

Herpes Simples Labial – um desafio terapêutico

Herpes Simplex Labialis – a therapeutical contest

Ana Karine Farias da Trindade¹
Andréa Sarmento Queiroga¹
Dennys Sobral Crispim da Silva¹
Samara Elias Marques Campos¹
Luciana Barbosa Sousa de Lucena¹
Eliane Marques Duarte de Sousa¹

RESUMO

Objetivo: realizar uma revisão de literatura sobre as diversas opções terapêuticas que já foram utilizadas e as atualmente disponíveis para o tratamento do herpes simples labial.

Métodos: pesquisa nos sites científicos de busca Medline, Scielo e Periódicos Capes, de artigos publicados entre 1981 e 2006, referentes ao herpes simples labial, enfocando trabalhos que abordassem as formas de tratamento. Os descritores utilizados isoladamente e em combinação foram herpes simples, herpes labial e terapia.

Resultados: observou-se que há diversas formas de tratamento para o herpes simples labial, destacando-se o laser de baixa intensidade, vacinas, agentes farmacológicos como o aciclovir, sulfato de zinco, sulfadiazina de prata, entre outros.

Conclusão: as terapias disponíveis atualmente para o tratamento do herpes simples labial minimizam as crises quando já instaladas e dificultam o aparecimento de novas lesões, no entanto, não promovem até o momento, a cura definitiva.

Palavras-chave: herpes simples, herpes labial, terapia.

¹ Universidade Federal da Paraíba - PB, Brasil.
⁶ Cirurgiã-Dentista., Professora Doutora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFPB.

Correspondência:

Ana Karine Farias da Trindade
R. Waldemar de Oliveira Leite, 140,
Castelo Branco III,
João Pessoa-PB, Cep.: 58050-590
anaodonto80@hotmail.com

ABSTRACT

Objectives: the purpose of this study was to carry out a literature review to point out the evolution of the therapeutic choices and those most currently available for the treatment of herpes simplex labialis.

Methods: The data were collected from scientific sites such as Medline; Scielo; and CAPES (Brazilian site of international periodic). The search included scientific papers published during the period of 1981 to 2006, and focused on the treatment of herpes simplex labialis, using the descriptors such as simple herpes, herpes labialis and therapy.

Recebido em 26/março/2007
Aprovado em 06/novembro/2007

Results: it was observed that there are a wide range of choices for the treatment of of herpes simplex labialis, being the most frequent the low level laser therapy; vaccines and many pharmacologic agents such as Aciclovir, Sulphate of Zinc, Sulphadyazin of silver.

Conclusion: According to the findings it can be inferred that all the therapies pointed out in the study may minimize the symptoms, when the disease is already installed, and it may also prevent the patient from further lesions. However, none of the present therapies in use so far can promote the cure of the disease.

Key words: herpes simplex, herpes labialis, therapy.

INTRODUÇÃO

O Vírus do Herpes Simples (HSV) é um patógeno humano comum. Trata-se de um DNA vírus da família do herpes Vírus Humano (HVH). Existem dois tipos de HSV, estruturalmente semelhantes, mas antigenicamente diferentes: o tipo 1 (HSV-1) dissemina-se predominantemente através da saliva infectada ou de lesões periorais ativas e o tipo 2 (HSV-2) que envolve preferencialmente as regiões genitais¹. Entretanto, em virtude das práticas sexuais, o HSV-1 pode ser encontrado nas infecções genitais, bem como o HSV-2 pode ser verificado nas infecções orais².

O HVH é um vírus neurotrópico que após sua instalação no organismo, dissemina-se para as vias nervosas, alojando-se, ao que parece nos nervos periféricos, gânglios nervosos e principalmente no gânglio trigeminal, onde permanece em estado de latência³.

A gengivoestomatite herpética aguda primária representa o padrão mais freqüente de infecção primária sintomática. É verificada uma predileção para crianças na faixa etária entre 1 a 5 anos, embora também acometa adolescentes e adultos jovens^{4,5}. Inicialmente a mucosa afetada desenvolve numerosas vesículas puntiformes que rompem-se rapidamente, formando inúmeras lesões pequenas avermelhadas, dando lugar a úlceras de fundo amarelado com zona edemaciada e eritematosa ao redor, extremamente dolorosas. Sangramento e edemas gengivais são manifestações comuns. Após esse tempo, acredita-se que o vírus permanece em estado de latência no gânglio trigeminal, a espera de condições satisfatórias e desencadeantes para sua manifestação. A sintomatologia observada é linfadenopatia cervical anterior, febre, anorexia, irritabilidade e lesões orais dolorosas. A auto-ino-

culação pode ocorrer para os olhos, dedos e áreas genitais. Nos casos brandos geralmente o período resolutivo se completa dentro de cinco a sete dias e nos casos graves este tempo pode estender-se até duas semanas⁶.

O herpes labial é uma das manifestações mais comuns do Vírus do Herpes Simples encontrado na prática odontológica^{2,7,8}. A infecção resulta da reativação do vírus latente no gânglio trigeminal⁹.

A infecção acontece com maior freqüência na área de vermelhão do lábio e na pele adjacente dos lábios^{6,10}. Pode-se citar como fatores desencadeantes das recorrências estresse, febre, trauma físico, luz ultravioleta, menstruação e imunossupressão¹⁰.

Antes do aparecimento das lesões o período prodrômico manifesta-se com pontadas, prurido, ardência e eritema. Esta sintomatologia precede o aparecimento de múltiplas vesículas pequenas e eritematosas que se coalescem e rompem-se formando úlceras recobertas por crostas que cicatrizam no período de 10 a 14 dias, sem deixar cicatriz na área afetada².

O herpes labial é uma lesão de interesse estomatológico presente na clínica por representar uma das mais freqüentes viroses que acomete a cavidade bucal. É também diagnosticada em pacientes imunocomprometidos tais como os portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana, transplantados e submetidos ao tratamento quimioterápico.

Sabe-se que, até o momento não existe uma terapêutica eficaz contra o HSV-1, porém várias terapêuticas medicamentosas são utilizadas, mas estas

ajudam a minimizar as crises instaladas ou para retardar ou espaçar o aparecimento de novas manifestações.

O objetivo do presente estudo é informar aos cirurgiões-dentistas e aos profissionais das várias áreas da saúde, as tentativas e as opções existentes de tratamento do herpes simples labial, utilizando-se de uma revisão da literatura.

REVISÃO DE LITERATURA

Sabe-se que nos últimos anos, várias opções de tratamento têm sido propostas para combater as manifestações do herpes vírus simples. No entanto, a maioria consiste em tratamentos paliativos para a sintomatologia dolorosa ou supressores da replicação viral não tendo surgido até o momento, agentes promotores de cura¹¹.

Determinadas formas de tratamento para o herpes labial já não são mais empregadas atualmente por não terem obtido êxito importante ou até mesmo por proporcionarem efeitos indesejáveis. Dentre estas, podemos destacar o uso de soluções alcoólicas^{12,13,14}, interferon¹⁵, lisozima¹⁶ e levamisol¹⁷.

Atualmente, vários medicamentos e terapias estão sendo utilizados no tratamento do herpes simples labial e merece destaque aqueles que causam a destruição do vírus pelo rompimento da cadeia de DNA, oferecendo melhores resultados no controle da doença.

O primeiro agente com uma real e potente ação antivirótica seletiva é o Aciclovir. Representa um inibidor potente, específico e tolerável da polimerase do DNA viral. Duas pró-drogas do Aciclovir foram posteriormente sintetizadas, o Valaciclovir e o Famciclovir, que é um análogo do Penciclovir. Estas são as drogas de escolha para o tratamento de infecções pelo vírus do herpes simples. Deve-se começar a terapia imediatamente após o surgimento de qualquer sintomatologia¹⁸.

O tratamento com o Aciclovir pode ser por via oral, endovenosa ou tópica, e deve ser iniciado até cinco dias após o início do surto, devendo ser mantido até que não surjam mais novas lesões. A posologia indicada do Aciclovir para adultos e crianças é de 200 mg cinco vezes por dia, durante dez dias, se episódio inicial, e durante cinco dias se há recorrência. Em menores de dois anos fazer metade da dose. A posologia do Famciclovir é de 250 mg três vezes por dia e do Valaciclovir

é de 500 mg duas vezes por dia. O Aciclovir em suspensão é disponível, e pode ser administrado através da técnica de bochechar e deglutir^{11,11}. O Aciclovir intravenoso é reservado à pacientes com lesões mucocutâneas severas e extensas de HSV ou com disseminação ou complicações neurológicas, bem como nos casos em que a infecção compromete a vida do paciente, ou quando não há possibilidade de administração por via oral, o que é bem observado em paciente imunodeprimidos¹⁹. Nas infecções primárias, o Aciclovir, o Valaciclovir e o Penciclovir diminuem a duração dos sintomas, apresentando os dois últimos, maiores comodidade posológica em relação ao Aciclovir, representando assim as drogas de escolha²⁰. Sugere-se ainda que o efeito sinérgico do Aciclovir e Clorexidina mostrou-se eficaz na prevenção e tratamento do herpes recidivante²¹.

Park e Park²², sugeriram bochechos de Clorexidina a 0,2% para o tratamento do herpes labial recorrente visto que em seus estudos, esta substância inibiu consideravelmente a replicação e atividade citolítica do vírus.

Femiano et al.²³ estudaram a eficácia do sulfato de zinco sistêmico na posologia de 22,5mg devendo ser tomado diariamente após o início do surto e mantido até que não surjam mais novas lesões. Os autores observaram que esta medicação reduz a duração das crises, bem como aumenta o intervalo entre elas. Afirmam ainda os autores que o zinco estimula a resposta imune mediada por células, aumenta o número de precursores de células formadoras de anticorpos e estimulam o DNA a produzir linfócitos em poucos dias, contribuindo assim para proteger o organismo contra infecções por vírus, fungos ou protozoários.

Dadalti et al.²⁴ sugerem o uso da Sulfadiazina de Prata (SP) associada ao Nitrato de Cério (NC) no tratamento do herpes labial. Neste estudo o creme de Sulfadiazina de Prata 1% e Nitrato de Cério 0,4% foram aplicados sobre as lesões durante 5 dias Esta associação mostrou-se superior ao Aciclovir em relação aos parâmetros: prurido, parestesia, regressão do eritema e edema, aparecimento e queda precoce da crosta. A associação da SP com o NC fornece um amplo espectro de ação antimicrobiano. Este aspecto é de fundamental importância à medida que as infecções bacterianas secundárias são complicações possíveis e que devem ser evitadas. A ação anti-herpética da SP se dá através do rompimento do envelope viral. O Cério por sua vez, é um metal que tem atividade antimicrobiana por se incorporar ao ácido

nucléico formando complexos insolúveis inibindo a replicação do DNA, além de precipitar o cálcio no exsudato formando fina película que impede a entrada de microorganismos e auxilia na reepitelização da ferida.

Outra opção terapêutica que tem se mostrado bastante eficaz para os casos de herpes é o laser terapêutico (baixa intensidade de potência), que atua como antiinflamatório e analgésico. Estas propriedades somadas ao seu poder bioestimulante diminuem o desconforto logo após a primeira aplicação e aceleram a reparação. O laser também reduz o período de manifestação da doença, alivia dores e aumenta o intervalo em que o Vírus do Herpes Simples volta a afetar a pessoa infectada, oferecendo ainda a vantagem de não causar resistência viral e ser bem tolerada pelos tecidos podendo ser usada repetidamente, sem riscos para o paciente^{25,26,27,28,29}. De acordo com Pinheiro²⁹ a aplicação é feita diariamente durante o surto e a dosimetria indicada é de 4J(joules) na área afetada.

Lopez Diaz³⁰ destaca a efetividade da ozonoterapia, visto que o ozônio reage com os ácidos graxos da capa fosfolipídica da membrana celular, originando uma série de hidroperóxidos de cadeia curta que estimulam sistemas enzimáticos de óxido-redução conduzindo a um bloqueio dos receptores virais e à morte das células infectadas pelos vírus. Sanchez³¹ afirma que o aumento dos hidroperóxidos favorece a oxigenação celular e a circulação em geral e fortalece o sistema imunológico. Macedo e Cardoso³² destacam que o gás ozônio é indutor de neovascularização e proliferação tecidual e que poder oxidante deste gás confere grande ação microbicida (vírus, fungos e bactérias). Ainda de acordo com Lopez Diaz³⁰, o azeite de girassol é utilizado como veículo para o gás ozônio por aumentar o poder germicida do mesmo, ser de baixo custo e obtenção, além de estimular a regeneração tissular.

O uso de vacinas contra o herpes simples labial poderá ser uma solução definitiva contra a doença no futuro. A vacina Lupidon H para o HSV-1 e a vacina Lupidon G para o HSV-2 são obtidas pela inoculação de vírus HSV inativados pelo calor e, apesar de ainda não existir estudos satisfatórios a respeito, há a probabilidade de a vacina ser eficaz apenas na infecção primária^{13,14,33,34}. Em pacientes com infecção recorrente elas não teriam o efeito desejado¹¹.

As vacinas gênicas ou de DNA, ainda em fase de padronização, vem se tornando extremamente úteis

no combate à infecção pelo HSV. A vacina DISC (Disable Infectious Single Cycle) foi desenvolvida com partículas infectivas incapacitadas para mais de um ciclo replicativo e combina a segurança e as vantagens das vacinas que utilizam vírus atenuados com a imunogenicidade das que usam vírus vivos. Nas vacinas DISC utiliza-se um vírus cujo gene para glicoproteína H (glicoproteína de superfície do HSV receptora para o fragmento C3b do complemento) foi removido. Torna-se, assim, capaz de infectar células humanas, exatamente como o vírus natural, mas sua progênie não pode mais completar o ciclo replicativo. São partículas virais não patogênicas, capazes de induzir ampla resposta de linfócitos T citotóxicos e da imunidade humoral contra antígenos herpéticos³⁵.

Na literatura alguns autores preconizam o tratamento sintomático e de suporte tais como: bochechos com água morna e bicarbonato de sódio, várias vezes ao dia, analgésicos e modificações na dieta para reduzir a dor e o desconforto. Indicam ainda como alternativa terapêutica: anestésicos locais, solução de sulfato de zinco a 0,025%, azul de metileno tópico e altas doses de vitaminas (ácido ascórbico e complexo B) bem como gamaglobulinas^{4,33,36,37}.

DISCUSSÃO

Até hoje não se conhece uma terapia capaz de proporcionar cura definitiva para as infecções causadas pelo HSV-1. No entanto, há vários medicamentos e outras terapias capazes de minimizar crises, quando já instaladas e ainda dificultar o aparecimento de novas lesões, tais como, clorexidina²², sulfato de zinco²³, laser^{25,26,27,28,29}, aciclovir^{1,11,19,20,21}. Deve-se considerar também que maiores índices de sucesso na resolução das crises são obtidos quando as terapias são instituídas imediatamente ao aparecimento dos sintomas.

Apesar do aciclovir ainda ser a droga de escolha para o tratamento das infecções herpéticas, algumas limitações quanto a sua utilização devem ser apontadas, como o alto custo e ocorrência de resistência viral principalmente em pacientes com deficiências imunológicas ou em uso de imunossuppressores.

Tendo em vista esses fatores, a Sulfadiazina de Prata (SP) associada ao Nitrato de Cério (NC) pode ser uma excelente opção terapêutica, tendo em vista que no estudo de Dadalti et al.²⁴ os pacientes que fizeram uso de SP+NC tiveram boa tolerabili-

dade, ausência de efeitos colaterais locais ou sistêmicos e de infecções bacterianas. Os autores deste estudo clínico pioneiro realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF/UFRJ) afirmaram a necessidade de trabalhos utilizando uma casuística maior e sobre úlceras crônicas em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), devido à sua alta morbidade e longo tempo de evolução, permitindo assim uma avaliação mais detalhada dos resultados, só assim o uso bem sucedido desta medicação em lesões ulceradas crônicas de diversas etiologias poderia ser ampliado às lesões herpéticas ulceradas dos hospedeiros imunocomprometidos, geralmente de difícil resolução.

Quando as recidivas do herpes forem freqüentes, a imunidade deve ser estimulada para combater o vírus. Neste contexto, destaca-se o uso do sulfato de zinco sistêmico que atua como estimulador da resposta imune. De acordo com Femiano et al.²³, o sulfato de zinco é um método seguro e efetivo para prevenção, eliminação ou redução substancial de recorrências.

Destacamos a importância do tratamento multiprofissional que deve ser dispensado aos pacientes com recidivas freqüentes. O Cirurgião-Dentista deverá encaminhar estes pacientes ao imunologista para que seja investigada alguma alteração sistêmica que possa estar contribuindo para a recorrência das crises, bem como para que seja avaliada a necessidade de se instituir uma terapêutica imunoestimuladora.

Embora a infecção pelo HSV tenha um curso rápido e represente apenas um incômodo doloroso para a maioria das pessoas, esse agente está freqüentemente relacionado a complicações no tratamento de pacientes com um sistema imunológico debilitado em decorrência de tratamentos antineoplásicos (quimioterapia), pacientes transplantados ou portadores de doenças debilitantes como SIDA. Nestes pacientes, as ulcerações locais são mais extensas, causando dor considerável com ocorrência de infecções fúngicas e/ou bacterianas. Considerando estes fatores, uma forma de tratamento bastante útil é o laser de baixa intensidade^{25, 26, 27, 28, 29}, tendo em vista as propriedades bioestimulantes desta terapia que logo após a primeira aplicação já diminui o desconforto e acelera a reparação.

As vacinas representam um importante aliado da medicina moderna contra as doenças infecciosas. No entanto, as infecções pelo HSV-1 permanecem resistentes às tentativas de controle pela imuniza-

ção. As vacinas anti-herpéticas^{11,13,14,23,34,35} ainda não estão disponíveis para o uso clínico rotineiro, mas seu estudo tem contribuído de forma decisiva para o surgimento de novas perspectivas na imunoprofilaxia contra o HSV-1.

O tratamento das infecções herpéticas representa para o Cirurgião-Dentista um desafio, pois mesmo com as mais novas e revolucionárias terapêuticas instituídas a cura completa e não aparecimento de recidivas ainda vencem. As dificuldades encontradas para os insucessos de um tratamento poderiam ser explicadas pela característica do próprio vírus, este seria um exemplo clássico do processo co-evolutivo através do qual resistiria às agressões do sistema imunológico. Assim este processo poderia favorecer eventuais recorrências, porém de forma branda ou então permaneceria em latência o suficiente para conviver com o hospedeiro humano toda a vida.

É importante que o Cirurgião-Dentista oriente os pacientes sobre os fatores que contribuem para a reativação viral, tais como exposição solar, estresse, menstruação, baixas imunológicas que podem desencadear os surtos. A conscientização pelo paciente da complexidade e particularidade da infecção deve ser enfatizada, pois as crises recorrentes além de promoverem desconforto, comprometem também a estética facial, prejudicando o indivíduo em suas relações sociais.

CONCLUSÕES

- A presente pesquisa mediante embasamento literário permite-nos concluir que:
- As lesões provocadas pelo HSV-1 são encontradas freqüentemente na clínica odontológica e causam bastante desconforto aos pacientes.
- Existem atualmente algumas alternativas para alívio dos sintomas e diminuição de recorrência do HSV-1. Porém nenhuma terapêutica com resolução definitiva.
- O Aciclovir ainda é a droga de escolha para o tratamento do herpes labial.
- O laser terapêutico é eficaz no alívio de dores e recorrências, não provoca efeitos colaterais, sendo bastante útil no tratamento sintomático do herpes simples especialmente em pacientes imunocomprometidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azambuja, TWF, Bercini, F, Furlanetto, TW. Herpes Simples: revisão da literatura. *Ver Fac Odontol. Porto Alegre.* 2004;5(2):43-46.
2. Blondeau, JM, Embil, JA. Herpes simplex virus infection: what to look for. What to do! *J Can Dent Assoc.* 1990;56(8):785-7.
3. Silva, FM, Paiano, G, Gonçalves, JHP, Origes, SR. Lesões herpéticas: uma revisão de literatura. *Rev Odontol Araçatuba.* 2002;23(1):9-14.
4. Fraiz, FC, Di Nicoló, R, Sugaya, NN, Birman, EG. Gengivo-estomatite herpética primária. *Rev ABO nac.* 1996;3(6):382-4.
5. Lawall, MA, Almeida, JFA, Bosco, JMD, Bosco, I. Gengivostomatite herpética primária em adulto: relato de caso clínico. *Rev odonto ciência.* 2005;20(48):191-4.
6. Neville, BW, Damm, DD, Allen, CM, Bouquot, JE. *Patologia Oral & Maxillofacial.* 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
7. Glik, M. Clinical aspects of recurrent oral herpes simplex virus infection. *Compend Contin Educ Dent.* 2002;23:4-8.
8. Huber, MA. Herpes simplex type-1 virus infection. *Quintessence Int.* 2003;34:453-57.
9. Klein, RJ. The pathogenesis of acute, latent and recurrent herpes simplex virus infections. *Arch Virol.* 1982;72:143-168.
10. Stuart-Harris, C. The epidemiology and clinical presentation of herpes virus infections. *Antimicro Chemo.* 1983;12(Suppl B):1-8.
11. Silva, CCA, Cerri, A. J. Revisão da terapêutica utilizada em herpes simples labial. *J Bras Clin Estet Odontol.* 2000;4(23):59-62.
12. Santana Filho, M, Barbachan, JJD, Rados, PV, Frenner, R, Volkweis, MR. Herpes simples labial. *Rev Fac Odontol Porto Alegre.* 1993;34(1):2-8.
13. Cunha, A. Atualização terapêutica em herpes simples vírus. *Folha méd.* 1991;103:66-72.
14. Martins, JEC. Herpes simples. *J Bras med.* 1981;40(4):15-22.
15. Veronesi, R, Cuce, LC, Ângelo, MJO, Coscina, AL. Tratamento do herpes genital e labial com interferon. *RBM rev bras med.* 1981;38(5):305-8.
16. Paschoal, LHC. Lisozima oral no tratamento do herpes simples. *Folha med.* 1981;82(3):271-75.
17. Machado, JCA. Levamisole - um novo tratamento para dois velhos problemas: ulceração aftosa recorrente e herpes simples recorrente labial. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 1981;35(1):20-26.
18. Romite, N. Tratamento do herpes simples recorrente com o creme dermatológico de aciclovir. *RBM rev bras med.* 1986;43(3):59-62.
19. Whitley, RJ, David WK, Roizman, B. Herpes simplex viruses. *Clinical Infection Disease.* 1998;26:541-55.
20. Mc Keough, MB, Spruance, SL. Comparison of new topical treatments for herpes labialis: efficacy of penciclovir cream, acyclovir cream and n-doconazol cream against experimental cutaneous herpes simplex type 1 infection. *Arch Dermatol.* 2001;137(9):1232-35.
21. Park, NH, Park, JB, Cherrick, HM. Combined synergistic antiherpetic effect of acyclovir and chlorhexidine in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71:193-6.
22. Park, JB, Park, NH. Effect of chlorhexidine on the in vitro and in vivo herpes simplex virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67:149-53.
23. Femiano, F, Gombos, F, Scully, C. Recurrent herpes labialis: a pilot study of the efficacy of zinc therapy. *J Oral Pathol Med.* 2005;34:423-25.
24. Dadalti, P, Papi, L, Gonçalves, AO, Mesquita, A, Gusmão, M, Santos, ORL. Estudo comparativo entre a aplicação tópica de sulfadiazina de prata + nitrato de cério e aciclovir no tratamento do herpes labial. *RBM rev bras med.* 2004;61(8):543-547.
25. Pretel, H, Ramalho, L. Laser contra herpes labial. *Jornal da Unesp.* 2005 Nov. [acesso em 2006 Out 31]. Disponível em: <http://www.unesp.br/aci/jornal/206/laser.php>.
26. Sánchez, TG, Silva, MC, Chaswell, DM. Evaluación clínico-citológica del herpes labial tratado con laser. *Rev cuba estomatol.* 2001;38(2):77-82.

27. 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.* 1999;113(2):221-3.
 28. Lizarelli, RFZ. Tratamento do herpes labial com laser. *RGO (Porto Alegre).* 1996;44(5):279-83.
 29. Pinheiro, ALB. Aplicações clínicas do laser não cirúrgico. In Brugnera, J, Pinheiro, ALB. *Lasers na odontologia Moderna.* São Paulo: Pancast; 1998,p.99-120.
 30. Lopez Dias, ZD. Resultados clínicos com a ozonoterapia na gengivo-estomatite herpética aguda. *Rev odontol UNESP.* 1995;24(2):377-84.
 31. Sanchez, K. Que és la ozonoterapia? 2007. Disponível em: http://www.univision26.com/u26/despierita_el_paso/?paginaPedida=33. Acesso em 25/jun/2007.
 32. Macedo, SB, Cardoso, CC. Uso do ozônio na odontologia. *Anais do 16° Conclave Internacional de Campinas;* 2005. Disponível em: <http://www.ozonio.com.br/sergiobruzadelli.pdf>. Acesso em 25/jun/2007.
 33. Santos, ORL, Pereira Junior, AC. Perspectivas quanto ao desenvolvimento de vacina anti-herpética específica. *Folha méd.* 1996;113(2):185-7.
 34. Pivetti-Pezzi, P, Accorinti, M, Colabelli-Gisaldi, RA, Pirraglia, MP, Sirianni, MC. Herpes simplex virus vaccine in recurrent herpetic ocular infection. *Cornea.* 1999;18(1):47-51.
 35. Lupi, O. Imunoprofilaxia anti-herpética utilizando vírus geneticamente modificado: vacina DISC. *Anais Bras dermatol.* 2003;78(3):345-53.
 36. Onofre, MA, Navarro, CA, Sposto, MR, Massucato, EMS. Úlceras bucais: diagnóstico diferencial e conduta clínica. Parte I: úlceras superficiais. *Odonto* 2000. 1999;3(1):23-9.
 37. Grande, RHM. Estomatite herpética. *Rev Inst Ciênc Saúde.* 1989;7(1):15-17.
-