mais frequentemente referido pelos pacientes foi a dor, em 37% da amostra, seguido por fatores estéticos e constrangimento social, apontado por 35%, prurido, em 15% e outros fatores nos restantes 13% (Figura 2).

Tabela 5.2. Uso habitual medicamentos na avaliação basal

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Uso regular de medicamento^a				0,703	
Não	30 (50,0)	29 (58,0)	25 (53,2)		84 (53,5)
Sim	30 (50,0)	21 (42,0)	22 (46,8)		73 (46,5)
Uso frequente de corticoides^a				0,109	
Não	59 (100,0)	48 (98,0)	43 (93,5)		150 (97,4)
Sim	0 (0,0)	1 (2,0)	3 (6,5)		4 (2,6)
Uso de antihipertensivos^a				0,271	
Não	57 (96,6)	48 (98,0)	43 (91,5)		148 (95,5)
Sim	2 (3,4)	1 (2,0)	4 (8,5)		7 (4,5)
Hipoglicemiantes orais^a				0,985	
Não	58 (98,3)	48 (98,0)	46 (97,9)		148 (95,5)
Sim	1 (1,7)	1 (2,0)	1 (2,1)		7 (4,5)
Uso de antivirais^a				0,635	
Não	58 (98,3)	48 (98,0)	47 (100,0)		153 (98,7)
Sim	1 (1,7)	1 (2,0)	0 (0,0)		2 (1,3)
Contraceptivos orais^a				0,756	
Não	46 (78,0)	41 (83,7)	38 (80,9)		125 (80,6)
Sim	13 (22,0)	8 (16,3)	9 (19,1)		30 (19,4)
Uso de levotiroxina^a				0,050	
Não	59 (100,0)	44 (89,8)	43 (91,5)		146 (94,2)
Sim	0 (0,0)	5 (10,2)	4 (8,5)		9 (5,8)
Uso de antidepressivos^a				0,339	
Não	55 (93,2)	48 (98,0)	46 (97,9)		149 (96,1)
Sim	4 (6,8)	1 (2,0)	1 (2,1)		6 (3,9)
Antiácidos^a				0,442	
Não	57 (96,6)	49 (100,0)	46 (97,9)		152 (98,1)
Sim	2 (3,4)	0 (0,0)	1 (2,1)		3 (1,9)
Uso de outros medicamentos^a				0,913	
Não	50 (84,7)	42 (85,7)	38 (82,6)		130 (84,4)
Sim	9 (15,3)	7 (14,3)	8 (17,4)		24 (15,6)
Escala de dor (0-10)	6,0 (1,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	0,226	7,0 (4,0-8,0)

^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson.

Tabela 5.3. Caracterização basal dos episódios de infecções de herpes labial recorrente

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Impacto na qualidade de vida (0-10)^a	10,0 (9,0-10,0)	10 (9,0-10,0)	10,0 (10,0-10,0)	0,568	10,0 (9,8-10)
Escala de dor (0-10)^a	6,0 (1,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	7,0 (5,0-8,0)	0,226	4,0 (7,0-8,0)
Pior sintoma^b				0,634	
Coceira	11 (18,0)	8 (16,0)	4 (8,5)		23 (14,6)
Dor	24 (39,3)	18 (36,0)	17 (36,2)		59 (37,3)
Estética	20 (32,8)	19 (38,0)	17 (36,2)		56 (35,4)
Outros	6 (9,8)	5 (10,0)	9 (19,1)		20 (12,7)
Idade no primeiro episódio^b				0,165	
0 a 5 anos	4 (6,6)	5 (10,0)	8 (17,4)		17 (10,8)
6 a 10 anos	18 (29,5)	13 (26,0)	13 (28,3)		44 (28,0)
11 a 15 anos	12 (19,7)	20 (40,0)	11 (23,9)		43 (27,4)
16 a 20 anos	12 (19,7)	5 (10,0)	8 (17,4)		25 (15,9)
> 20 anos	15 (24,6)	7 (14,0)	6 (13,0)		28 (17,8)
Frequência anual de infecções de herpes labial recorrente^b				0,064	
1 ou 2	10 (16,4)	7 (14,0)	4 (8,5)		21 (13,3)
3 ou 4	21 (34,4)	15 (30,0)	19 (40,4)		55 (34,8)
5 ou 6	15 (24,6)	7 (14,0)	16 (34,0)		38 (24,1)
>6	15 (24,6)	21 (42,0)	8 (17,0)		44 (27,8)
Intensidade dos eventos de infecções de herpes labial recorrente^b				0,140	
Leve	12 (19,7)	7 (14,0)	5 (10,6)		24 (15,2)
Moderada	32 (52,5)	19 (38,0)	27 (57,4)		78 (49,4)
Intensa	17 (27,9)	24 (48,0)	15 (31,9)		56 (35,4)
Tempo para remissão^b				0,666	
Até 5 dias	4 (6,6)	4 (8,0)	2 (4,3)		10 (6,3)
6 a 10 dias	40 (65,6)	35 (70,0)	30 (63,8)		105 (66,5)
11 a 15 dias	14 (23,0)	11 (22,0)	14 (29,8)		39 (24,7)
>15 dias	3 (4,9)	0 (0,0)	1 (2,1)		4 (2,5)
Tratamento usual^b				0,410	
Nenhum	8 (13,8)	13 (26,5)	7 (15,2)		28 (18,3)
Somente tópico	17 (29,3)	13 (26,5)	15 (32,6)		45 (29,4)
Somente oral	13 (22,4)	6 (12,2)	5 (10,9)		24 (15,7)
Tópico e oral	20 (34,5)	17 (34,7)	19 (41,3)		56 (36,6)

^aComparações realizadas por teste de Kruska-Wallis. ^bComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson.

Tabela 5.4. Caracterização basal de acometimento topográfico e sintomas das lesões de infecções de herpes labial recorrente

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Recorrência das lesões em mesma topografia^a				0,227	
Não	41 (67,2)	40 (80,0)	31 (66,0)		112 (70,9)
Sim	20 (32,8)	10 (20,0)	16 (34,0)		46 (29,1)
Acometimento labial^a				0,887	
Não	5 (8,2)	3 (6,0)	3 (6,4)		11 (7,0)
Sim	56 (91,8)	47 (94,0)	44 (93,6)		147 (93,0)
Acometimento perioral^a				0,126	
Não	31 (50,8)	24 (50,0)	32 (68,1)		87 (55,8)
Sim	30 (49,2)	24 (50,0)	15 (31,9)		69 (44,2)
Acometimento nasal^a				0,609	
Não	49 (83,1)	38 (80,9)	38 (88,4)		125 (83,9)
Sim	10 (16,9)	9 (19,1)	5 (11,6)		24 (16,1)
Acometimento da comissura labial^a				0,688	
Não	56 (94,9)	43 (91,5)	41 (95,3)		140 (94,0)
Sim	3 (5,1)	4 (8,5)	2 (4,7)		9 (6,0)
Número de locais afetados^a				0,324	
1	30 (49,2)	23 (46,0)	30 (63,8)		83 (52,5)
2	24 (39,3)	20 (40,0)	15 (31,9)		59 (37,3)
3	7 (11,5)	7 (14,0)	2 (4,3)		16 (10,1)
Presença de prurido ou disestesia^a				0,827	
Não	12 (19,7)	11 (22,0)	8 (17,0)		31 (19,6)
Sim	49 (80,3)	39 (78,0)	39 (83,0)		127 (80,4)
Presença de dor^a				0,095	
Não	12 (19,7)	5 (10,0)	3 (6,4)		20 (12,7)
Sim	49 (80,3)	45 (90,0)	44 (93,6)		138 (87,3)

^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson.

Qual o maior incômodo

Figura 5.2. Distribuição percentual dos fatores associados a maior incômodo referido pelos paciente nos episódios de Herpes Labial Recorrente. n=158.

A população estudada apresentava alta taxa anual de episódios de Herpes Labial Recorrente, sendo que 30% dos indivíduos referiram mais de 6 episódios/ano, 24% de 5 a 6 episódios/ano, 35% de 3 a 4 episódios/ano e somente 13% relataram 1 a 2 episódios/ano (Figura 3, Tabela 3).

Frequência/ano

Figura 5.3. Distribuição percentual da frequência anual de Herpes Labial Recorrente. n=158.

Quarenta e nove por cento dos pacientes consideravam suas lesões moderadas, enquanto 35% as consideravam severas e 15% dos indivíduos consideravam suas lesões leves (Figura 4, Tabela 3).

Figura 5.4. Distribuição percentual de classificação subjetiva de severidade dos eventos de Herpes Labial Recorrente. n=158.

A grande maioria dos indivíduos incluídos no estudo, 87%, relataram a presença de dor, enquanto os restantes 13% não referiam sintomas durante os eventos de Herpes Labial Recorrente (Figura 5, Tabela 4).

Figura 5.5. Distribuição percentual da ocorrência de dor durante os episódios de Herpes Recorrente Labial. n=158.

Ao atribuir nota crescente para a dor que sentiam durante os episódios, 75% dos pacientes atribuíram notas que se distribuíram de 5 a 10, enquanto 25% atribuíram notas de 0 a 4 (Figura 6).

Figura 5.6. Distribuição percentual de notas agrupadas atribuídas à dor nos episódios de Herpes Recorrente Labial. n=158.

Quando perguntados se os eventos de Herpes Labial Recorrente se associavam a fatores externos ou internos, 96% dos pacientes identificaram algum de tais fatores precedendo ou concomitantes ao aparecimento das lesões herpéticas (Tabela 5). Dentre os fatores citados, destaca-se o estresse, referido por 68% dos pacientes, seguido por baixa resistência (outras infecções) em 57%, exposição ao sol, para 30%, má alimentação ou a qualidade ruim de sono, em 30% dos casos, em mudanças climáticas em 12% dos pacientes. Dentre as mulheres 6,9% associaram as recorrências herpéticas a seu ciclo menstrual (Tabela 5).

5.2 RANDOMIZAÇÃO E COMPOSIÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO

Os pacientes foram randomizados para os grupos placebo (47 indivíduos, 29,7%), Laser 1 (61 indivíduos, 38,6%) ou Laser 2 (50 indivíduos, 31,8%). Os grupos se mostraram equilibrados para as principais variáveis com potencial de interferência para o estudo, não sendo observadas diferenças significativas para tais variáveis entre os três grupos (Tabelas 1 a 5).

Tabela 5.5. Caracterização basal dos desencadeantes das lesões de herpes labial recorrente

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Desencadeantes: estresse^a				0,081	
Não	21 (34,4)	10 (20,0)	19 (40,4)		50 (31,6)
Sim	40 (65,6)	40 (80,0)	28 (59,6)		108 (68,4)
Desencadeantes: mudanças de hábitos ou alimentação^a				0,672	
Não	45 (73,8)	33 (66,0)	33 (70,2)		111 (70,3)
Sim	16 (26,2)	17 (34,0)	14 (29,8)		47 (29,7)
Desencadeantes: exposição solar^a				0,418	
Não	38 (62,3)	37 (74,0)	31 (66,0)		106 (67,1)
Sim	23 (37,7)	13 (26,0)	16 (34,0)		52 (32,9)
Desencadeantes: clima^a				0,702	
Não	52 (85,2)	45 (90,0)	42 (89,4)		139 (88,0)
Sim	9 (14,8)	5 (10,0)	5 (10,6)		19 (12,0)
Desencadeantes: outras infecções^a				0,327	
Não	29 (47,5)	23 (46,0)	16 (34,0)		68 (43,0)
Sim	32 (52,5)	27 (54,0)	31 (66,0)		90 (57,0)
Desencadeantes: período menstrual^a				0,879	
Não	42 (93,3)	32 (91,4)	34 (94,4)		108 (93,1)
Sim	3 (6,7)	3 (8,6)	2 (5,6)		8 (6,9)
Desencadeantes: outros^a				0,096	
Não	58 (95,1)	42 (84,0)	44 (93,6)		144 (91,1)
Sim	3 (4,9)	8 (16,0)	3 (6,4)		14 (8,9)
Desencadeantes: nenhum^a				0,355	
Não	57 (93,4)	49 (98,0)	46 (97,9)		152 (96,2)
Sim	4 (6,6)	1 (2,0)	1 (2,1)		6 (3,8)

^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson.

5.3 PRIMEIRA AVALIAÇÃO PÓS TRATAMENTO

Na primeira avaliação pós tratamento, a ocorrência de lesões de herpes para os grupos Laser 1, Laser 2 e Laser 3 foi de 57,8%, 67,6% e 85,2%, respectivamente. Tal distribuição atingiu valor de P marginal ($P=0.054$) para diferença entre os grupos (Tabela 6). O número de eventos por ano, no entanto, 1,0 (0,0-2,0), 1,0 (0,0-2,0), 3.0 (1,0-4,0) para os grupos Laser 1, Laser 2 e placebo. Nessa análise, o grupo placebo, demonstrou número de recorrências maior que o grupo Laser 1 e Laser 2 ($P=0.013$ e 0.016 , respectivamente), não se observando diferença estatística entre os grupos de tratamento com laser (Tabela 6 e Figura 7A). Não houve diferença para desencadeantes entre os grupos e não houve evento adverso em nenhum grupo (Tabela 6).

A severidade dos eventos foi estatisticamente diferente entre os grupos, atingindo $P=0.011$ (Tabela 7). Nessa avaliação a associação positiva do grupo placebo a lesões severas atingiu P marginal ($P=0.057$), bem como a associação negativa do mesmo grupo ao estado assintomático ($P=0.073$). Interessantemente, os pacientes do grupo Laser 1 procuraram auxílio no LELO com maior frequência (Tabela 7).

Nessa primeira avaliação o tempo de remissão vivenciado pelos pacientes também foi diferente entre os grupos. Pacientes do grupo Laser 1 referiram menor tempo de remissão em 76.9%, enquanto no grupo Laser 2 esse número foi de 90.9 e, no grupo placebo, de 49.9% ($P=0.001$, Tabela 8). Nessa comparação, os pacientes do grupo placebo se associaram a ausência de remissão mais rápida das lesões ($P=0,002$). Tais observações, no entanto, não foram confirmadas na avaliação objetiva de tempo de remissão das lesões, não se atingindo diferença significativa entre os grupos (Tabela 7).

Também foi observado diferença na ocorrência de lesões menores ($P<0.001$) com forte associação do grupo placebo não apresentar tal melhora em relação aos outros grupos ($P<0,001$). Houve também diferença para ausência de dor. Essa característica foi observada em 34,6% dos pacientes do grupo Laser 1, 31,8% do grupo Laser 2 e em apenas 4,5% do grupo placebo ($P=0,033$). A escala de dor, no entanto, não atingiu diferença significativa entre os grupos (Tabela 8, Figura 8A).

Tabela 5.6. Primeira avaliação após tratamento: Episódios de infecções de herpes labial recorrente e desencadeantes

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Evento de infecções de herpes labial recorrente^a				0,054	
Não	19 (42,2)	11 (32,4)	4 (14,8)		34 (32,1)
Sim	26 (57,8)	23 (67,6)	23 (85,2)		72 (67,9)
Número de eventos^b	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	3,0 (1,0-4,0)	0,007	1,0 (0,0-3,0)
Desencadeantes: outras infecções^a				0,667	
Não	19 (76,0)	19 (86,4)	16 (80,0)		54 (80,6)
Sim	6 (24,0)	3 (13,6)	4 (20,0)		13 (19,4)
Desencadeantes: exposição solar^a				0,817	
Não	23 (92,0)	19 (86,4)	18 (90,0)		60 (89,6)
Sim	2 (8,0)	3 (13,6)	2 (10,0)		7 (10,4)
Desencadeantes: estresse^a				0,443	
Não	14 (56,0)	10 (45,5)	13 (65,0)		37 (55,2)
Sim	11 (44,0)	12 (54,5)	7 (35,0)		30 (44,8)
Desencadeantes: clima^a				0,291	
Não	24 (96,0)	22 (100,0)	18 (90,0)		64 (95,5)
Sim	1 (4,0)	0 (0,0)	2 (10,0)		3 (4,5)
Desencadeantes: período menstrual^a				0,413	
Não	23 (92,0)	22 (100,0)	19 (95,0)		64 (95,5)
Sim	2 (8,0)	0 (0,0)	1 (5,0)		3 (4,5)
Desencadeantes: mudança de hábitos e alimentação^a				0,283	
Não	24 (96,0)	18 (81,8)	18 (90,0)		60 (89,6)
Sim	1 (4,0)	4 (18,2)	2 (10,0)		7 (10,4)
Desencadeantes: outros^a				0,744	
Não	22 (91,7)	20 (90,9)	17 (85,0)		59 (89,4)
Sim	2 (8,3)	2 (9,1)	3 (15,0)		7 (10,6)
Desencadeantes: nenhum^a				0,609	
Não	22 (91,7)	18 (81,8)	17 (85,0)		57 (86,4)
Sim	2 (8,3)	4 (18,2)	3 (15,0)		9 (13,6)
Eventos adversos^a					
Não	45 (100,0)	34 (100,0)	27 (100,0)	-	106 (100,0)

^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson. ^bComparações realizadas por teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 5.7. Primeira avaliação após tratamento: Intensidade, tempo até remissão e busca por auxílio odontológico.

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Intensidade do evento^a				0,011	
Muito leve	10 (38,5)	7 (31,8)	1 (4,5)		18 (25,7)
Leve	8 (30,8)	11 (50,0)	7 (31,8)		26 (37,1)
Moderado	7 (26,9)	3 (13,6)	8 (36,4)		18 (25,7)
Intensa	1 (3,8)	1 (4,5)	6 (27,3)		8 (11,4)
Tempo até remissão^a				0,181	
Até 5 dias	4 (15,4)	3 (13,6)	3 (14,3)		10 (14,5)
6 a 10 dias	9 (34,6)	7 (31,8)	14 (66,7)		30 (43,5)
11 a 15 dias	8 (30,8)	5 (22,7)	2 (9,5)		15 (21,7)
> 15 dias	5 (19,2)	7 (31,8)	2 (9,5)		14 (20,3)
Procurou ajuda no LELO^a				0,022	
Não	14 (53,8) *	19 (86,4)	18 (81,8)		51 (72,9)
Sim	12 (46,2) *	3 (13,6)	4 (18,2)		19 (27,1)

LELO: Laboratório Especial de Laser em Odontologia. ^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson.

Enquanto 27,3% do grupo placebo não referiam qualquer mudança em relação ao basal, esse número foi de apenas 3,8% no grupo Laser 1 e nenhum paciente no grupo Laser 2 ($P < 0.004$), observando-se associação do grupo placebo tal ausência de mudanças em relação ao basal ($P = 0.007$) Tabela 8).

Número de eventos de herpes labial recorrente

Figura 5.7. Número de eventos de herpes labial recorrente no período entre as avaliações após início do tratamento. A: Primeira avaliação após tratamento. B: Segunda avaliação após tratamento. C: Terceira avaliação após tratamento. As comparações entre os grupos laser 1, laser 2 e placebo foram realizadas com teste de Kruska-Wallis e pós teste com correção de Bonferroni.

Escala de dor nos eventos

Figura 5.8. Escala de dor nos eventos no período entre as avaliações após início do tratamento. A: Primeira avaliação após tratamento. B: Segunda avaliação após tratamento. C: Terceira avaliação após tratamento. As comparações entre os grupos laser 1, laser 2 e placebo foram realizadas com teste de Kruska-Wallis e pós teste com correção de Bonferroni.

Nota pessoal atribuída ao tratamento

Figura 5.9. Nota pessoal atribuída ao tratamento no período entre as avaliações após início do tratamento. A: Primeira avaliação após tratamento. B: Segunda avaliação após tratamento. C: Terceira avaliação após tratamento. As comparações entre os grupos laser 1, laser 2 e placebo foram realizadas com teste de Kruska-Wallis e pós teste com correção de Bonferroni.

Tabela 5.8. Primeira avaliação após tratamento: Mudanças de características de infecções de herpes labial recorrente em relação ao basal e avaliação de dor

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Remissão mais rápida^a				0,001	
Não	6 (23,1)	2 (9,1)	13 (59,1) **		21 (30,0)
Sim	20 (76,9)	20 (90,9)	9 (40,9) **		49 (70,0)
Lesões menores^a				<0,001	
Não	4 (15,4)	2 (9,1)	14 (63,6) ***		20 (28,6)
Sim	22 (84,6)	20 (90,9)	8 (36,4) ***		50 (71,4)
Menos eventos^a				<0,001	
Não	9 (34,6)	2 (9,1) **	15 (68,2) **		26 (37,1)
Sim	17 (65,4)	20 (90,9) **	7 (31,8) **		44 (62,9)
Fase vesicular mais rápida^a				0,072	
Não	18 (69,2)	17 (77,3)	21 (95,5)		56 (80,0)
Sim	8 (30,8)	5 (22,7)	1 (4,5)		14 (20,0)
Ausência de dor^a				0,033	
Não	17 (65,4)	15 (68,2)	21 (95,5)		53 (75,7)
Sim	9 (34,6)	7 (31,8)	1 (4,5)		17 (24,3)
Menos dor^a				0,001	
Não	12 (46,2) *	13 (59,1)	21 (95,5) **		46 (65,7)
Sim	14 (53,8) *	9 (40,9)	1 (4,5) **		24 (34,3)
Escala de dor (0-10)^b	3,0 (0,0 -6,0)	3,0(0,8-8,0)	5,0 (3,0-8,0)	0,102	4,0 (10,0-6,3)
Ausência de sintomas prodrômicos^a				0,22	
Não	23 (88,5)	21 (95,5)	22 (100,0)		66 (94,3)
Sim	3 (11,5)	1 (4,5)	0 (0,0)		4 (5,7)
Nenhuma alteração^a				0,004	
Não	25 (96,2)	22 (100,0)	16 (72,7) **		63 (90,0)
Sim	1 (3,8)	0 (0,0)	6 (27,3) **		7 (10,0)
Nota atribuída ao tratamento (0-10)^b	10,0 (8,0-10,0)	10,0 (9,0-10,0)	6,0 (0,0-10,0)	<0,001	10,0 (7,8-10,0)

^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson. ^bComparações realizadas por teste de Kruska-Wallis. * p<0,05, **<0,01 e ***<0,001 e na distribuição de resíduos ajustados e pradonizados, corrigidos pelo método de Bonferroni.

5.4 SEGUNDA AVALIAÇÃO PÓS TRATAMENTO

Na segunda avaliação pós tratamento, 91 pacientes foram avaliados. No período analisado, a taxa de ocorrência de recidiva de Herpes Labial recorrente foi de 62,5% no grupo Laser 1, 65,6% no grupo laser 2 e de 84,2% no grupo placebo (Tabela 9). Apesar da diferença numérica, o valor de P não foi significativo. O número de recorrências no período foi de 0,0 (1,0-2,0) nos grupos laser 1 e 2, e 1,0 (2,0-4,0) no grupo placebo, atingido P margina de 0,071 (Tabela 9 e Figura 7B). Somente pacientes do grupo Laser 1 apresentou exposição solar como desencadeante ($P=0,040$) e, novamente, não foram registrados efeitos adversos (Tabela 9).

Nesse período, houve diferença na intensidade das lesões relatada pelos pacientes ($P=0,041$), avaliação na qual 8,0% e 4,8% dos grupos Laser 1 e 2, respectivamente, relataram episódios intensos, contra 31,3% do grupo placebo.

Enquanto 84,0% dos pacientes do grupo Laser 1 e 85,7 do grupo Laser 2 referiam lesões menores, apenas 31,3% do grupo placebo referiu tal melhora ($P<0,001$) (Tabela 11), de fato, o grupo placebo se associou significativamente a ausência de lesões menores na evolução ($P<0,001$). Os pacientes também diferiram na impressão de terem menos eventos de recidiva que o habitual ($P<0,001$), uma vez que a maior parte dos pacientes tratados com laser apresentavam tal sensação, apenas 31,3% dos indivíduos do grupo placebo a referiam, se associando fortemente a resposta negativa ($P<0,001$) (Tabela 11). Os pacientes dos grupos laser e placebo também diferiram para a melhora da dor vivenciada ($P<0,001$), enquanto o grupo Laser 2 apresentou 90,5% dos pacientes com reposta positiva para menor dor nos eventos ($P=0,004$), apenas 25,0% dos pacientes do grupo placebo apresentavam tal característica ($P=0,003$), no grupo Laser 1 o percentual de pacientes que referiram menos dor foi de 60,0% (Tabela 11). Novamente, o grupo placebo se associou fortemente a ausência de mudanças em relação ao basal ($P<0,001$) enquanto 100% dos pacientes dos grupos laser afirmavam ter percebido mudanças com o tratamento. Não foram detectadas diferenças entre os grupos na escala de dor (Figura 8B) e na nota pessoal atribuída ao tratamento (Figura 9B).

Tabela 5.9. Segunda avaliação após tratamento: Episódios de infecções de herpes labial recorrente e desencadeantes

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Evento de infecções de herpes labial recorrente^a				0,230	
Não	15 (37,5)	11 (34,4)	3 (15,8)		29 (31,9)
Sim	25 (62,5)	21 (65,6)	16 (84,2)		62 (68,1)
Número de eventos^b	0,0 (1,0-2,0)	0,0 (1,0-2,0)	1,0 (2,0-4,0)	0,071	1 (0-2)
Desencadeantes: outras infecções^a				0,825	
Não	18 (78,3)	14 (77,8)	12 (85,7)		44 (80,0)
Sim	5 (21,7)	4 (22,2)	2 (14,3)		11 (20,0)
Desencadeantes: exposição solar^a				0,040	
Não	20 (83,3)	21 (100,0)	15 (100,0)		56 (93,3)
Sim	4 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)		4 (6,7)
Desencadeantes: estresse^a				0,796	
Não	17 (70,8)	15 (71,4)	12 (80,0)		44 (73,3)
Sim	7 (29,2)	6 (28,6)	3 (20,0)		16 (26,7)
Desencadeantes: clima^a				0,286	
Não	21 (87,5)	20 (95,2)	15 (100,0)		56 (93,3)
Sim	3 (12,5)	1 (4,8)	0 (0,0)		4 (6,7)
Desencadeantes: período menstrual^a				0,772	
Não	23 (95,8)	19 (90,5)	14 (93,3)		56 (93,3)
Sim	1 (4,2)	2 (9,5)	1 (6,7)		4 (6,7)
Desencadeantes: mudança de hábitos e alimentação^a				0,311	
Não	22 (91,7)	18 (85,7)	15 (100,0)		55 (91,7)
Sim	2 (8,3)	3 (14,3)	0 (0,0)		5 (8,3)
Desencadeantes: outros^a				0,483	
Não	22 (91,7)	19 (90,5)	15 (100,0)		56 (93,3)
Sim	2 (8,3)	2 (9,5)	0 (0,0)		4 (6,7)
Desencadeantes: nenhum^a				0,039	
Não	16 (66,7)	17 (81,0)	6 (40,00)		39 (65,0)
Sim	8 (33,3)	4 (19,0)	9 (60,00)		21 (35,0)
Eventos adversos^a					
Não	40 (100,00)	32 (100,0)	19 (100,00)	-	91 (100,0)

^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson. ^bComparações realizadas por teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 5.10. Segunda avaliação após tratamento: Intensidade, tempo até remissão e busca por auxílio médico

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Intensidade do evento^a				0,041	
Muito leve	4 (16,0)	8 (38,1)	1 (6,3)		13 (21,0)
Leve	10 (40,0)	9 (42,9)	7 (43,8)		26 (41,9)
Moderado	9 (36,0)	3 (14,3)	3 (18,8)		15 (24,2)
Intensa	2 (8,0)	1 (4,8)	5 (31,3)		8 (12,9)
Tempo até remissão^a				0,342	
Ate 5 dias	5 (20,0)	4 (19,0)	2 (12,5)		11 (17,7)
6 a 10 dias	11 (44,0)	13 (61,9)	8 (50,0)		32 (51,6)
11 a 15 dias	6 (24,0)	4 (19,0)	2 (12,5)		12 (19,4)
> 15 dias	3 (12,0)	0 (0,0)	4 (25,0)		7 (11,3)
Procurou ajuda no LELO^a				0,136	
Não	16 (66,7)	12 (57,1)	14 (87,50)		42 (68,90)
Sim	8 (33,3)	9 (42,9)	2 (12,50)		19 (31,10)

LELO: Laboratório Especial de Laser em Odontologia. ^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson.

Tabela 5.11. Segunda avaliação após tratamento: Mudanças de características de infecções de herpes labial recorrente em relação ao basal e avaliação de dor

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Remissão rápida^a				0,123	
Não	5 (20,0)	6 (28,6)	8 (50,0)		19 (30,6)
Sim	20 (80,0)	15 (71,4)	8 (50,0)		43 (69,4)
Lesões menores^a				<0,001	
Não	4 (16,0)	3 (14,3)	11 (68,8) ***		18 (29,0)
Sim	21 (84,0)	18 (85,7)	5 (31,3) ***		44 (71,0)
Menos eventos^a				<0,001	
Não	8 (32,0)	3 (14,3) *	14 (87,5) ***		25 (40,3)
Sim	17 (68,0)	18 (85,7) *	2 (12,5) ***		37 (59,7)
Fase vesicular mais rápida^a				0,098	
Não	19 (76,0)	16 (76,2)	16 (100,0)		51 (82,3)
Sim	6 (24,0)	5 (23,8)	0 (0,0)		11 (17,7)
Ausência de dor^a				0,594	
Não	24 (96,0)	19 (90,5)	14 (87,5)		57 (91,9)
Sim	1 (4,0)	2 (9,5)	2 (12,5)		5 (8,1)
Menos dor^a				<0,001	
Não	10 (40,0)	2 (9,5) **	12 (75,0) **		24 (38,7)
Sim	15 (60,0)	19 (90,5) **	4 (25,0) **		38 (61,3)
Escala de dor^b	4 (2,0-5,5)	3 (2,0-5,5)	5 (1,2-7,5)	0,547	4,0 (2,0- 6,0)
Ausência de sintomas prodrômicos^a				-	
Não	25 (100,0)	21 (100,00)	16 (100,0)	-	62 (100,0)
Nenhuma alteração^a				<0,001	
Não	25 (100,0)	21 (100,0)	11 (68,8) ***		57 (91,9)
Sim	0 (0,00)	0 (0,0)	5 (31,3) ***		5 (8,1)
Nota atribuída ao tratamento (0-10)^b	9,0 (8,0-10,0)	9,0 (8,0-10,0)	8 (5,0-10,0)	0,205	9 (8,0-10,0)

^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson. ^bComparações realizadas por teste de Kruskal-Wallis. * p<0,05, **<0,01 e ***<0,001 e na distribuição de resíduos ajustados e padronizados, corrigidos pelo método de Bonferroni.

5.5 TERCEIRA AVALIAÇÃO PÓS TRATAMENTO

Setenta e sete pacientes participaram dessa fase do estudo. Nesse período, não foi possível observar diferenças entre os grupos na taxa de recorrência das lesões herpéticas (Tabela 12). O número de recorrência entre os grupos, no entanto, mostrou-se diferente, com mediana de 1,0 (0,0-1,0) evento no período no o grupo Laser 1, 1,0 (0,0 - 2,7) no grupo Laser 2 e 2,0 (1,0 - 5,0) no grupo placebo ($P=0,047$) (Tabela 12 e Figura 7C).

Nessa fase, em contraste as fases anteriores, não foi possível se detectar diferenças entre os grupos na intensidade dos eventos (Tabela 13). Do mesmo modo, a impressão de tempo de remissão mais rápida atingiu apenas valos de P marginal para as diferenças observadas em ter os grupos ($P=0,094$) (Tabela 14). O relato de lesões menores também atingiu valor de P marginal para diferenças entre os grupos ($P=0,091$) (Tabela 14). Novamente, observou-se diferença quando os pacientes foram perguntados se tiveram menos eventos que o habitual no período, resposta positiva para 95,8% dos pacientes do grupo Laser 1, 75,0% do grupo Laser 2 e 54,5% do grupo placebo ($P=0,014$) (Tabela 14). A escala de dor novamente não diferiu entre os grupos (Tabela 14 e Figura 8C). A nota atribuída ao tratamento foi de 9,0 (7,7-10,0) para o grupo Laser 1, 10,0 (8,0-10,0) para o grupo Laser 2, e 8,0 (0,0 - 9,0) para o placebo ($P=0,038$) (Tabela 14 e Figura 9C).

Tabela 5.12. Terceira avaliação após tratamento: Episódios de infecções de herpes labial recorrente e desencadeantes

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Evento de infecções de herpes labial recorrente^a				0,132	
Não	10 (29,4)	12 (42,9)	2 (13,3)		24 (31,2)
Sim	24 (70,6)	16 (57,1)	13 (86,7)		53 (68,8)
Número de eventos^b	1,0 (0,0 - 1,0)	1,0 (0,0 - 2,7)	2,0 (1,0 - 5,0)	0,047	1,0 (0,0 - 2,0)
Desencadeantes: outras infecções^a				0,448	
Não	15 (68,2)	9 (56,3)	8 (80,0)		32 (66,7)
Sim	7 (31,8)	7 (43,8)	2 (20,0)		16 (33,3)
Desencadeantes: exposição solar^a				0,688	
Não	20 (90,9)	14 (87,5)	8 (80,0)		42 (87,5)
Sim	2 (9,1)	2 (12,5)	2 (20,0)		6 (12,5)
Desencadeantes: estresse^a				0,139	
Não	17 (77,3)	8 (50,0)	8 (80,0)		33 (68,8)
Sim	5 (22,7)	8 (50,0)	2 (20,0)		15 (31,3)
Desencadeantes: clima^a				0,371	
Não	22 (100,0)	15 (93,8)	9 (90,0)		46 (95,8)
Sim	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (10,0)		2 (4,2)
Desencadeantes: período menstrual^a				0,547	
Não	21 (95,5)	16 (100,0)	10 (100,0)		47 (97,9)
Sim	1 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (2,1)
Desencadeantes: mudança de hábitos e alimentação^a				0,931	
Não	20 (90,9)	15 (93,8)	9 (90,0)		44 (91,7)
Sim	2 (9,1)	1 (6,3)	1 (10,0)		4 (8,3)
Desencadeantes: outros^a				0,447	
Não	20 (90,9)	16 (100,0)	9 (90,0)		45 (93,8)
Sim	2 (9,1)	0 (0,0)	1 (10,0)		3 (6,3)
Desencadeantes: nenhum^a				0,330	
Não	16 (66,7)	14 (87,5)	8 (72,7)		38 (74,5)
Sim	8 (33,3)	2 (12,5)	3 (27,3)		13 (25,5)
Eventos adversos^a					
Não	34 (100,0)	28 (100,0)	15 (100,0)		77 (100,0)

^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson. ^bComparações realizadas por teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 5.13. Terceira avaliação após tratamento: Intensidade, tempo até remissão e busca por auxílio médico

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Intensidade do evento^a				0,719	
Muito leve	6 (25,0)	7 (43,8)	3 (27,3)		16 (31,4)
Leve	7 (29,2)	4 (25,0)	2 (18,2)		13 (25,5)
Moderado	10 (41,7)	4 (25,0)	6 (54,5)		20 (39,2)
Intensa	1 (4,2)	1 (6,3)	0 (0,0)		2 (3,9)
Tempo até remissão^a				0,692	
5 dias	4 (16,7)	3 (18,8)	0 (0,0)		7 (13,7)
6 a 10 dias	13 (54,2)	6 (37,5)	6 (54,5)		25 (49,0)
11 a 15 dias	3 (12,5)	3 (18,8)	3 (27,3)		9 (17,6)
> 15 dias	4 (16,7)	4 (25,0)	2 (18,2)		10 (19,6)
Procurou ajuda no LELO^a				0,467	
Não	21 (87,5)	14 (87,5)	11 (100,0)		46 (90,2)
Sim	3 (12,5)	2 (12,5)	0 (0,0)		5 (9,8)

LELO: Laboratório Especial de Laser em Odontologia. ^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson.

Tabela 5.14. Terceira avaliação após tratamento: Mudanças de características de infecções de herpes labial recorrente em relação ao basal e avaliação de dor

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Remissão mais rápida^a				0,094	
Não	3 (12,5)	5 (31,3)	5 (45,5)		13 (25,5)
Sim	21 (87,5)	11 (68,8)	6 (54,5)		38 (74,5)
Lesões menores^a				0,091	
Não	2 (8,3)	5 (31,3)	4 (36,4)		11 (21,6)
Sim	22 (91,7)	11 (68,8)	7 (63,6)		40 (78,4)
Menos eventos^a				0,014	
Não	1 (4,2)	4 (25,0)	5 (45,5)		10 (19,6)
Sim	23 (95,8)	12 (75,0)	6 (54,5)		41 (80,4)
Fase vesicular mais rápida^a				0,467	
Não	21 (87,5)	14 (87,5)	11 (100,0)		46 (90,2)
Sim	3 (12,5)	2 (12,5)	0 (0,0)		5 (9,8)
Ausência de dor^a				0,906	
Não	22 (91,7)	14 (87,5)	10 (90,9)		46 (90,2)
Sim	2 (8,3)	2 (12,5)	1 (9,1)		5 (9,8)
Menos dor^a				0,623	
Não	7 (29,2)	5 (31,3)	5 (45,5)		17 (33,3)
Sim	17 (70,8)	11 (68,8)	6 (54,5)		34 (66,7)
Escala de dor^b	4,0 (1,2 - 6,7)	2,5 (0,2 - 4,7)	3,0 (1,0 - 5,0)	0,324	3,0 (1,0 - 5,0)
Ausência de sintomas prodrômicos^a				0,328	
Não	24 (100,0)	15 (93,8)	11 (100,0)		50 (98,0)
Sim	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)		1 (2,0)
Nenhuma alteração^a				0,356	
Não	23 (95,8)	14 (93,3)	9 (81,8)		46 (92,0)
Sim	1 (4,2)	1 (6,7)	2 (18,2)		4 (8,0)
Nota atribuída ao tratamento^a	9,0 (7,7 - 10,0)	10,0 (8,0 - 10,0)	8,0 (0,0 - 9,0)	0,038	9,0 (7,5 - 10,0)

^aComparações realizadas por Qui quadrado de Pearson. ^bComparações realizadas por teste de Kruskal-Wallis.

É possível observar que, segundo a percepção dos pacientes o grupo Laser 2 foi perdendo a efetividade ao longo do tempo enquanto o grupo Laser 1 notou melhora ao longo do tempo. Enquanto o grupo Placebo relatou pouca melhora.

Figura 5.10. Relato de lesões menores

Figura 5.11. Relato de menor tempo de cicatrização

Figura 5.12. Relato de menor frequência no aparecimento de lesões

5.6 AVALIAÇÃO DE NÚMERO DE RECIDIVA DE HERPES LABIAL RECORRENTE

Para avaliar o papel potencial do tratamento com laser como determinante de menor probabilidade de recorrência de Herpes Labial Recorrente, foi realizada análise de regressão logística para tal desfecho. Optou-se pela realização dessa análise na primeira avaliação pós tratamento por esta apresentar taxa de média de recorrência geral mais adequada para detecção de separação entre os grupos. A adição do tempo das fases subsequentes deste estudo implicaria, nos três grupos, em fração muito baixa de pacientes ainda livres de recorrência, resultando em perda de performance da regressão logística. A seleção de potenciais variáveis de confusão identificou o uso de frequente de corticoides, uso de levotiroxina e evento desencadeado por períodos menstrual com candidatos para entrar no modelo estatístico. As duas primeiras variáveis, no entanto, foram excluídas, por apresentar muito baixa frequência de eventos em todos os grupos, incluindo frequência zero em alguns deles. A regressão logística identificou o grupo Laser 1 como única variável preditora de ausência de recorrência de lesões herpéticas, apresentando *odds ratio* (OR) de 0,241 [intervalo de confiança de 95%(IC95%): 0,070-0,825] em relação ao placebo (P=0,023) (Tabela 15).

Tabela 5.15. Regressão logística para presença de recidivas na primeira avaliação após tratamento de acordo com o grupo

	OR	IC 95%		P
Grupos				0,075
Laser 1	0,241	0,070	0,825	0,023
Laser 2	0,368	0,101	1,351	0,132
Desencadeantes: período menstrual	0,220	0,036	1,340	0,001

OR: odds ratio, IC: intervalo de confiança.

A mesma estratégia foi utilizada para avaliar o potencial efeito dos tratamentos com laser agrupados em comparação ao placebo. Essa análise demonstrou que o tratamento com laser apresentou também apresentou efeito protetor para a ocorrência de lesões herpéticas (OR: 0,288, IC95%: 0,890-0,926, P= 0,037) (Tabela 16).

Tabela 5.16. Regressão logística para presença de recidivas na primeira avaliação após tratamento ou não com laser

	OR	IC 95%		P
Tratamento com Laser	0,288	0,890	0,926	0,037
Desencadeantes: período menstrual	0,220	0,036	1,333	0,100

IC: intervalo de confiança, OR: odds ratio

5.7 AVALIAÇÃO DO NÚMERO DE RECORRÊNCIAS ANUAL DE HERPES LABIAL RECORRENTE

O tempo de seguimento médio dos pacientes incluídos no estudo foi de 711,0 (591,2-894,2) dias. Tal parâmetro não foi significativamente diferente entre os grupos (Tabela 17 e Figura 10). O número médio de recorrências anuais foi de 1,0 (0,4-2,6) evento/ano no grupo Laser 1, 1,6 (1,1-2,7) eventos/ano no grupo Laser 2, e 2,7 (1,0-4,9) eventos/ano no grupo placebo. A análise invariável detectou diferença significativa entre os grupos ($P = 0,039$). A análise pós-teste, no entanto, não identificou valor de P corrigido significativo para as comparações par a par. A análise multivariável foi estabelecida com a inclusão de variáveis que demonstraram associação significativa com o número de eventos de Herpes Labial Recorrente anual. O modelo apontou o grupo de tratamento como variável independente de associação ao número de recorrência por ano ($P=0,037$) (Tabela 18), com η^2 parcial, valor de estimativa de tamanho de efeito, de 0,099, sendo considerado efeito de impacto moderado. A frequência basal das lesões de herpes labial recorrente ao ano demonstrou maior influência na determinação de eventos de recorrência anual no período do estudo (η^2 parcial=0,348, $P=0,004$). A análise pós teste demonstrou diferença significativa entre o grupo Laser 1 e o Placebo ($P=0,026$) (Figura 11A). Não se observou diferenças significantes entre os grupos Laser 1 e Laser 2, nem entre Laser 2 e Placebo.

Tabela 5.17. Média de número de eventos de herpes labial recorrente, escala de dor média e nota média

	Laser 1 (% ou 25-75%)	Laser 2 (% ou 25-75%)	Placebo (% ou 25-75%)	P	Todos (% ou 25-75%)
Número de eventos por ano	1,0 (0,4 - 2,6)	1,6 (1,1 - 2,7)	2,7 (1,0 - 4,9)	0,039	1,6 (0,5 - 3,1)
Escala de dor	3,7 (1,3 - 6,0)	3,2 (1,5 - 5,5)	4,7 (2,7 - 6,2)	0,375	4,0 (1,5 - 5,7)
Nota média	9,3 (8,0 - 10,0)	9,2 (8,6 - 10,0)	6,8 (4,5 - 8,5)	<0,001	9,0 (7,0 - 10,0)
Tempo de Seguimento (dias)	784,0 (637,5 - 906,5)	723,0 (595,0 - 938,5)	645,5 (457,0 - 820,0)	0,093	711,0 (591,2 - 894,2)

Comparações realizadas com o teste de Kruskal-Wallis

Tempo de seguimento durante o estudo

Tempo de Seguimento

Figura 5.13. Tempo de seguimento total dos pacientes incluídos no estudo. As comparações entre os grupos Laser 1, Laser 2 e Placebo foram realizadas com teste de Kruskal-Wallis e pós teste com correção de Bonferroni.

Tabela 5.18. Análise multivariável para recidivas por ano e grupos de tratamento

	η^2 parcial	P
Grupo de tratamento	0,191	0,037
Faixa Etária	0,065	0,353
Faixa etária de primeiras infecções de herpes labial recorrente	0,214	0,103
Frequência basal de das infecções de herpes labial recorrente ao ano	0,348	0,004

Teste realizado com análise de variância de múltiplos fatores após a normalização logarítmica da viralve dependente.

Figura 5.14. Número de eventos de herpes labial recorrente por ano. A: Comparações entre os grupos laser 1, laser 2 e placebo. B: Comparação entre tratamento com lasers e placebo. As comparações foram realizadas por ANOVA de múltiplas vias após normalização logarítmica do número de eventos por ano, e ajustadas para potenciais variáveis de confusão. Múltiplas comparações foram corrigidas pelo método de Bonferroni.

A mesma estratégia de modelagem foi utilizada para analisar os grupos tratados com laser em conjunto. O tratamento com laser demonstrou associação significativa com o número de recorrências anuais de Herpes Labial Recorrente ($P=0,038$) com η^2 de 0,099 (tabela 19 e Figura 11B). Novamente, a variável de maior efeito significativo sobre o número de recorrências anuais foi a frequência basal de infecções de herpes labial recorrente por ano, com η^2 parcial de 0,204 ($P=0,022$).

Tabela 5.19. Análise multivariável para eventos de herpes labial recorrente por ano e tratamento com laser

	η^2 parcial	P
Tratamento com laser	0,099	0,038
Faixa etária	0,045	0,377
Faixa etária de primeiras infecções de herpes labial recorrente	0,128	0,209
Frequência basal de infecções de herpes labial recorrente por ano	0,204	0,022

Teste realizado com análise de variância de múltiplos fatores após a normalização logarítmica da variável dependente.

6 DISCUSSÃO

A enorme prevalência do herpes labial é caracterizada pela presença do vírus em 70 a 90% da população mundial e de lesões recorrentes em 7 a 10% da mesma (1,2), ou seja, em 15,5 milhões de pessoas apenas no Brasil. As lesões causam dor e desconforto, assim como restrição social devido incomodo do aspecto estético. (3,4) e é uma infecção que perdura durante toda a vida. (11) As atuais medicações disponíveis demonstram um efeito limitado, uma vez que essas não alteram a frequência das recorrências. (6,7) A maior vantagem de se utilizar o laser de baixa potência é a ausência de efeitos colaterais e diminuição do uso de medicamentos antivirais. (8)

Por isso este estudo clínico, randomizado e cego teve como objetivo avaliar a efetividade da terapia de fotobiomodulação na prevenção de Herpes Labial Recorrente, analisando o número de recorrências por ano e severidade das lesões. O tratamento proposto poderá se traduzir na eliminação ou diminuição do uso de antivirais orais e tópicos. Além disso foi possível observar o impacto negativo que as lesões têm na vida dos pacientes não apenas em relação a desconforto e dor, mas também em relação a constrangimentos social, ou seja, afeta o bem-estar em todos os âmbitos da vida. Por isso a busca tão árdua por uma solução concreta para promover uma melhor qualidade de vida e bem-estar dos pacientes que apresentam lesões recorrentes de herpes labial.

Em uma revisão de literatura realizada por Tuner, foi observado em sua análise os diferentes protocolos de utilização do laser e como a adversidade de protocolos muitas vezes tem um lado negativo. (56) Não somente são vistos comprimentos de onda diferentes, mas tempos de exposição e a frequência dos tratamentos também variam. (57) Devido a diversos protocolos descritos na literatura com dosagens e modos de aplicação diferentes, este trabalho, buscando uma padronização da terapia preventiva do herpes labial recorrente, tomou como base o trabalho de De Paula Eduardo et al. (53) que já haviam mostrado resultados positivos no relato de caso onde mostrou o acompanhamento de 3 pacientes durante 3 anos. E comprova o encontrado em outros estudos que mostraram efetividade do laser na prevenção de herpes labial, porém utilizando protocolos bastante diferentes. Após a publicação deste estudo De Paula Eduardo menciona em relato pessoal encontrado no apêndice que os pacientes continuaram a ser acompanhados e seguem tendo bons resultados a terapia.

No estudo de Carvalho e colaboradores (52) que tinha como objetivo avaliar a prevenção de lesões de herpes e redução na severidade de lesão utilizando

fotobiomodulação, foi observada uma tendência na diminuição das recorrências nos pacientes que receberam o tratamento com laser em comparação ao grupo controle, porém a diferença não se mostrou estatisticamente significativa ($p=0,076$). O trabalho foi um dos primeiros publicados na área, no entanto não se trata de um estudo controlado. Apesar de os resultados não serem conclusivos eles mostraram algum indício de que esse tema valia a pena ser mais estudado e mais aprofundado. Não houve comprovação estatística devido ao número limitado de participantes nessa pesquisa ($n=71$). Ao contrário deste estudo controlado que apresentou um número significativo de participantes que finalizaram a terapia até o final ($n=98$) e houve significância estatística, comprovando a eficácia do laser de baixa potência na prevenção de lesões do herpes labial recorrente.

No trabalho de Sanchez et al. em 2012 no grupo laser ocorreram 84 recorrência, enquanto 114 ocorreram no grupo controle, após um ano do tratamento. (54) Porém este trabalho não visava a prevenção, mas sim o tratamento de lesões, porém o tratamento das lesões também ocasionou a diminuição da frequência das lesões. O que possibilitou também a elaboração de novas hipóteses e sugestão de novos trabalhos que pesquisassem a protocolos preventivos. Motivando a realização de trabalhos controlados, assim como este.

Em 2015 no trabalho de Schindl e Neuman, o primeiro estudo controlado sobre laser na prevenção das recorrências de herpes labial teve relevância estatística ($p<0,0001$), houve um intervalo de 37,5 semanas entre uma recorrência e outra nos pacientes que receberam o tratamento com laser, enquanto no grupo placebo o intervalo foi de 3 semanas. (50) Porém esse estudo acompanhou os paciente apenas para medir o intervalo entre uma lesão e a próxima, assim, não podendo estabelecer nenhuma conclusão dos efeitos a longo prazo do tratamento. Diferente desta pesquisa que acompanhou os pacientes entre 6 meses e a 2 anos e meio após o término do tratamento proposto e assim foi possível analisar a quantidade de lesões que o paciente tinha por ano antes e depois do tratamento preventivo. Com isso foi possível observar que com o passar do tempo as lesões podem voltar a aparecer e talvez seja interessante a aplicação de novas fases (5 sessões) do tratamento semestralmente ou anualmente. Novos estudos deverão acontecer para comprovar essa hipótese.

Em 1995 Velez-González et al. demonstraram uma redução significativa na frequência das recorrências nos pacientes pertencentes ao grupo laser e foi mais efetivo que a redução encontrada no grupo aciclovir ($p= 0,047$). (55) Porém o número de pacientes foi bastante reduzido ($n=36$). Diferentemente desde estudo controlado em que possuiu 3 vezes mais participantes.

De acordo com as revisões de literatura (8,51), podemos concluir que antes deste trabalho não havia nenhum outro trabalho na literatura com as seguintes características essenciais: controlado, randomizado, cego, com grupo placebo com um número adequado de pacientes e com significância estatística comprovada.

Diversos fatores influenciam na eficácia desta terapia, como os parâmetros relacionados à luz (comprimento de onda, energia, tempo), a condição clínica e características individuais do paciente (idade, imunocompetência) e características ópticas do tecido alvo (coloração, estrutura, espessura). (9) Diversos fatores específicos de cada paciente ressaltaram a importância de ver cada paciente de forma única que reage ao tratamento de formas diferentes. Pacientes pardos e negros relataram que houve leve aquecimento no local irradiado, homens que possuíam pelos escuros na barba também relatavam aquecimento, alguns intoleráveis. Talvez seja interessante um ajuste na dosagem para diminuir esses desconfortos.

Apesar das dificuldades existentes em relação a continuidade dos participantes na pesquisa, foi possível obter dados suficientes para comprovar a eficiência dos tratamentos propostos. Essa dificuldade é facilmente explicada por se tratar de um estudo clínico extenso (cerca de quatro anos e meio), onde foi requerida uma colaboração extrema dos pacientes, tendo em vista que esses precisaram comparecer ao LELO pelo menos 15 vezes em um período de um 1 ano ou mais. Muitos pacientes precisaram se desvincular da pesquisa por motivos pessoais que os impossibilitavam de comparecer às consultas. Como por exemplo troca de emprego, mudança de casa, mudança de cidade, gravidez, desistência, entre outros. Os voluntários que mais desistiram da participação na pesquisa se encontravam no Grupo Placebo e também eram aqueles que apresentavam lesões mais severas. Como não sentiram melhora com o tratamento acabaram por abandonar o estudo antes do término das sessões, impossibilitando a computação de seus dados para a análise estatística.

O estudo mostrou uma efetividade estatisticamente significativa na prevenção de lesões de Herpes Labial Recorrente nos grupos laser em comparação ao grupo placebo em todos os aspectos analisados, tanto com relação ao número de recidivas por ano ($p=0,013$), quanto em relação aos aspectos que caracterizam a severidade de acordo com relato dos pacientes (frequência, tamanho das lesões, tempo de cicatrização, dor).

Apesar de ambos os grupos laser apresentarem bons resultados, houveram diferenças, onde é possível afirmar que o Grupo 1 se mostrou mais efetivo que o Grupo 2 em todos os aspectos analisados. O Grupo 1 mostrou ter uma média de recorrências por ano menor que a encontrada no Grupo 2. Além disso no relato dos pacientes o Grupo 1

também se mostrou melhor, uma vez que ao longo do tempo a severidade foi diminuindo cada vez mais, enquanto no Grupo 2 que se mostrou ter ótimos resultados de imediatos, foi-se perdendo a efetividade com o passar do tempo. Dentre os pacientes do Grupo 1 e 2, 44% não apresentou mais lesões após 6 meses do final do tratamento, porém esse número caiu no quarto questionário: 18% desses não apresentaram mais lesões; 14% deles não apresentaram lesões em nenhum momento da pesquisa. Já no Grupo 3 (placebo) 100% dos pacientes apresentaram lesões no decorrer do acompanhamento.

Houve uma queda da porcentagem de pessoas que não tiveram mais herpes entre o questionário 3 e 4 e a média das lesões aumentou também, o que mostra que para alguns pacientes as lesões voltaram a aparecer e sua severidade voltou a piorar. Isso talvez signifique que mais fases do tratamento podem ser necessárias para alguns pacientes, assim realizando uma manutenção e garantir maior longevidade dos resultados positivos que o tratamento preventivo tenha a oferecer, como percebido nos primeiros questionários.

Alguns desses pacientes que apresentaram recidivas relataram que as lesões migraram de lugar e/ou começou a aparecer dentro do nariz, um sítio fora dos locais de irradiação. Nesses pacientes essa região foi irradiada e também mostrou bons resultados na efetividade da prevenção. Essa migração das lesões para dentro do nariz indica que talvez fosse melhor estender a região que se aplica o laser quando necessário. Além disso, também pode indicar que possivelmente o laser tenha uma ação nas células locais, as fortalecendo de alguma forma, e não uma ação sistêmica. Outro aspecto notado nos relatos dos pacientes no decorrer dos atendimentos que também pode fortalecer essa hipótese, foi a sensação da fase prodrômica (pruído, coceira, formigamento) que precede o aparecimento das lesões, porém sem o surgimento das vesículas. O que pode significar que o vírus migrou pelo nervo até o epitélio, porém algo nas células locais impediu a multiplicação do vírus que levaria a episódios de recorrências. É importante ressaltar que o mecanismo de ação nas células ainda não é bem conhecido, por isso ainda não é possível descrever o processo exato pelo qual as células passam que as tornam mais resistentes a ação do vírus herpes simples.

No Apêndice B encontram-se algumas das várias reações positivas que foram recebidas dos pacientes no decorrer do acompanhamento, mais uma vez evidenciando que a prevenção do herpes labial recorrente tem uma enorme importância na qualidade de vida dos que apresentam herpes labial recorrente.

O estudo mostrou uma efetividade na prevenção de lesões de Herpes Labial Recorrente em ambos os grupos laser em comparação ao grupo placebo, porém ainda há

a necessidade de mais trabalhos como esse para melhorar ainda mais o protocolo, uma vez que muitos pacientes voltaram a apresentar lesões com o passar do tempo mesmo que em frequência e severidade mais baixas. Talvez seja interessante que o próximo estudo seja duplo-cego e não apenas cego como este.

Portanto, podemos constatar a relevância do impacto negativo que as lesões têm na vida de pessoas que apresentam Herpes Labial Recorrente. E assim fica evidente a importância de se estabelecer um tratamento preventivo para atenuar o máximo possível as lesões em frequência e severidade para assim impactar positivamente a vida dos pacientes que apresentam herpes labial recorrente.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos por meio dos dados recolhidos neste trabalho para avaliar a efetividade do tratamento preventivo de recorrências de herpes labial utilizando laserterapia de baixa potência mostraram que ambos os Grupos Laser (G1 e G2) foram estatisticamente melhores que o Grupo Placebo (G3) em todos os aspectos analisados. O tratamento realizado no Grupo 1 foi mais efetivo que o tratamento realizado no Grupo 2. Os dados mostraram:

Número de recorrências por ano

A diferença entre os grupos laser foi estatisticamente relevante em relação ao grupo placebo. O Grupo 1 (dose menor) foi mais efetivo que o Grupo 2 (dose maior). No Grupo 3 (placebo) 100% dos pacientes apresentaram lesões no decorrer do acompanhamento. A frequência basal das lesões de herpes labial recorrente ao ano demonstrou maior influência na determinação de eventos de recorrência anual no período do estudo. A análise pós teste demonstrou diferença significativa entre o grupo Laser 1 e o Placebo ($P=0.026$), mas não se observou diferenças significantes entre os grupos Laser 1 e Laser 2, nem entre Laser 2 e Placebo.

Severidade relatada pelos pacientes

Dentre os pacientes que receberam tratamento com laser (G1 e G2) e tiveram recidivas, todos relataram melhora significativa na frequência e/ou severidade das lesões.

Os pacientes do Grupo 1 se mostrou mais efetivo em relação ao Grupo 2 à longo prazo e o Grupo 3 (placebo) não apresentou melhora significativa.

REFERÊNCIAS¹

1. Embil JA, Stephens RG MF. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J.* 1975;133(7):627–630.
2. Arduino PG PS. Herpes simplex virus type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *J Oral Pathol Med.* 2008;32(1):107–21.
3. Cernik C, Gallina K BR. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med.* 2008;168(11):1137–444.
4. SL S. The natural history of recurrent oral-facial herpes simplex virus infection. *Semin Dermatol.* 1992;11(3):200–206.
5. Glenney AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S WT. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer. . *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;
6. Whitley RJ, Kimberlin DW RB. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis.* 1998;26:541–53.
7. P R. Herpesvirus resistance to antiviral drugs: a review of the mechanisms, clinical importance and therapeutic options. *J Hosp Infect.* 1996;33:235–48.
8. de Freitas PM, de Paula Eduardo C, Simões A, Ramalho KM, Aranha ACC, Tunér J, et al. Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. *Lasers Med Sci.* 2013;
9. Luciane Hiramatsu Azevedo, Martha Simões Ribeiro C de PE. Laser Panorama in Dentistry in the international year of light. *Brazilian Dent Sci.* 2015;18(4).
10. Woo SB CS. Management of recurrent oral herpes simplex infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;11–8.
11. Spruance SL, Overall JC Jr, Kern ER, Krueger GG, Pliam V MW. The natural history of recurrent herpes simplex labialis: implications for antiviral therapy. *N Engl J Med.* 1977;297(2):69–75.
12. Miller CS, Danaher RJ JR. *Arch Intern Med. Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(4):541–62.
13. Valimaa H, Waris M, Hukkanen V, Blankenvoorde MF, Nieuw Amerongen AV TJ. Prevention of ulcerative lesions by episodic treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. *Acta Derm Venereol.* 2002;90(2):122–30.
14. Harmenberg J, Oberg B SS. Prevention of ulcerative lesions by episodic treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):122–30.
15. Spruance, S.L., Nett, R., Marbury, T., Wolff, R., Johnson, J., and Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, doubleblind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46:2238–2243.
16. Raborn, G.W., Grace MG. Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options. *J Can Dent Assoc.* 2003;69:498–503.
17. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection : review of its management *. 2006;1:254–70.
18. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections : Epidemiology , pathogenesis , symptomatology , diagnosis , and management. 2007;737–63.
19. Odegard JM, Flynn PA, Campbell DJ et al. A novel HSV-2 subunit vaccine induces GLA-dependent CD4 and CD8 T cell responses and protective immunity in mice and

¹ De acordo com estilo Vancouver.

- guinea pigs. *Vaccine*. 2016;24(1):101–9.
20. Johnston C, Gottlieb SL WA. Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus. *Vaccine*. 2016;34(26):2948–52.
21. Bernard MC, Barban V, Pradezynski F et al. Immunogenicity, protective efficacy, and non-replicative status of the HSV-2 vaccine candidate HSV529 in mice and guinea pigs. *PLoS One*. 2015;10(4):e0121518.
22. Jones, S., and Kress D. Treatment of molluscum contagiosum and herpes simplex virus cutaneous infections. *Cutis*. 2007;79(4Suppl):11–7.
23. Sheridan, P.A., and Beck MA. The immune response to herpes simplex virus encephalitis in mice is modulated by dietary vitamin E. *J Nutr*. 2008;138:130–7.
24. Cc C, Sh W, Fm D, Wojnarowska F, Mc P, Pp K. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips) (Review). 2015;(8).
25. Chung H, Dai T, Sharma SK H, YY, Carroll JD HM. The nuts and bolts of low- laser (light)therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012;40:516–33.
26. Desmet KD, Paz DA CJ et al. Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation. *Photomed Laser Surg* 2006. 24AD;(121–8).
27. T. K. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *Photochem Photobiol B*. 1999;49:1–17.
28. Karu TI, Pyatibrat LV AN. A novel mitochondrial signaling pathway activated by visible-to-near infrared radiation. *J Photochem Photobiol*. 2004;80:366–72.
29. Karu TI KS. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2005;23:355–61.
30. T. K. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg*. 2010;28:159–60.
31. Khakh BS BG. The double life of ATP. *SciAm*. 2009;301(92):84–90.
32. Huang YY, Chen AC CJ, MR. H. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response*. 2009;7:358–83.
33. Tezel A, Kara C, Balkaya V OR. An evaluation of different treatment for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd: YAG laser versus medication. *Photomed Laser Surg*. 2009;27:101–6.
34. Lohr NL, Keszler A, Pratt P, Bienengraber M, Wartier DC H, N. Enhancement of nitric oxide release from nitrosyl hemoglobin and nitrosyl myoglobin by red/near infrared radiation: potential role in cardioprotection. *JMolCell Cardiol*. 2009;47:256–63.
35. Chung H, Dai T, Sharma SK, HuangYY, Carroll JD H. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. nuts bolts low-level laser Ther. 2012;40:516–33.
36. Yadav, A.; Gupta A. Noninvasive red and near-infrared wavelength-induced photobiomodulation: Promoting impaired cutaneous wound healing. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;33:4–13.
37. Pereira AN, Eduardo CDP, Matson E. Effect of Low-Power Laser Irradiation on Cell Growth and Procollagen Synthesis of Cultured Fibroblasts. 2002;267(July):263–7.
38. Pinfildi CE, Ph D, Wood VT, Mendes F, Anto N, Ph D. Different Power Settings of LLLT on the Repair of the Calcaneal Tendon. 2011;29(10):663–8.
39. Song S, Zhou F, Chen WR. Low-level laser therapy regulates microglial function through Src-mediated signaling pathways: implications for neurodegenerative diseases. *J Neuroinflammation*. 2012;(55):1–17.
40. Eduardo, F.P., Mehnert, D.U., Monezi, T.A. et al. Cultured epithelial cell response to phototherapy with low intensity laser. *Lasers Surg Med*. 2007;39:365–72.
41. Smetana, Z., Malik, Z., Orenstein, A., Mendelson, E., and Ben-Hur E. Treatment of viral infections with 5- aminolevulinic acid and light. *Lasers Surg Med*. 1997;21(351–358).
42. Müller-Breitkreutz, K., Mohr, H., Briviba, K., and Sies H. Inactivation of viruses by chemically and photochemically generated singlet molecular oxygen. *J Photochem*

- Photobiol B. 1995;30(63–70).
43. Wainwright M. Photoinactivation of viruses. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2004;3:406–11.
 44. Andrade M, Carolina A, Tempestini R, Santana T, Campos A, Queiroz D, et al. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy “ Efficacy of photodynamic therapy on the treatment of herpes labialis : A systematic review .” *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2020;29(October 2019):101536. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.08.018>
 45. Marotti J, Aranha ACC, Eduardo CDP, Ribeiro MS. Photodynamic Therapy Can Be Effective as a Treatment for Herpes Simplex Labialis. *Photomed Laser Surg.* 2009;27(2):357–63.
 46. Ramalho KM, Rocha RG, Correa-Aranha AC, Cunha SR, Simões A, Campos L ECP. Treatment of herpes simplex labialis in macule and vesicle phases with photodynamic therapy. Report of two cases. *Sci.* 2015;12(2):321–3.
 47. Honarmand M, Farhadmollashahi L, Vosoughirahbari E. Comparing the effect of diode laser against acyclovir cream for the treatment of herpes labialis. 2017;9(6):729–32.
 48. Bojović M, Kesić L, Jovanović G, Burić N, Savić Z O et, Al. Application of soft laser in the treatment of herpes labialis—pilot study. *Acta Stomatol Naissi.* 2014;30(69):1342–7.
 49. Kaplowitz LG, Baker D, Gelb L, Blythe J, Hale R, Frost P, Crumpacker C, Rabinovich S, Peacock JE Jr HJ et al. Prolonged continuous acyclovir treatment of normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. The Acyclovir Study Group. *JAMA.* 1991;265(6):747–51.
 50. Schindl A, Neumann R. Low-intensity laser therapy is an effective treatment for recurrent herpes simplex infection. Results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1999;113(2):221–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00684.x>
 51. Al-maweri SA, Kalakonda B, Alaizari NA, Al-soneidar WA, Ashraf S. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis : a systematic review. 2018;
 52. De Carvalho RR, De Paula Eduardo F, Ramalho KM, Antunes JLF, Bezinelli LM, De Magalhães MHCG, et al. Effect of laser phototherapy on recurring herpes labialis prevention: An in vivo study. *Lasers Med Sci.* 2010;25(3):397–402.
 53. 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 Med Sci.* 2012;27(5):1077–83.
 54. Munoz Sanchez, P.J.; Capote Femenias, J.L.; Diaz Tejeda, A.; Tuner J. The Effect of 670-nm Low Laser Therapy on Herpes Simplex Type 1. *Photomed Laser Sur.* 2012;30(1):37–40.
 55. Vélez-González M, Urrea-Arbeláez A, Nicolas M S-B, E, Perez JL, Pavesi M, Camarasa JMG TM. Treatment of relapse in herpes simplex on labial & facial areas and of primary herpes simplex on genital areas and “area pudenda” with low power laser (He-Ne) or Acyclovir administered orally. *SPIE Proc.* 1995;2630:43–50.
 56. Tuner JAN, Hode L. It ’ s All in the Parameters : A Critical Analysis of Some Well-Known Negative Studies on Low-Level Laser Therapy. 1998;M(5):245–8.
 57. Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastry SP, Kaul R. Photobiomodulation in oral medicine : a review. 2016;114–26.

APÊNDICE A - Relato pessoal de Carlos de Paula Eduardo

De Paula Eduardo afirma que os pacientes continuaram a ser acompanhados ao longo desses 10 anos (de 2009 à 2019), sendo que o espaço de tempo entre as recidivas aumentou significativamente e também a severidade das lesões são de menor incomodo para os pacientes. A primeira paciente apresentava lesões quando viajava para locais com temperaturas mais frias ou mais quentes. Após o protocolo ficou 5 anos sem ter manifestações. Quando reapareceu uma lesão, essa foi muito menos significante. Nessa ocasião foram feitas mais 5 sessões do protocolo preventivo. A paciente está até hoje (5 anos) sem apresentar lesões. A segunda paciente tinha lesões bem agressivas sempre em julho e dezembro devido à estresse profissional. Após ter feito a terapia descrita no trabalho não voltou a apresentar lesões. A terceira paciente tinha 3 a 4 lesões do herpes simples labial ao ano. Após realizar o protocolo realizou uma nova fase após um ano, totalizando 20 sessões, devido a isso ficou 7 anos sem apresentar lesões e então foram feitas mais 5 sessões quando houve o reaparecimento das lesões. Paciente segue sem lesões a 3 anos. Importante ressaltar que sempre que os pacientes passavam por atendimentos clínicos odontológicos foi aplicado o laser de baixa potência utilizando o protocolo preventivo para herpes labial, pois o ressecamento da mucosa pode ser um gatilho para o aparecimento de lesões.

APÊNDICES B - Depoimentos de alguns pacientes sobre o tratamento

As lesões de Herpes Labial são um incômodo tão grande aos paciente que ao notarem uma melhora com o tratamento preventivo da herpes labial que foi feito pela pesquisa, muitos pacientes enviaram relatos que mostram a importância que esse protocolo teve na qualidade de vida dessas pessoas. Abaixo podemos ver alguns deles.

OBS.: *Seu muito grata por esse tratamento que melhorou em 100% minha vida porque eu tinha vários manifestações de vírus por ano, com muita dor, muita secura, muito sangramento e muitas feridas nos lábios que me impedia de alimentar. Sem contar o embaraço na hora do almoço por conta do sangramento. Esse tratamento NO LÉ 10 te que ser eterno (sempre)*

Paciente M.A.S.

Ok.
Muuuito grata pelo contato. 14:51

Graças a Deus e a vocês, felizmente não tive mais nenhum episódio de manifestação da herpes labial. 14:53

Minha nota real se puder é 1000. 14:54

Mas oficialmente dou nota 10. 14:55

Muito feliz por participar da excelente pesquisa e curiosa por saber em qual grupo estive inserida. 14:57

Caso necessitem de minha presença física, terei satisfação em reve-la. 14:58

Aguardo novo contato. 14:58

Desejo sucesso para a doutora em tudo que fizer 15:00

Boa tarde.
Deus a abençoe mais e mais !!! 15:01

Paciente N.M.R.H.L

“Muito obrigada por fazer esse estudo, você é uma Deusa! Nunca mais tive herpes! Vou até fazer uma dedicatória para você na minha tese do Doutorado. Esse tratamento mudou a minha vida!” - Paciente A.C.S.F.

Eu quem agradeço, pois a felicidade que é viver sem herpes é imensa. Deus te abençoe sempre!!

12:52

Paciente: D.M.

Imagina!! Espero que mais locais tenham a disposição essa técnica pq eu indicaria com certeza

13:04

Paciente: G.B.

g- Com certeza. A frequência diminuiu DEMAIS, a dor também...o tempo de cicatrização também. Foi a melhor coisa pra mim 🙏🙏

Paciente: B.P.

“Desde nossa última sessão não apareceu mais nada e olha que eu tomei sol, acredito que eu tenha ficado com baixa imunidade e todas essas coisas e não nasceu mais até agora, entendeu? Graças a Deus e a você em conjunto com Ele. Ta bom? Só tenho a agradecer de verdade. Você ta de parabéns doutora, valeu mesmo.”

Paciente: G.L.

Obs: gostaria de agradecer imensamente a equipe da lelo, especificamente a dra.Paola, que teve presciência em meu tratamento e me fez ficar mais feliz, por nao ter que ficar passando vergonha (pra mim era vergoso ficar com a boca do jeito que ficava).

17:35

Muito muito obrigada mesmo Dra.

Só a Sr a. Sabe que no início cheguei aí quase chorando..

17:38

E hj só feliz!!

17:39

Paciente: J.C.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da Terapia com Laser de Baixa Potência na frequência de recorrências do herpes labial. Estudo in vivo, randomizado, cego.

Pesquisador: Carlos de Paula Eduardo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51508115.0.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo - Faculdade de Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.366.052

Apresentação do Projeto:

O vírus herpes simples está presente em 90% dos pacientes, mas se manifesta em 20 a 40% da população mundial como herpes labial recorrente. As recorrências do herpes labial geralmente são dolorosas e para o paciente representam um significativo problema estético. Não existe atualmente nenhum medicamento capaz de reduzir o número de recorrências do vírus da herpes labial. A Terapia com Laser de Baixa Potência tem mostrado

resultados promissores na diminuição das recorrências, no entanto, estudos clínicos controlados são necessários para comprovar e eficácia da terapia. Dessa forma o presente estudo tem como objetivo avaliar a efetividade da aplicação do laser de baixa potência na prevenção de recorrências do Herpes Simples Labial através de um ensaio clínico randomizado e cego. Serão recrutados 99 voluntários para participação no estudo, divididos de forma randômica em 3 grupos de estudos: Laser 1 (n=33), Laser 2 (n=33) e Placebo (n=33). Grupo Laser 1: Os parâmetros utilizados serão: 100mW, 808nm, 1J, 10 segundos por ponto. Serão realizados cerca de 50 -60 pontos de irradiação, com distância de 1 cm entre eles, no lábios do paciente e região perioral. O tratamento será composto por 2 fases de irradiação: Fase 1 - Serão realizadas 3 sessões de irradiação por semana até completar 10 sessões, com intervalo de 48 horas entre elas (segunda, quarta e sexta-feira). Fase 2: Após 6 meses serão realizadas mais 5 sessões, com intervalo de 48 horas entre elas.

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.366.052

Grupo Laser 2: A irradiação será realizada do mesmo modo e com a mesma frequência descritos a cima. Os parâmetros utilizados serão: 100mW, 810nm, 2J, 20 segundos por ponto. Grupo Placebo: O equipamento laser será posicionado nos mesmos pontos e do mesmo modo que no grupos Laser, no entanto a potência do equipamento será 0mW e energia utilizada 0 J.

Caso no decorrer do tratamento descrito acima, o paciente apresente recorrência do herpes labial e este não estiver no Grupo Placebo, o protocolo adotado ira variar de acordo com a fase em que a recorrência se apresentar: (A) Fase Prodrômica: O paciente será imediatamente submetido a 5 sessões adicionais preventivas no local. (B) Fase de Vesícula ou de Crosta: Caso tenha aparecido as vesículas, essas serão drenadas com auxílio

de uma agulha e se fará a terapia fotodinâmica utilizando azul de metileno e com o equipamento configurado nos seguintes parâmetros: 100mW, 660nm e 4J. Na fase de crosta também será realizada terapia fotodinâmica sobre a região, com o protocolo descrito acima. O paciente será avaliado com relação a frequência e intensidade de recorrência do herpes labial previamente ao inicio do tratamento, previamente a Fase 2 e 6 meses após

o término da Fase 2. A análise dos dados será avaliada estatisticamente através de teste estatísticos não paramétrico.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a efetividade da aplicação do laser de baixa potência na prevenção de recorrências do Herpes Simples Labial através de um ensaio clínico randomizado e cego.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O equipamento de laser em baixa intensidade na literatura é altamente seguro e não traz efeitos colaterais. Consideramos que o presente estudo não deve trazer riscos para o voluntário e o pesquisador responsável se compromete a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum desconforto ao participante da pesquisa, consequente à mesma.

Benefícios: O estudo pode não trazer benefícios diretos para o sujeito da pesquisa especificamente. No entanto, se os resultados apresentarem benefícios, no futuro, essa terapia com laser em baixa potência pode ser utilizada na prevenção de Herpes Simples Labial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está corretamente desenhada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados de forma correta os termos obrigatórios:

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.366.052

- Cronograma
- Folha de Rosto
- TCLE/Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência
- Projeto Detalhado

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_635556.pdf	02/12/2015 11:12:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetoPrevencaoHerpesSimples.docx	02/12/2015 11:10:03	Carlos de Paula Eduardo	Aceito
Investigador				
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	02/12/2015 11:09:28	Carlos de Paula Eduardo	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	02/12/2015 11:07:26	Carlos de Paula Eduardo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO

Continuação do Parecer: 1.366.052

SAO PAULO, 14 de Dezembro de 2015

Assinado por:

Maria Gabriela Haye Biazevic
(Coordenador)

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título: Avaliação da Terapia com Laser de Baixa Potência na frequência de recorrências do herpes labial. Estudo in vivo, randomizado, cego.

Nome dos Pesquisadores: Paola Aragon Zanella, Carlos De Paula Eduardo, Karen Müller Ramalho, Ana Cecilia Correa, Luciane Hiramitsu Azevedo.

Local: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (Laboratório Especial de Laser em Odontologia -LELO)

Convite: Gostaríamos de pedir sua participação voluntária nessa pesquisa que tem por finalidade a avaliação da efetividade da aplicação do laser de baixa potência na prevenção de recorrências do Herpes Simples Labial.

Participante da pesquisa: Sua participação é *voluntária* e este consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízos à continuidade do tratamento.

Objetivos do estudo: Diante de algumas evidências encontradas na literatura sobre o efeito positivo da terapia com laser de baixa potência na prevenção de recorrências de herpes simples labial, este estudo tem como objetivo a avaliação da efetividade da aplicação do laser de baixa potência na prevenção de recorrências do Herpes Simples Labial.

Procedimentos: Os participantes da pesquisa serão avaliados previamente com relação a sua saúde sistêmica e história prévia das lesões de herpes labial através de questionário de anamnese. Após isso serão agendadas as sessões de laserterapia. O tratamento será realizado em duas fases, o participante da pesquisa responderá a questionários em ambas as fases. Na Fase 1 serão realizadas 10 sessões de irradiação, 3 por semana com intervalo de 48 horas entre elas (segunda, quarta e sexta-feira). A Fase 2 ocorrerá após 6 meses da Fase 1 e serão realizadas mais 5 sessões, com intervalo de 48 horas entre elas (segunda, quarta e

sexta-feira). Seis meses após da Fase 2 o participante da pesquisa retornará para uma avaliação e para responder a um questionário final.

Grupos de estudo: Os participantes da pesquisa serão sorteados aleatoriamente em 3 grupos (Laser 1, Laser 2 e Placebo) o paciente não terá ciência de a qual grupo pertence. Caso o paciente esteja no grupo Placebo, este terá direito a realização do tratamento após o fim da pesquisa caso seja de seu interesse.

Procedimentos da Laserterapia: Para a terapia com laser em baixa potência será utilizado o equipamento Therapy XT da DMC que pertence a LELO da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, não havendo conflito de interesse.

No grupo Laser 1 os parâmetros utilizados serão: 100mW, 808nm, 1J, 10 segundos por ponto. Nos voluntários do grupo Laser 2 os parâmetros utilizados serão: 100mW, 810nm, 2J, 20 segundos por ponto. Para o grupo Placebo o equipamento laser será posicionado nos mesmos pontos e do mesmo modo que nos grupos Laser 1 e 2, no entanto a potência do equipamento será 0mW e energia utilizada 0 J, permanecendo 10 segundos em cada ponto.

Em cada sessão serão realizados cerca de 50-60 pontos de irradiação, com distância de 1 cm entre eles, nos lábios do paciente e ao redor desses. Cada sessão dura cerca de 20 à 25 minutos. O participante da pesquisa e o operador utilizarão óculos de proteção para proteger os olhos da irradiação do laser.

Tempo: O participante da pesquisa deverá comparecer em 10 sessões de 20 à 25 minutos com intervalos de 48 horas entre elas (segunda, quarta e sexta-feira) na primeira fase do tratamento, e após 6 meses, na segunda fase à 5 sessões de 20 à 25 minutos com intervalo de 48 horas entre elas (segunda, quarta e sexta-feira), o participante da pesquisa também deve comparecer a uma sessão final de 15 minutos para avaliação 6 meses após a segunda fase do tratamento.

Benefícios: O estudo pode não trazer benefícios diretos para o participante da pesquisa especificamente. No entanto, se os resultados apresentarem benefícios, no futuro, essa terapia com laser em baixa potência pode ser utilizada na prevenção de Herpes Simples Labial.

Riscos e desconfortos: O equipamento de laser em baixa intensidade na literatura é altamente seguro e não traz efeitos colaterais. Consideramos que o presente estudo não deve trazer riscos para o participante da pesquisa e o pesquisador

responsável se compromete a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum desconforto ao participante da pesquisa, consequente à mesma. O pesquisador, o patrocinador e a instituição assumem a responsabilidade de dar assistência integral a qualquer complicação e danos que por ventura possam ocorrer.

Ajuda de Custo: Não haverá ajuda de custo aos voluntários participantes dessa pesquisa.

Ressarcimento: Não haverá o ressarcimento de todos os gastos que o participante da pesquisa e seu(s) acompanhante(s) terão ao participar da pesquisa.

Métodos terapêuticos alternativos: Não se tem conhecimento de outro tratamento preventivo para a Herpes Simples, apenas para as manifestações dessa. Por isso a importância dessa pesquisa.

Acesso ao prontuário: É assegurado ao participante da pesquisa o acesso aos dados contidos no prontuário após a finalização da pesquisa.

Assistência em virtude de danos decorrentes da pesquisa: Asseguramos que o participante da pesquisa receberá assistência integral e imediata, de forma gratuita pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrente da pesquisa.

Indenização: Asseguramos que o participante da pesquisa tem direito a indenização em caso de danos decorrentes do estudo.

Garantia do sigilo da identidade do sujeito da pesquisa: As informações fornecidas serão responsabilidade dos pesquisadores. Os participantes da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma.

Reutilização dos dados: Perguntamos se o participante da pesquisa autoriza a utilização dos dados em outras pesquisas:

() NÃO autorizo a utilização de dados em outra pesquisa.

() SIM autorizo a utilização de dados.

() NÃO quero ser consultado da utilização dos meus dados em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

() SIM quero ser consultado da utilização dos meus dados.

Liberdade de recusa em participar do estudo: Asseguramos que o participante da pesquisa tem plena liberdade de se recusar a participar do estudo e que esta decisão não acarretará penalização por parte dos pesquisadores.

Liberdade de retirada do consentimento: Asseguramos que o participante de pesquisa tem plena liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento da pesquisa e que esta decisão não gerará penalização por parte dos pesquisadores.

Direito de desistir do estudo: Os participantes da pesquisa poderão desistir do estudo a qualquer momento sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito, por exemplo, não perder a vaga para continuar o atendimento/tratamento convencional. Os participantes da pesquisa receberão a assistência que for adequada, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

Direito de desistir do tratamento: Os participantes da pesquisa poderão desistir do tratamento a qualquer momento sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito como acompanhamento e assistência.

Fornecimento de uma via original do documento com assinaturas e rubricas: Asseguramos que o participante da pesquisa receberá uma via do documento, assinada pelo participante de pesquisa (ou seu representante legal) e pelo pesquisador responsável, e rubricada em todas as páginas por ambos.

Formas de Contato: Os pesquisadores responsáveis pelo estudo estarão à disposição para esclarecimentos a qualquer momento durante o andamento da pesquisa das 8h às 18h na Faculdade de Odontologia – Universidade de São Paulo no Laboratório especial de Laser em Odontologia (LELO), no endereço, Av. Professor Lineu Prestes, 2227 – Butantã, São Paulo SP, CEP (Código de Endereçamento Postal): 05508-000

Pesquisadora acadêmica responsável: Paola Aragon Zanella - telefones: (11) 30917645 ou (11) 972352018, e-mail: paolaazanella@gmail.com; Professores orientadores: Professor Carlos de Paula Eduardo (CRO-SP 7302) - telefones: (11) 30917645 ou (11) 996590714, e-mail: cpeduardo@uol.com.br; Professora Karen Müller Ramalho (CRO-SP 86876) - telefones: (11) 30917645 ou (11) 989385397, e-mails: karenmr@usp.br; Professora Ana Cecília Correa Aranha (CRO-SP 72077) - telefones: (11) 30917645 ou (11) 991218691, e-mail acca@usp.br; Professora Luciane Hiramatsu Azevedo (CRO-SP 57630) - telefones: (11) 30917645 ou (11) 997288175, e-mail: luazevedo@usp.br.

Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (Seres Humanos) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 – CEP: 05508-000 – São Paulo – SP Fone: (11) 3091.7960 E-mail: cepfo@usp.br . Horário de Funcionamento: segunda a sexta-feira das 8 às 17h (exceto feriados e recesso universitário). O Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. (Resolução CNS nº 466 de 2012).

Após ler essas informações e de ter minhas dúvidas suficientemente esclarecidas pelo pesquisador concordo em participar de forma voluntária neste estudo.

Nome por extenso do participante da pesquisa: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: (____) _____

Assinatura Participante da pesquisa

Local: _____
Data: ____/____/____

Assinaturas dos pesquisadores:

Paola Aragon Zanella
Acadêmica

Prof^a. Dr^a. Ana Cecília Correa Aranha
(CRO-SP 72077)

Prof^a. Dr^a. Luciane Hiramatsu Azevedo
(CRO-SP 57630)

Prof^o. Dr^o. Carlos de Paula Eduardo
(CRO-SP 7302)

Prof^a. Dr^a. Karen Müller Ramalho
(CRO-SP 86876)

ANEXO C - Anamnese

IDENTIFICAÇÃO

NOME: _____

DATA DE NASCIMENTO ____/____/____ IDADE: _____ MESES: _____

ETNIA: () LEUCODERMA
() MELANODERMA
() XANTODERMA

GÊNERO: () MASCULINO
() FEMININO

ENDEREÇO: _____

CEP: _____ TELEFONE: _____ TELEFONE DE

RECADO: _____

PROFISSÃO: (ATUAL) _____

TRATAMENTO MÉDICO ATUAL: () SIM () NÃO
QUAL?

MEDICAMENTOS

PRESCRITOS: _____

MEDICAMENTOS UTILIZADOS SEM ACOMPANHAMENTO
MÉDICO: _____

HÁBITOS NOCIVOS:

	FREQUÊNCIA	QUANTIDADE	OBSERVAÇÕES
TABAGISMO			
ETILISMO			
OUTROS			

HISTÓRIA MÉDICA:

ANEXO D - Questionário 1

- 1) De 0 a 10, como essas manifestações de herpes labial te incomodam? _____
- 2) Qual é o seu maior incômodo com o aparecimento da manifestação do herpes labial nos lábios?

- 3) Quando foi a primeira manifestação de herpes labial?
- a) Entre 0-5 anos de idade
 - b) Entre 6-10 anos de idade
 - c) Entre 10-15 anos de idade
 - d) Entre 15-20 anos de idade
 - e) Depois dos 20 anos de idade
- 4) Qual a frequência em que aparecem?
- a) Uma ou duas vezes ao ano
 - b) Três ou quatro vezes ao ano
 - c) Cinco ou seis vezes ao ano
 - d) Mais de 7 vezes ao ano
- 5) Qual a severidade das lesões?
- a) Leve
 - b) Moderada
 - c) Severa
- 6) As lesões sempre aparecem no mesmo local? _____
- 7) Em quais locais aparecem as lesões? _____
- 8) Quais são as características das lesões? (aspecto: vermelhidão, inchaço, dor)

- 9) Caso sinta de dor, qual a nota que daria para a dor que sente de 0 a 10? _____
- 10) Acredita que o seu aparecimento seja relacionado a algum acontecimento em especial?
- a) Sim. Qual? _____
 - b) Não
- 11) Quanto tempo as lesões demoram para cicatrizar? _____
- Obs: _____

ANEXO E - Questionário 2, 3 e 4

- 1) Nesses 6 meses houve manifestação? _____
- 2) Se sim:
- a) Quando: _____
- b) Acredita que foi associado a algum acontecimento em especial?

- b) Severidade (leve, moderada ou severa): _____
- c) Quanto doeu de 0 a 10? _____
- d) Quanto tempo demorou para cicatrizar? _____
- 3) Quando teve recorrência, procurou o LELO para as sessões adicionais?

- 4) Sentiu alguma diferença no curso dessa lesão comparado com as lesões que teve antes do início do protocolo? _____

- 5) De 0 a 10, qual a nota que você daria a efetividade do protocolo preventivo contra o aparecimento das manifestações do vírus do herpes? _____
- 6) Foi notado algum efeito colateral do tratamento? _____

OBS.: _____