



FACULDADE NOVA ESPERANÇA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

BEATRIZ BONIFÁCIO DE ALMEIDA

**EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA PARA O TRATAMENTO DE HERPES
LABIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

JOÃO PESSOA - PB

2023

BEATRIZ BONIFÁCIO DE ALMEIDA

**EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA PARA O TRATAMENTO DE HERPES
LABIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade Nova Esperança como parte dos
requisitos exigidos para a conclusão do curso
de Bacharelado em Odontologia.

Orientador: Prof. Dra. Jussara da Silva Barbosa

JOÃO PESSOA - PB

2023

A444e

Almeida, Beatriz Bonifácio de

Eficácia da terapia fotodinâmica para o tratamento de herpes labial: uma revisão integrativa / Beatriz Bonifácio de Almeida. – João Pessoa, 2023.
29f.; il.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Jussara da Silva Barbosa.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Terapia a Laser. 2. Herpes Labial. 3. Fármacos Fotossensibilizantes. I. Título.

CDU: 616.314.18

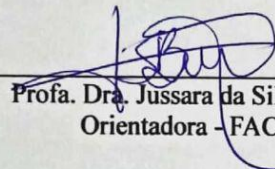
BEATRIZ BONIFÁCIO DE ALMEIDA

**EFICÁCIA DA TERAPIA FOTODINÂMICA PARA O TRATAMENTO DE HERPES
LABIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

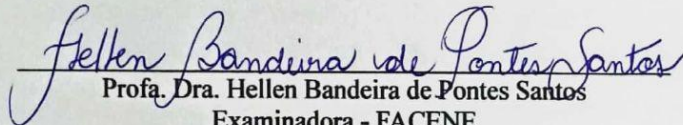
Artigo apresentado à Faculdade Nova Esperança como parte das exigências para a obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

João Pessoa, 06 de Junho de 2023.

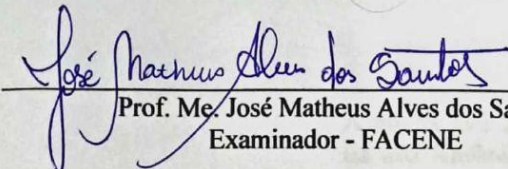
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Jussara da Silva Barbosa
Orientadora - FACENE



Prof. Dra. Hellen Bandeira de Pontes Santos
Examinadora - FACENE



Prof. Me. José Matheus Alves dos Santos
Examinador - FACENE

JOÃO PESSOA - PB

2023

À minha avó **Zilda** (*in memoriam*), à minha tia avó **Antônia**, “**tia Nita**” (*in memoriam*). Foram os maiores exemplos de mulheres fortes com quem tive o prazer de conviver, que tanto me amaram e me incentivaram. À minha amiga **Maisa Helen** (*in memoriam*), pelo exemplo de vida que deixou. Dedico, com todo o meu amor, essa conquista a elas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, pela oportunidade que me concedeu ao poder ingressar no curso de Odontologia como bolsista; por ter me sustentado em todos os momentos, até naqueles em que eu considerava não superá-los. Ele, com a Sua infinita bondade e misericórdia, mostra-nos que quem acredita sempre alcança. Sem a Sua presença, eu não teria conseguido chegar até aqui.

Aos meus pais, por todo apoio, em especial, àquela que luta todos os dias pela minha educação, chora as minhas lágrimas e sorri com minhas alegrias: minha mãe, **Maria Cristina**, mulher guerreira e batalhadora, que nunca mediu esforços para me dar tudo de melhor. Por acreditar e investir nos meus sonhos, mesmo com tantas dificuldades, muito obrigada. Espero um dia ser pelo menos 1% da mulher e mãe que és. Ao meu pai, **Evandro**; e à minha irmã, **Maria Luiza**, por todo carinho e amor de forma demasiada.

À minha tia **Edyleuza**, por sempre ter me apoiado, por toda a ajuda e por ter sido uma segunda mãe em vários momentos, nunca esquecerei de todo o seu incentivo e o seu carinho.

Ao meu namorado, **Matheus**, por todo amor, companheirismo, compreensão, por me acompanhar nessa trajetória da vida, sempre me apoiando e incentivando a alcançar os meus objetivos.

À minha prima, **Íssabor Áquila**, que também sempre acreditou nos meus sonhos, antes mesmo de eles serem concretizados, também me ajudou em muitos momentos. Ela é uma inspiração para mim, pois é uma profissional muito dedicada e que coloca amor no que faz.

À minha querida professora e orientadora, Dra. **Jussara**, que aceitou fazer parte da construção deste trabalho. Com sua ternura, sua paciência e seu amor, tanto em clínica, quanto no auxílio para evolução deste TCC, sempre estive disposta a me auxiliar e a me tranquilizar, de modo que tudo ocorresse da melhor forma possível. Minha eterna gratidão por toda a sua ajuda. Sua tranquilidade foi imprescindível para que eu conseguisse finalizar este trabalho.

Aos Mestres, que passaram por essa jornada compartilhando o conhecimento sobre a Odontologia, contribuindo para meu amadurecimento tanto profissional quanto pessoal.

À minha banca examinadora, Dra. **Hellen Bandeira** e Dr. **José Matheus**, por terem aceitado e me permitido apresentar diante de profissionais ímpares. Agradeço imensamente por todas as contribuições e sugestões para que eu o concluísse, o que certamente foi de fundamental importância para o amadurecimento das minhas ideias.

A todos os funcionários da faculdade, em especial, os da clínica, que são pessoas de fundamental importância e que sempre estiveram dispostos a me auxiliar no que fosse preciso.

Aos colegas de curso que dividiram essa jornada comigo, por tantos momentos bons que compartilhamos juntos e por toda a ajuda durante esses anos. A companhia de vocês fez com que essa caminhada se tornasse mais leve.

A minha eterna gratidão a todos que, de forma direta ou indireta, contribuíram para que eu conseguisse chegar até aqui.

“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”.

Josué 1:9

Resumo

O herpes simples é uma infecção ulcerativa mucocutânea viral, que é causada pelo vírus do herpes simples. Há dois subtipos mais comuns: o tipo 1 (HSV-1) e o tipo 2 (HSV-2). O tipo 1 atinge as regiões orofaciais (oral, facial e ocular), enquanto o HSV-2 acomete as regiões genitais e as mucosas. A forma de tratamento mais comumente prescrita é com o uso de medicamentos antivirais, tanto na forma para uso oral, quanto para uso tópico. No entanto, a cicatrização das lesões com o uso desses medicamentos é bastante lenta e não apresenta tanta eficácia. O principal objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa bibliográfica, que buscou coletar informações acerca da eficácia da terapia fotodinâmica para o tratamento de herpes labial. As bases de dados Pubmed e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) foram utilizadas para a realizar a busca dos estudos. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves/termos: *Photodynamic Therapy, Herpes Simplex, Herpes Labialis; Laser, Photosensitizing Agents; Photosensitizing Agents; Methylene blue; Diode Laser; Laser Therapy*. Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos em inglês, português e espanhol; artigos que apresentaram a temática definida, de acordo com os objetivos desta pesquisa; publicações dos últimos 10 anos. Foram excluídos: trabalhos de conclusão de curso, teses e dissertações; estudos que não preencheram as informações no título ou resumo; e que não estavam de acordo com o tema proposto. Para análise dos dados extraídos dos estudos incluídos, uma síntese qualitativa e detalhada dos resultados dos estudos foi realizada. Tendo em vista os resultados apresentados, notou-se que a terapia fotodinâmica para o tratamento do herpes simples labial pode ser considerada uma forma de tratamento promissora. Com diversos protocolos e diferentes tipos de laser associados a corantes, mostrou-se eficaz, sendo um método efetivo e seguro. São inúmeros os benefícios que a literatura apresenta acerca deste tipo de tratamento, por se tratar de uma técnica indolor, confortável e não invasiva.

Palavras-chaves: Terapia a Laser; Herpes Labial; Fármacos Fotossensibilizantes.

Abstract

Herpes simplex is a viral mucocutaneous ulcerative infection, which is caused by the herpes simplex virus, there are two most common subtypes, type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2). Since type 1 affects the orofacial regions (oral, facial and ocular), while HSV-2 affects the genital and mucous regions. The most commonly prescribed form of treatment is with the use of antiviral drugs, both in oral form and for topical use. However, healing of lesions with the use of these drugs is quite slow and is not as effective. The main objective of this study was to carry out an integrative bibliographic review, which sought to collect information about the effectiveness of photodynamic therapy for the treatment of cold sores. Pubmed and LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences) databases were used to search for studies. The following keywords/terms were used: Photodynamic Therapy, Herpes Simplex, Herpes Labialis; Laser, Photosensitizing Agents; Photosensitizing Agents; Methylene blue; Diode Laser; Laser Therapy. Articles were selected according to the following inclusion criteria: articles in English, Portuguese and Spanish; articles that presented the defined theme, according to the objectives of this research; publications of the last 10 years. The following were excluded: course completion papers, theses and dissertations; studies that did not fill in the information in the title or abstract; and that were not in accordance with the proposed theme. For analysis of the data extracted from the included studies, a qualitative and detailed synthesis of the results of the studies was carried out. In view of the results presented, it was noted that photodynamic therapy for the treatment of herpes simplex labialis can be considered a promising form of treatment. With different protocols and different types of laser associated with dyes, it proved to be effective, being an effective and safe method. There are countless benefits that the literature presents about this type of treatment, as it is a painless, comfortable and non-invasive technique.

Keywords: Laser Therapy; Herpes Labialis; Photosensitizing Agents.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
METODOLOGIA	12
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	13
ESTRATÉGIA DE BUSCA	13
SELEÇÃO DOS ESTUDOS	13
ANÁLISE DOS DADOS	13
RESULTADOS	14
DISCUSSÃO	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28

INTRODUÇÃO

Segundo Lago *et al.*¹, o herpes simplex virus-1 (HSV-1), também conhecido como herpes simples labial, é um vírus da família *Herpesviridae*, que se caracteriza por três períodos clínicos distintos: a fase prodrômica, que antecede o aparecimento das lesões propriamente ditas, a fase clínica ativa (vesícula) e por fim, a fase reparadora (crosta). Sabe-se que os subtipos dos vírus, tanto o HSV-1 quanto o HSV-2 acometem a pele², sendo que o HSV-1 atinge mais comumente as regiões orofaciais (oral, facial e ocular), enquanto o HSV-2 acomete as regiões genitais e as mucosas³.

A infecção pelo HSV geralmente acomete os pacientes da primeira infância, mas também pode atingir os adolescentes e os adultos. Sabe-se que a principal forma de transmissão deste vírus se dá por meio da relação sexual, mas também pode acontecer em decorrência do contato direto com os fluidos corporais dos pacientes infectados, bem como pelo contato direto com as lesões periorais⁴. Além disso, é sabido que o HSV-1 é uma das infecções mais disseminadas que afetam a região orofacial. Alguns fatores podem desencadear o processo de recorrência, como doenças diversas, exposição solar, traumas físicos e estresse⁵.

É evidente que características das lesões dos HSV-s recorrentes evoluem em vários estágios, por exemplo, há os sinais prodrômicos que surgem, como a vermelhidão. Posteriormente, há o surgimento das pápulas, das vesículas e das úlceras. Além disso, também há a fase reparadora, iniciando a formação das crostas duras que secam, descamam e aparecem com inchaço residual. Por último, a pele retorna ao normal devido ao processo de cicatrização. Esses estágios podem ter de curta duração e com sinais quase imperceptíveis⁶.

Consolaro⁷ afirma, em seu estudo, que o período clínico ativo se inicia após o período prodrômico na pele peribuca, semimucosa labial eritematosa e hipertérmica. Com o surgimento das primeiras pápulas, estas evoluem para formação das vesículas e bolhas cheias de líquido citrino, que contém um exsudato inflamatório seroso. Este período clínico ativo tem uma duração de 2 a 4 dias, as lesões recorrentes peribucais e labiais são formadas por vesículas agrupadas em forma de cachos ou ramalhetes.

Contudo, cerca de 25% dos episódios faciais não progridem além do estágio prodrômico ou papular. As lesões das infecções recorrentes são geralmente máculas vermelhas que rapidamente se tornam vesiculares, sendo altamente infecciosas nesta fase, formando posteriormente úlceras pustulosas⁴. Na fase reparatória, as vesículas e bolhas começam a reduzir o volume e o exsudato seroso começa a ser reabsorvido, desde que não tenham sido rompidas anteriormente. A região começa a secar e logo apresenta-se recoberta por crostas

amareladas e/ou escuras que duram cerca de dois a quatro dias, caracterizando-se, assim, o período reparatório⁷.

Desse modo, a forma mais comum de tratamento é com o uso de medicamentos antivirais sistêmicos e/ou tópicos¹. O Aciclovir é a terapia tópica padrão para infecções por HSV, mas é considerado um tratamento muito menos eficaz do que o tratamento oral ou intravenoso⁵. O Aciclovir (ACV) e o Penciclovir são os medicamentos mais comumente prescritos para prevenir ou diminuir os episódios recorrentes de HSV-1. O Aciclovir, na forma de aplicação tópica, é mais utilizado pela maioria dos pacientes. No entanto, é válido salientar que, com o uso contínuo desses medicamentos, há um aumento da possibilidade de desenvolver uma cepa viral resistente a medicamentos⁸.

Tendo em vista que nenhuma das terapias medicamentosas foram completamente eficazes no tratamento dos sintomas provocados pelo vírus, o presente estudo realizou uma análise sobre o uso do laser de baixa potência em lesões causadas pelo vírus herpes simples e de que maneira os efeitos da luz do laser mostram-se eficazes. Dessa forma, é válido que outras abordagens terapêuticas sejam utilizadas para trazer alívio da dor, ajudar na cicatrização, na inativação viral e no intervalo entre os episódios^{6,8}.

Diante disso, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura, buscando coletar informações sobre a eficácia da terapia fotodinâmica para o tratamento do herpes labial.

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDO E DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA

O presente estudo foi do tipo revisão integrativa da literatura, apresentando como a questão norteadora: “A terapia fotodinâmica é, de fato, eficaz para o tratamento da herpes labial?”

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigos em inglês, português e espanhol; artigos que apresentem o tipo de estudo, de acordo com os objetivos desta pesquisa; publicações dos últimos 10 anos. Foram excluídos: trabalhos de conclusão de curso, teses e dissertações; estudos que não preencheram as informações no título ou resumo; e que não estavam de acordo com o tema proposto.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados Pubmed e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) foram utilizadas para a realização da busca dos estudos. Foram utilizadas as seguintes palavras-chaves/termos: “*Photodynamic Therapy*”, “*Herpes Simplex*”, “*Herpes Labialis*”; “*Laser, Photosensitizing Agents*”; “*Methylene blue*”; “*Diode Laser*”; “*Laser Therapy*”; “*Herpes simplex virus*”. Para compor a estratégia de busca, tais palavras-chaves foram combinadas com o auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR” (Quadro 1).

Quadro 1- Chaves de busca utilizadas em cada base de dados.

BASE DE DADOS	CHAVES DE BUSCA	Nº DE ESTUDOS
PUBMED	<i>(((Herpes Simplex) OR (Herpes Labialis)) AND (((Laser) OR (Diode Laser)) OR (Laser Therapy))) AND ((Photosensitizing Agents) OR (Methylene blue)) AND (Photodynamic Therapy)</i>	14
LILACS	<i>(Photodynamic Therapy) AND (Herpes Simplex) OR (Herpes Labialis) AND (Laser) OR (Diode Laser) OR (Laser Therapy) AND (Methylene blue) OR (Photosensitizing Agents)</i>	23

SELEÇÃO DOS ESTUDOS E ANÁLISE DOS DADOS

Com o objetivo de organizar os títulos e resumos dos estudos encontrados em cada base de dados, o gerenciador *Rayyan* foi utilizado para esta finalidade. A partir disso, os títulos e resumos foram lidos de maneira sistemática, como também foi realizada a exclusão dos artigos duplicados. Em seguida, realizou-se a aplicação dos critérios de elegibilidade, no mesmo gerenciador. Os artigos definidos como incluídos foram lidos na íntegra de forma detalhada. Após a seleção final dos estudos, uma análise de seus objetivos e resultados foi realizada, com o intuito de obter informações em relação ao tema e sintetizar, de forma objetiva, os respectivos resultados. Para análise dos dados extraídos dos estudos incluídos, uma síntese qualitativa e detalhada dos resultados dos estudos foi realizada.

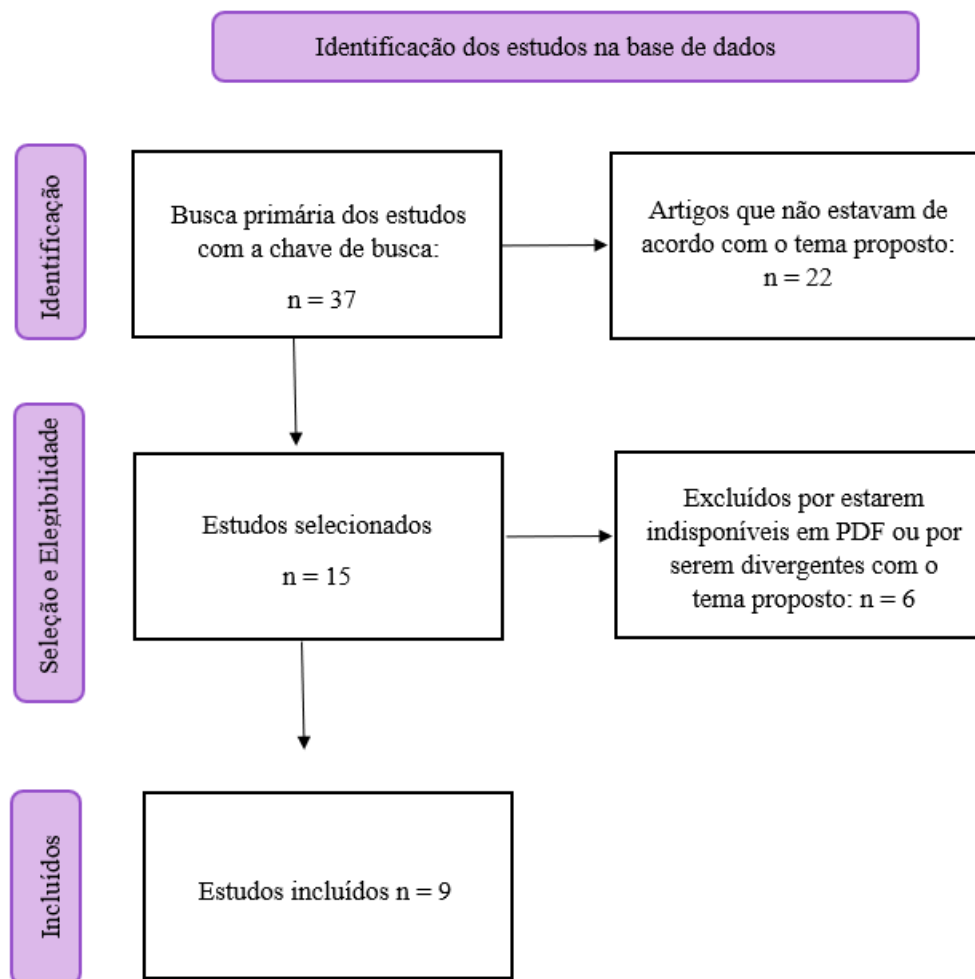
RESULTADOS

SÍNTESE DOS RESULTADOS

Após a aplicação das chaves de busca nas respectivas bases de dados, trinta e sete estudos foram encontrados na busca primária. Com a aplicação dos critérios de elegibilidade, quinze estudos foram incluídos, considerando a leitura dos títulos e resumos, por meio do gerenciador *Rayyan*. Destes, seis foram excluídos por apresentarem divergências em relação ao objetivo da presente pesquisa e por estarem indisponíveis em PDF. Ao final, nove estudos foram incluídos na presente revisão integrativa.

Na tabela 1, é possível observar os dados coletados de cada um dos estudos incluídos, a saber: Autor, Título, ano de publicação, país de publicação, tipo de estudo, tipo de procedimento, objetivos e conclusões. Dos 09 estudos selecionados, quatro são relatos de caso, dois são revisões de literatura, além de uma revisão sistemática, um estudo *in vitro* e um ensaio clínico randomizado controlado.

Os dados apresentados na tabela 2, de cada estudo incluído, estão relacionados ao tipo de *laser*, fabricante, fotossensibilizador utilizado, número de sessões, tempo de aplicação da TFD, energia/dose aplicada por ponto e resultado principal.

Figura 1. Fluxograma da pesquisa.

Quadro 1. Autor, Título, ano de publicação, país de publicação, tipo de estudo, tipo de procedimento, objetivos e conclusões dos artigos analisados.

Autor	Ano	País	Título	Tipo de estudo	Objetivo	Conclusões
Eduardo <i>et al.</i>	(2015)	Brasil	A terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica.	Revisão de literatura	Apresentar estudos laboratoriais e clínicos relacionados à terapia fotodinâmica em Periodontia, Endodontia e Estomatologia.	Particularidades da aplicação da terapia em cada especialidade foram discutidas e permitem concluir que a PDT pode ser efetiva no controle de bactérias, fungos e vírus, na maioria dos casos. No entanto, vale ressaltar que, cada micro-organismo reage de forma diferente aos fotossensibilizadores.
Lago ADN <i>et al.</i>	(2020)	Brasil	Associação de terapia fotodinâmica e fotobiomodulação para resolução de herpes labial simples: série de casos.	Relato de caso	Relatar, através de uma série de casos, uma proposta de resolução eficiente nas manifestações clínicas do herpes simples labial usando a PDT (terapia fotodinâmica) associada à PBT (terapia de fotobiomodulação).	Com base nos resultados, verificou-se que a PDT associada à PBT para o tratamento de herpes simples labial pode ser uma forma eficaz de tratamento, porque a modalidade de tratamento não invasivo não causa resistência e pode atuar no estágio vesical para proporcionar alívio da dor aos pacientes. No entanto, mais estudos são necessários para comprovar os benefícios do uso de lasers, além de esclarecer questões específicas com a terapia e definir a eficácia dos protocolos.
Jalilian	(2018)	Ramadã	Efeito da terapia fotodinâmica por laser de diodo de 810 e 940 nm no Herpes Simplex Virus 1: Um estudo in vitro.	Estudo in vitro	Este estudo teve como objetivo avaliar e comparar o efeito da TFD com diodos de 810 e 940 nm laser e fotossensibilizador indocianina verde (ICG) em HSV1.	A irradiação com laser de diodo 810 nm e ICG causa a maior redução no número de HSV-1 em comparação com todos os outros grupos. ICG sem irradiação a laser não tem eficácia significativa na redução da contagem de vírus.
Lotufo <i>et al.</i>	(2019)	Brasil	Eficácia da terapia fotodinâmica no tratamento do herpes labial: uma revisão sistemática.	Revisão sistemática	Realização de uma revisão sistemática para avaliar a eficácia PDT na gestão de RHL. Desenho do estudo: revisão sistemática.	Os resultados desta revisão sugerem que a TFD pode ser um tratamento eficaz para labial. No entanto, devido a poucos relatos de casos e heterogeneidade entre os protocolos, há uma chamada para ensaios clínicos randomizados bem desenhados para confirmar a eficácia desta terapia e estabelecer protocolos padronizados.

Marotti <i>et al.</i>	(2010)	Brasil	Laser de alta intensidade e terapia fotodinâmica como tratamento para herpes labial recorrente.	Relato de caso	O objetivo deste estudo foi relatar o tratamento de herpes labial recorrente (RHL) usando laser de alta intensidade ou terapia fotodinâmica (PDT) mediada por azul de metileno (MB) em combinação com terapia a laser de baixa intensidade (LLLT).	Ao longo do período de acompanhamento, todos os pacientes relataram alívio da dor e não apresentaram sinais ou sintomas de LSR. Um processo de cicatrização favorável foi observado em todos os casos. Nenhum dos pacientes relatou dor como consequência do tratamento.
Ramalho <i>et al.</i>	(2021)	Brasil	Terapia fotodinâmica e Aciclovir no tratamento do herpes labial recorrente: um ensaio clínico randomizado controlado.	Ensaio clínico randomizado controlado	Este estudo teve como objetivo comparar a terapia fotodinâmica (PDT), o Aciclovir Tópico (AC) e a associação de ambos no processo de cicatrização e sintomatologia autorreferida das recidivas do HSV-1.	Com todas as limitações deste estudo, pode-se concluir que apenas no dia 1 a PDT mostrou efeitos positivos no tratamento de lesões de herpes em comparação com AC.
Eduardo <i>et al.</i>	(2014)	Brasil	Tratamento a laser do herpes labial recorrente: uma revisão da literatura.	Revisão de literatura	O objetivo do presente artigo foi revisar a literatura sobre os efeitos da irradiação a laser no herpes labial recorrente e identificar as indicações e protocolos clínicos de maior sucesso.	As principais vantagens do tratamento a laser parece ser a ausência de efeitos colaterais e interações medicamentosas, que são especialmente úteis para idosos e imunocomprometidos pacientes. Embora esses resultados indiquem um uso potencialmente benéfico de lasers no tratamento de manifestações orais de HSV-1, eles são baseados principalmente em relatos de casos.
Araujo <i>et al.</i>	(2020)	Brasil	Tratamento de herpes recorrente em região cutânea de lábio inferior com terapia fotodinâmica e fotobiomodulação: relato de caso.	Relato de caso	O objetivo do presente estudo é descrever um relato de caso sobre o tratamento de herpes recorrente usando a terapia fotodinâmica (PDT) como o tratamento de escolha.	No presente caso, a fotobiomodulação com laser de baixa potência foi realizada na fase de crosta após o uso de PDT na fase de vesícula, a remissão completa durou até quinze dias. Além disso, neste presente caso, a remissão completa das lesões ocorreu em dez dias.
Ramalho <i>et al.</i>	(2015)	Brasil	Tratamento do herpes labial simples nas fases mácula e vesicular com terapia fotodinâmica: Relato de dois casos.	Relato de caso	O presente manuscrito relata a aplicação de a PDT no tratamento de 2 casos de lesões recorrentes de HSV-1.	O tratamento com a PDT, desde que executado com cautela pelo dentista, é um tratamento seguro, uma vez que não há aerossol presente, portanto, não há chance de propagação de infecção. O tratamento das fases mácula e vesicular do herpes labial com a PDT utilizando azul de metileno como fotossensibilizador foi eficaz e não apresentou efeitos colaterais.

Quadro 2. Dados coletados dos estudos incluídos relacionados à aplicação da TFD.

Autor/Ano	Tipo de Laser	Fabricante	Fotossensibilizador	Nº de sessões	Tempo de aplicação	Energia/dose aplicada por ponto	Resultado principal
Eduard <i>o et al.</i> (2015)	Laser de baixa potência (vermelho)	DMC, São Carlos, SP, Brasil	Azul de metileno a 0,01% (Chimiolux®, DMC, São Carlos, SP, Brasil).	Após a PDT, as lesões entraram em fase de crosta, e foi realizada laserterapia diária com o mesmo laser de baixa potência na faixa do vermelho visível sem a associação com o azul de metileno, desta vez para promover o reparo tecidual somente.	Na primeira aplicação, teve duração de 40 segundos por ponto. Quando as lesões entraram na fase de crosta, foram realizadas irradiações com duração de 10 segundos.	Foi utilizada a potência máxima do equipamento de 100 mW, densidade de energia de 140 J/cm ² , tempo de irradiação de 40 segundos por ponto, 4 J de energia por ponto. Após a PDT, as lesões entraram em fase de crosta, e foi realizada laserterapia diária com o mesmo laser de baixa potência na faixa do vermelho visível sem a associação com o azul de metileno, desta vez para promover o reparo tecidual somente. As irradiações foram realizadas com 100 mW, 35 J/cm ² , 10 segundos por ponto.	Os estudos mostraram uma redução microbiana efetiva em todas estas indicações, comprovando o amplo espectro de ação da PDT, utilizando o mesmo fotossensibilizador (azul de metileno) e a mesma fonte de luz (laser de baixa potência na faixa do vermelho visível). Pode-se considerar a terapia fotodinâmica como uma terapia coadjuvante promissora, altamente especializada e qualificada, sendo os custos de sua utilização aplicáveis à realidade brasileira, tanto em atendimento particular, quanto em atendimento público.
Lago <i>et al.</i> (2020)	Laser de diodo	Laser Duo; MMOptics, São Carlos, SP, Brasil.	Azul de metileno a 0,01% (m/V; Pharma Blue 10; MMOptics, São Carlos, SP, Brasil).	Foram feitas três sessões, foi realizada uma aplicação inicial, após 24 horas com a lesão já na fase de crosta e com 72 horas depois.	Na primeira aplicação, teve duração de 30 segundos por ponto aplicado. Quando os pacientes retornaram após 24 horas com a lesão já na fase de crosta, o PBT foi aplicado com a duração de 20 segundos.	Os parâmetros de irradiação foram 660 nm, 100 mW e 100 J/cm ² por 30 s por ponto para 3 J de energia, em modo de contato com o laser de diodo. Nos casos 1 e 3, foram irradiados 4 pontos. Já no caso 2, 6 pontos foram irradiados. Após 24 horas, quando os pacientes retornaram, a lesão já estava na fase de crosta e não causou sintomas dolorosos. Assim, iniciou-se o PBT tamanho do ponto de 0,03 cm ² com o seguinte protocolo: técnica de contato pontual, modo contínuo, Comprimento de onda de 660 nm, 100 mW de potência, 20 s, 2 J de energia, em 4 pontos ao redor da lesão. Mais uma sessão (72h após a PDT) foi realizada com os mesmos protocolos.	Uma semana depois, os pacientes não apresentaram mais os sinais clínicos da lesão anterior. Relataram satisfação com o procedimento, pois, além de não sentirem dor, a lesão cicatrizou em um tempo menor do que em suas experiências anteriores da fase ativa de da doença, confirmando sua resolução eficiente.

Jalilian (2018)	Laser de diodo infravermelho	(Wuhan Gigaa Optonics Technology Co., Wuhan, China).	A indocianina verde (ICG) - (Periogreen, Elixion, AG Radolfzell, Germany) foi preparada na concentração de 0,1mg/mL dissolvendo um comprimido de ICG de 0,2 mg em 2 mL de água estéril.	-	-	-	Os resultados deste presente estudo mostraram que o laser 810 nm e 940 podem causar uma redução na contagem de HSV-1. A irradiação desses lasers com ICG como fotossensibilizador resulta na redução significativa de HSV-1. Neste estudo, foi descoberto que o uso do ICG sozinho sem irradiação a laser diminuiu a contagem de vírus, mas não significativamente. É um resultado muito promissor de um teste piloto, dada a redução de aproximadamente 8 vezes nos vírus deste estudo. Todos esses resultados mostram que a PDT por ICG pode ser um tratamento eficaz para lesões herpéticas clínicas no futuro.
Lotufo <i>et al.</i> (2019)	Quatro estudos utilizaram laser (AlGaInP, laser de diodo ou laser de baixa potência) e um estudo utilizou uma luz vermelha da lâmpada halógena.	-	Quatro estudos usaram solução de azul de metileno a 0,005% ou 0,01% como fotossensibilizador e um estudo ácido 5-aminolevulínico (ALA).	Um estudo realizou 4 PDT sessões (com 24h, 72h e intervalo de 1 semana); dois estudos realizaram sessões de terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) após uma sessão de PDT. Os outros dois estudos realizaram apenas uma sessão.	A duração da aplicação foi de dois minutos por ponto.	Os comprimentos de onda de diferentes fontes de luz usadas nos estudos incluídos variaram entre 630 (\pm 20 nm) a 660 nm. A potência de saída densidade de energia e duração da irradiação foram 40 – 100 mW, 100 – 120 J/cm ² 28s – 2 minutos por ponto, respectivamente. A área de mancha exposta relatada estava entre 0,028 cm ² e 1,5 cm ² .	A eficácia da TFD no tratamento do herpes labial recorrente nesta revisão sistemática é refletida através da resposta clínica, com resolução da lesão e sem recidiva após seguimento. Todos os estudos relataram boa resposta clínica com resolução das lesões e os quatro artigos que incluíram acompanhamento não relataram recorrência.

Marotti <i>et al.</i> (2010)	Laser de alta intensidade ou terapia fotodinâmica (PDT) em combinação com terapia a laser de baixa intensidade (LLLT).	Caso 1: laser (Waterlase Millennium, Biolase Technology, Inc., San Clemente, CA). Caso 2: laser de Er,Cr YSGG. Caso 3: luz vermelha (Photon Lase III, DMC, São Carlos, SP, Brasil). Caso 4: -	Caso 1: - Caso 2: - Caso 3: azul de metileno (MB) na concentração de 0,01% (m=V) foi aplicada nas vesículas já secas. Caso 4: Após a drenagem das vesículas, a solução corante MB foi aplicada por 5 minutos.	Caso 1: LLLT foi realizada às 24, 48 e 72 horas e 7 dias após o HILT. Caso 2: Após o HILT, o LLLT foi conduzido com os mesmos parâmetros do caso 1. Caso 3: As sessões de LLLT foram realizadas em 24, 48 e 72 horas e 7 dias após o PDT. Caso 4: Os parâmetros da TFD foram os mesmos descritos no caso 3, devido ao maior tamanho da lesão.	-	Caso 1: A densidade de energia foi de 3,8 J=cm ² por ponto, com potência de 15 mW e 0,15 J de energia por ponto, entregue em três pontos pela técnica pontual, em contato. Caso 2: Após o HILT, o LLLT foi conduzido com os mesmos parâmetros do caso 1. Caso 3: A densidade de energia foi de 100 J=cm ² , a potência de saída foi de 100 mW por 28 s por ponto e 2,8 J de energia com um tamanho de ponto de 0,028 cm ² fornecido pela técnica pontual, em contato (Fig. 3C e D). A energia total entregue foi de 8,4 J, dividida igualmente entre os três pontos de cada vesícula. Caso 4: A LLLT seguiu o mesmo protocolo descrito no caso 3, mas foram irradiados cinco pontos, totalizando 2,8 J.	Os presentes relatos de casos clínicos mostraram a eficácia de HILT ou PDT mediada por MB, em combinação com LLLT, no tratamento de herpes labial. Todos os pacientes consideraram a técnica indolor e confortável. O processo cicatricial foi favorável e não houve recidiva das lesões no seguimento de 6 meses.
------------------------------	--	--	--	--	---	---	--

Ramalho <i>et al.</i> (2021)	Terapia Fotodinâmica (PDT) com laser de baixa potência.	MMOPTIC S®, Carlos, SP, Brasil.	Grupo 1: foi utilizado azul de metileno (Chimiolum®), na concentração de 0,005 % (m/V), dissolvido em água purificada. Grupo 2: Aciclovir 5% (Zovirax®). Grupo 3: os pacientes receberam o tratamento PDT conforme descrito no Grupo 4: os pacientes receberam o creme Aciclovir 5% (Zovirax®) com as mesmas instruções descritas no grupo 2.	-	A duração da aplicação foi de 120 segundos por ponto.	Protocolo para os três grupos: 660 nm, 40 mW, 120 J/cm ² 4,8 J. e 120 s por ponto. O número de pontos de irradiação foi determinado pelo tamanho da lesão. A irradiação foi conduzida garantindo que cada ponto estivesse 1 cm distante um do outro.	Dentro das limitações deste estudo, pode-se concluir que a PDT mostrou efeitos positivos nas lesões recorrentes do HSV-1 apenas no dia 1, para redução do tamanho da ferida, edema e formigamento.
Eduardo <i>et al.</i> (2014)	Laser de alta potência. Laser de baixa potência. Fototerapia a laser. Terapia fotodinâmica	-	-	-	-	-	As principais vantagens do tratamento a laser parece ser a ausência de efeitos colaterais e interações medicamentosas, que são especialmente úteis para idosos e pacientes imunocomprometidos. Os resultados indicam uso potencialmente benéfico de lasers no tratamento de manifestações orais de HSV-1. Eles são baseados principalmente em relatos de casos.

Ramalho et al. (2015)	Laser 660 nm (AlGaInP)	(MMOPTIC S, São Carlos®, SP, Brasil)	Azul de metileno 0,005% (Chimiolux®, DMC, São Carlos, SP, Brasil)	-	No caso 1, o tempo de irradiação foi de dois minutos por ponto. O caso 2 foi realizado com os mesmos parâmetros de irradiação aplicados no caso 1.	Foi utilizado o laser (AlGaInP) com comprimento de onda 660 nm,	O presente manuscrito relatou dois casos bem-sucedidos de tratamento de recorrência do HSV-1 com a PDT aplicada em duas fases distintas: no primeiro caso, a lesão encontrava-se na fase de vesícula; e, no segundo caso, a lesão encontrava-se na fase de mácula.
-----------------------	------------------------	--------------------------------------	---	---	--	---	--

DISCUSSÃO

No que se refere ao estudo de Eduardo *et al.*⁹, pode-se considerar que a terapia fotodinâmica possui um grande potencial quando associada a um corante. No estudo realizado, o fotossensibilizador utilizado foi o azul de metileno a 0,01%, com o seguinte protocolo: a potência máxima do equipamento foi de 100 mW, a densidade de energia de 140 J/cm², a duração da irradiação foi de 40 s (por ponto) e 4 J de energia por ponto, utilizando o laser de baixa potência na faixa do vermelho visível. Segundo o autor, os estudos mostraram que houve redução microbiana efetiva em todas as indicações, comprovando o amplo espectro de ação da TFD.

Corroborando as disposições acima, Marotti *et al.*¹⁰, revela que a terapia fotodinâmica surge como uma opção de baixo custo, rápida e sem efeitos colaterais, reduzindo, assim, o tempo de reparação tecidual. Semelhantemente aos achados de Eduardo *et al.*⁹, o fotossensibilizador utilizado neste estudo foi corante azul de metileno. Para a TFD, quatro pontos foram irradiados na lesão, totalizando 10,8 J de energia distribuída ao tecido. Esses quatro pontos foram irradiados com o mesmo aparelho de laser de baixa potência, o comprimento de onda foi de 685 nm, a densidade de energia de 20 J/cm², 40 mW de potência, 0,54 J de energia, 14s por ponto. Com o modo contínuo, a energia total distribuída ao tecido de 2,16 J. O mesmo protocolo, utilizado na fase de crosta, foi refeito 24 horas após a primeira aplicação e, posteriormente, foi repetido o procedimento sete dias depois. Houve a completa reparação da lesão uma semana após a primeira irradiação. Além disso, a paciente não relatou nenhuma sintomatologia dolorosa durante o tratamento¹⁰.

Em relação ao estudo de Lago *et al.*¹, foi possível verificar que a TFD associada à PBT (fotobiomodulação) para o tratamento de herpes simples labial também apresentou-se eficaz, por evidenciar que é um recurso terapêutico não invasivo e que não causou resistência, assemelhando-se, dessa forma, aos autores anteriores. Já com relação ao tipo de laser, neste estudo, foi utilizado o laser de diodo, o que o diferencia dos demais estudos expostos anteriormente, recorrendo, ainda, ao mesmo fotossensibilizador azul de metileno a 0,01%. O protocolo de irradiação foi de 660 nm, 100 mW e 100 J/cm² por 30 s por ponto para 3 J de energia, em modo de contato com o laser de diodo. Após 24 horas, quando as lesões entraram na fase de crosta, foi iniciada a fotobiomodulação (PBT), o tamanho do ponto foi de 0,03 cm² com o seguinte protocolo: técnica de contato pontual, usando o modo contínuo, com comprimento de onda de 660 nm, 100 mW de potência, 20 s, 2 J de energia, em 4 pontos ao

redor da lesão. Além disso, uma sessão também foi realizada 72h após a TFD, seguindo com os mesmos protocolos.

No que diz respeito ao estudo de Farid *et al.*¹¹, a terapia fotodinâmica, realizada com as irradiações do laser de diodo infravermelho de 810 nm e de 940 nm e fotossensibilizador indocianina verde (ICG) com concentração de 0,1mg/mL, pode causar uma redução na contagem de HSV-1. A irradiação com laser de diodo 810 nm e ICG causa a maior redução no número de HSV-1 em comparação com todos os outros grupos. O presente estudo assemelha-se ao de Lago *et al.*¹, que também utilizou esse tipo de laser. Porém, o uso do fotossensibilizador ICG, sem a combinação da irradiação a laser, não teve eficácia significativa na redução da contagem de vírus.

Na perspectiva dos resultados do trabalho de Lotufo *et al.*², foi possível notar que a maioria dos estudos utilizou o azul de metileno como fotossensibilizador, enquanto um utilizou o tipo de ácido 5-aminolevulínico, diferenciando-se, assim, dos demais. Para irradiação de luz, a maior parte das pesquisas utilizaram laser e apenas um utilizou luz vermelha de lâmpada halógena, o que revela um protocolo distinto. Em vista disso, constata-se que todos os artigos relataram resultados satisfatórios, com resolução da doença e sem recorrências. No entanto, apenas um estudo relatou efeitos adversos durante o tratamento (queimação e dor).

Com relação ao estudo de Marotti *et al.*¹², apresenta-se quatro casos clínicos de pacientes, dois deles foram submetidos à terapia a laser de alta intensidade (HILT), seguida de terapia a laser de baixa intensidade (LLLT). Por outro lado, outros dois pacientes receberam a terapia fotodinâmica mediada por azul de metileno (MB), novamente seguida de LLLT. Os relatos dos casos clínicos mostraram a eficácia do HILT ou PDT mediada por MB na concentração de 0,01% (m=V) em combinação com LLLT.

Oportuno mencionar, também, a pesquisa de Ramalho *et al.*⁵, em que os pacientes foram divididos em três grupos. Realizou-se a terapia fotodinâmica TFD, com laser de baixa potência, 660 nm, 40 mW, 120 J/cm² 4,8 J, 120 s por ponto e utilizou-se azul de metileno 0,005% como fotossensibilizador; CA (5%); terapia fotodinâmica (PDT) + aciclovir tópico (AC). Em relação à redução dos sintomas, não houve diferença significativa no tempo de cicatrização e na dor entre os grupos. O grupo AC apresentou uma redução significativamente menor da lesão em relação ao grupo AC-PDT no dia 1. Acerca do edema e do formigamento, a comparação dos tratamentos mostrou diferença estatística apenas no dia 1, onde a TFD apresentou melhores resultados.

No que se refere ao estudo de Eduardo *et al.*¹³, constata-se que nenhuma das modalidades de tratamento a laser é capaz de eliminar completamente o vírus e a sua

recorrência. Todavia, a fototerapia a laser parece diminuir fortemente a dor e o intervalo de recorrências sem causar quaisquer efeitos colaterais, além da ausência de interações medicamentosas.

Segundo Araújo *et al.*¹⁴, a terapia fotodinâmica, quando realizada na fase vesicular, é mais eficaz, mas também pode ser utilizada em outras fases da doença, por exemplo, na fase de latência, na fase prodrômica e na fase de crosta. Logo após a realização da fotobiomodulação com o laser de baixa potência, foi observado que a cicatrização completa das lesões aconteceu em dez dias.

No que diz respeito ao estudo de Ramalho *et al.*¹⁵, relata-se acerca da terapia fotodinâmica antimicrobiana com a utilização da solução de azul de metileno que foi aplicada topicamente sobre as vesículas vazias secas como fotossensibilizador na concentração de 0,005% (mV). O ponto de irradiação foi realizado sobre a lesão, usando um laser de baixa potência PDT, com comprimento de onda de 660 nm (AlGaInP). Dois casos obtiveram êxito no tratamento de recorrência do HSV-1. A PDT foi aplicada em duas fases distintas: no primeiro caso, a lesão estava na fase de vesícula; no segundo caso, estava na fase de mácula.

No que concerne ao estudo de Orion¹⁶, algumas dermatoses faciais mais frequentes são ocasionadas por fatores emocionais. O estresse é o fator principal que gera essas manifestações faciais. Além disso, a ansiedade e a depressão também são capazes de causar diversos problemas. Em relação aos fatores predisponentes, o estresse psicológico é um grande responsável pelo surgimento também das manifestações orais, dentre elas, o herpes labial. Os achados deste estudo são relevantes e mostram que o estresse psicológico e a recorrência sintomática do HSV tende a ser maior no herpes oral do que no herpes genital.

De acordo com os achados no estudo de Dreno¹⁷, verificou-se que o herpes labial é uma doença benigna. No entanto, ela pode ser problemática, devido às altas taxas de licenças médicas ou às faltas espontâneas ao trabalho, assim como o impacto na qualidade de vida dos indivíduos. É válido salientar que os episódios de recorrência da doença, bem como a quantidade considerável de medicamentos que são consumidos, quando há um aumento significativo das lesões, é bastante elevado.

Ainda de acordo com Dreno¹⁷, a terapia medicamentosa com o uso de antivirais é frequentemente prescrita. No entanto, este tipo de tratamento geralmente é interrompido, pois, além de ser ineficaz, possui uma baixa tolerância. Dessa forma, é sabido que são inúmeros os impactos negativos que essas lesões causam na vida dos pacientes portadores de HSV. São diversos tipos de transtornos que afetam diretamente o cotidiano das pessoas, tanto no que tange à sintomatologia dolorosa, quanto em relação aos desconfortos estéticos. Estes últimos

acabam por ocasionar, de certo modo, distanciamento social em decorrência do constrangimento do paciente frente aos aspectos externos que comumente são percebidos em locais visíveis, como boca e nariz. Desse modo, este estudo se assemelha ao de Orion¹⁶, no que tange ao fator causal da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista os resultados apresentados, notou-se que a terapia fotodinâmica para o tratamento do herpes simples labial pode ser considerada uma forma de tratamento promissora. Com diversos protocolos e diferentes tipos de laser associados a corantes, mostrou-se eficaz, tornando-se um método efetivo e seguro. São inúmeros os benefícios que a literatura apresenta acerca deste tipo de tratamento, por se tratar de uma técnica indolor, confortável e não invasiva.

Ademais, o tratamento convencional é reduzido ou quase extinto, quando é substituído pela TDF, pois há uma grande desvantagem no que concerne à ingestão dos medicamentos de uso oral e ao uso dos cremes tópicos antivirais, visto que a forma de tratamento mais padronizada é bastante morosa.

Vale ressaltar que os resultados com TDF podem ser observados rapidamente, fazendo com que o processo de cicatrização dessas lesões seja quase imediato, assegurando a boa recepção da técnica pelos pacientes. Por fim, vale salientar que a TDF é um recurso terapêutico de baixa complexidade, custo acessível e de fácil manuseio pelos cirurgiões-dentistas. Por consequência, há uma contribuição para a redução significativa no desconforto do paciente, garantindo, em sentido amplo, sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Lago, A. D. N.; Fortes, A. B. C.; Furtado, G. S.; Menezes, C. F. S.; Gonçalves, L. M. Association of antimicrobial photodynamic therapy and photobiomodulation for herpes simplex labialis resolution: case series. *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*, [S.L.], v. 32, p. 102070, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102070>.
2. Lotufo, M. A. *et al.* “Efficacy of photodynamic therapy on the treatment of herpes labialis: a systematic review. *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*, [S.L.], v. 29, p. 101536, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.08.018>
3. Santos, M. P. M. *et al.* Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento. *Odontologia Clínico-Científica (Online)*. 2012, vol.11, n.3, pp. 191-196. ISSN 16-77-3888 http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38882012000300004
4. Ferreira, D. C. *et al.* Recurrent herpes simplex infections: laser therapy as a potential tool for long-term successful treatment. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [S.L.] Belo Horizonte, v. 44, n. 3, p. 397-399, 2011.
5. Ramalho, K. M. *et al.* Photodynamic therapy and Acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis: a controlled randomized clinical trial. *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*, [S.L.], v. 33, p. 102093, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102093>.
6. Eduardo, C. P. *et al.* Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. *Lasers in medical science*, v. 29, n.4, p.1517-29, 2014.
7. Consolaro, A.; Consolaro, M. F. M. O., Diagnóstico e tratamento do herpes simples recorrente peribucal e intrabucal na prática ortodôntica. *R Dental Press Ortodon Facial*, v. 14, n. 3. 16-24, 2009.
8. Marotti, J.; Aranha, A. C. C.; Edurado, C. P.; Ribeiro, M.S. Photodynamic Therapy Can Be Effective as a Treatment for Herpes Simplex Labialis. *Photomedicine And Laser Surgery*, v. 27, n. 2, p. 357-363, 2009.
9. Eduardo, C. P.; Bello-Silva. M. S.; Ramalho, K. M.; Lee, E. M. R.; Aranha, A. C. C. A Terapia fotodinâmica como benefício complementar na clínica odontológica. *REV ASSOC PAUL CIR DENT* 2015; 69 (3): 226-35, 2015.
10. Marotti, J.; Aranha, A. C. C.; Eduardo, C., P.; Ribeiro, M.S. Tratamento do herpes labial pela terapia fotodinâmica. *Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas*. 2008; 62 (5): 370-373
11. Jalilian, F., A. Effect of photodynamic therapy by 810 and 940 nm diodo laser on Herpes Simplex Virus 1: An in vitro study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2018, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.11.011>
12. Marotti, J.; Sperandio, F. F.; Fregnani, E. R.; Aranha, A. C. C. A; Freitas, P. M.; Eduardo, C. P. High-Intensity Laser and Photodynamic Therapy as a Treatment for Recurrent Herpes Labialis. *Photomedicine and Laser Surgery*, v.28, n. 3, p. 439-444, 2010. DOI: 10.1089=pho.2009.2522
13. Eduardo, C. P. *et al.* Laser treatment of recurrent herpes labialis: a literature review. *Lasers in medical science*, v. 29, n.4, p.1517-29, 2014. DOI 10.1007/s10103-013-1311-8
14. Araújo, S. R.; Silva, D. F. B.; Dias, I. J.; Moura, R. Q.; Pereira, J. V.; Gomes, D. Q. C. Treatment of recurrent herpes of the lower lip skin region with photodynamic therapy and photobiomodulation: case report. *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*, [S.L.], v. 33, p. 102111, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.102111>

15. Ramalho, K. M. *et al.* Treatment of herpes simplex labialis in macule and vesicle phases with photodynamic therapy. Report of two cases. *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 321-323, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.02.005>.
16. Orion, E., Wolf, R. Psychologic factors in the development of facial dermatoses. *Clinics in Dermatology* 2014; 32(6), 763–766. <http://doi:10.1016/j.clindermatol.2014.02.015>
17. Dreno, B., Malkin, J.-E., & Saiag, P. Understanding recurrent herpes labialis management and impact on patients' quality of life: the HERPESCOPE study. *European Journal of Dermatology*; 2013; 23(4): 491–499. <http://doi:10.1684/ejd.2013.2072>