



VIVIANE GORETH COSTA CURY



“EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA
***Casearia sylvestris* SOBRE**
HERPES LABIAL E PERSPECTIVA DE USO
EM SAÚDE COLETIVA”

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo

Piracicaba
2005

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

Bibliotecário: Marilene Girello – CRB-8ª. / 6159

C949e	<p>Cury, Viviane Goreth Costa. Eficácia terapêutica da <i>Casearia sylvestris</i> sobre herpes labial e perspectiva de uso em saúde coletiva. / Viviane Goreth Costa Cury. -- Piracicaba, SP : [s.n.], 2005.</p> <p>Orientadores: Francisco Carlos Groppo, Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Plantas medicinais. I. Groppo, Francisco Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. IV. Título.</p> <p>(mg/fop)</p>
-------	--

Título em inglês: Efficacy of *Casearia sylvestris* against herpes simplex oral-infections perspectives in public oral health

Palavras-chave em inglês (*Keywords*): 1. Plants, medicinal

Área de concentração: Odontologia em Saúde Coletiva

Titulação: Mestre em Odontologia em Saúde Coletiva

Banca examinadora: Eduardo Hebling, Francisco Carlos Groppo, Juliana Cama Ramacciato

Data da defesa: 28-10-2005

Programa de Pós-Graduação em Odontologia em Saúde Coletiva



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



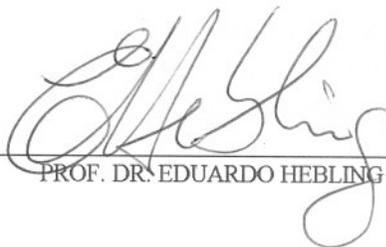
A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de MESTRADO
PROFISSIONALIZANTE, em sessão pública realizada em 28 de Outubro de 2005, considerou
a candidata VIVIANE GORETH COSTA CURY aprovada.



PROF. DR. FRANCISCO CARLOS GROPPPO



PROFa. DRa. JULIANA CAMA RAMACCIATO



PROF. DR. EDUARDO HEBLING

200824878

Dedico este trabalho:

A **Deus**,

Pelo maior de todos os presentes, o dom da vida.

Ao **Tasso**,

Verdadeiro motivador desta conquista, que apesar da ausência física, se faz presente em todos os momentos da minha vida. Amo você para sempre.

Aos meus **Irmãos Breno, Daniela, Roberto, Priscilla, Ricardo e Gleice** e minha afilhada **Hanna**,

Sem o apoio, a confiança e o amor de vocês, não conseguiria realizar este sonho.

A minha **Mãe Angélica**,

Por me ensinar o valor da união e a nunca desistir diante das dificuldades.

Ao meu **Pai Roberto e Tia Maria Alice**,

Por estarem eternamente comigo, pelos princípios e amor que deixaram selados em mim.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS:

Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo

Por ser a pessoa que é, competente, dedicado, disponível e principalmente pela amizade e carinho demonstrado nos conselhos profissionais, contribuindo para o crescimento e desenvolvimento dos alunos.

Prof .Dr. Vagner Rodrigues Santos

Pelo incentivo estímulo, disponibilidade e em todos os momentos.

Prof.Dr. Flávio Ricardo Manzi

Maior e melhor “herança” que alguém pode querer ganhar, por toda ajuda, apoio, disponibilidade e amizade verdadeira.

Saulo Gonçalves de Abreu

Dizer apenas obrigada é muito pouco, o ideal seria você entrar em meu coração para sentir e perceber o quanto é importante e especial para mim.

Dra. Marcela Ayres Delgado

Pelo grande número de pacientes encaminhados, sendo a maior “captadora” de voluntários, demonstrando grande amizade, consideração e atenção com esta pesquisa.

AGRADECIMENTOS:

Ao **Prof. Dr. Marcus Furquim Werneck**, por incentivar e acreditar no potencial dos alunos, despertando em mim o desejo da carreira acadêmica e de seguir os seus exemplos, tentando me tornar uma pessoa melhor a cada dia.

A **Profa. Dra. Juliana Cama Ramacciato**, pela disponibilidade e gentileza em aceitar compor a banca examinadora, possibilitando o enriquecimento do trabalho.

A **Rosimary Aparecida de Souza**, pela amizade, auxílio, profissionalismo, esclarecimentos e criteriosa manipulação dos cremes utilizados neste trabalho.

Aos Professores do Departamento de Odontologia Social e Preventiva da FOP/UNICAMP, **Antônio Carlos Pereira, Dagmar de Paula Queluz, Eduardo Hebling, Marcelo de Castro Meneghim, Maria da Luz Rosário de Sousa**, pelo acolhimento, incentivo e estímulo durante o curso de Mestrado.

A **Heloísa e Marilene**, bibliotecárias da FOP/UNICAMP, pela orientação na revisão bibliográfica.

A **Eliana**, secretária do Departamento de Odontologia Social e Preventiva da FOP/UNICAMP, pela disponibilidade e agilidade em atender nossas necessidades, facilitando o desenvolvimento dos trabalhos.

Aos colegas de pós-graduação da FOP/UNICAMP pela amizade e companherismo durante o curso, especialmente aos colegas (**Adriana, Ana Cláudia, Batista, Cristina, Ednalva, Eloísio, Hayanna, Luiz, Mara e Osvaldo**), com quem tive a oportunidade de maior convivência.

A equipe de **médicos dermatologistas** dos hospitais **Socor e Vera Cruz**, pela colaboração e encaminhamento de pacientes para a realização deste trabalho.

Aos **funcionários e colegas da Futura**, pela compreensão e apoio nos momentos de ausência.

A **Profa. Rosângela Maria Mingote**, pela correção gramatical e ortográfica.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos dados de acordo com a etnia e o tratamento utilizado.....	24
Tabela 2 - Distribuição dos indivíduos de acordo com a utilização de tabaco, segundo o tratamento utilizado.....	25
Tabela 3 - Opções de tratamentos para a lesão herpética anteriores ao presente estudo.....	26
Tabela 4 - Opinião sobre a influência do estado emocional para o aparecimento da lesão herpética.....	26
Tabela 5 - Intercorrências verificadas pelo uso de cada tratamento.....	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Árvore e folhas da <i>Casearia sylvestris</i>	04
Figura 02 - Apresentação final dos cremes preparados e codificados.....	21
Figura 03 - Distribuição da população em estudo de acordo com o gênero, tratamento utilizado e faixa etária.....	23
Figura 04 - Relação entre grau de instrução, estado civil, situação trabalhista e os tratamentos utilizados.....	24
Figura 05 - Voluntários iniciaram a utilização de cada tratamento.....	25
Figura 06 - Grau de dor exibido pelos voluntários de acordo com o tratamento utilizado.....	26
Figura 07 - Período necessário para a cicatrização apontada pelos voluntários antes ao estudo.....	27
Figura 08 - Nível de alívio, de acordo com a “Escala de Alívio”, induzido pelos tratamentos utilizados.....	28
Figura 09 – Lesão no 1º dia de tratamento – Penciclovir.....	29
Figura 10 - Lesão no 2º dia de tratamento – Penciclovir.....	29
Figura 11– Lesão no 3º dia de tratamento – Penciclovir.....	30
Figura 12 - Lesão no 4º dia de tratamento – Penciclovir.....	30
Figura 13 - Lesão no 5º dia de tratamento – Penciclovir.....	31
Figura 14 - Lesão no 1º dia de tratamento - fitoterápico.....	31
Figura 15 - Lesão no 2º dia de tratamento - fitoterápico.....	32
Figura 16- Lesão no 3º dia de tratamento - fitoterápico.....	32

Figura 17 - Lesão no 4º dia de tratamento – fitoterápico.....	33
Figura 18 - Lesão no 1º dia de tratamento - homeopático.....	33
Figura 19 - Lesão no 2º dia de tratamento - homeopático.....	34
Figura 20 - Lesão no 3º dia de tratamento - homeopático.....	34
Figura 21 - Lesão no 4º dia de tratamento - homeopático.....	35
Figura 22- Dias necessário para cicatrização final da lesão herpética de acordo com cada tratamento utilizado.....	36
Figura 23 - Diferença entre a cicatrização final da lesão herpética no presente estudo e a relatada anteriormente.....	37

RESUMO

O herpes labial é uma das doenças virais humanas mais comuns e está fortemente associada ao “stress”. Causada pelo vírus HSV, o herpes é uma patologia de grande relevância epidemiológica para os profissionais de saúde coletiva, pois é elevado o número de pacientes que procuram os serviços públicos de assistência. Na última década, novos paradigmas foram criados a respeito do conceito de saúde/doença e esta visão se caracteriza, principalmente, pela idéia de que a saúde não se limita à ausência de patologias, e sim à sensação de bem estar físico, emocional e social. Esta mudança tem favorecido o aparecimento e fortalecimento das chamadas correntes terapêuticas alternativas, tais como a medicina chinesa, a acupuntura, a fitoterapia, a homeopatia, dentre outras. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia de cremes à base de tintura de *Casearia sylvestris* (Cs) a 10% (medicamento fitoterápico) e da Cs dinamizada em 3DH (medicamento homeopático) no tratamento de lesões herpéticas, comparando-os com creme de Penciclovir a 1% (Penvirlabia[®] - Sigma Lab.). Foi realizado um estudo duplo-cego, com amostra de 93 voluntários, de ambos os gêneros, com bom estado de saúde, com idade variando de 18 a 60 anos, residentes na região metropolitana de Belo Horizonte, que apresentavam lesão herpética labial. Foram formados aleatoriamente três grupos, sendo que cada um destes utilizou um dos medicamentos estudados. Os voluntários foram acompanhados até a cicatrização total da lesão. Os resultados demonstraram que os cremes de *Casearia sylvestris* induziram a uma cicatrização significativamente maior (Kruskal-Wallis, $p < 0.05$) do que o creme de Penciclovir, pois foi menor a quantidade de dias, necessários para a cicatrização total das lesões. Foi possível considerar a utilização, dos medicamentos fitoterápico e homeopático, como uma alternativa ao tratamento convencional, tendo como principais vantagens a eficácia demonstrada e o baixo custo.

ABSTRACT

The labial herpes is a very common viral disease and it is strongly linked with stress. Caused by the HSV, herpes is a pathology of great importance to collective health professionals, because the number of patients who look for the public assistance service is high. In the last decade the society was created new patterns related to the concept of health/disease and this view is mainly because of the idea that it is not due to the absence of pathologies but also the physical/emotional and social well being. These changes have been favoring the appearance and strengthening of the alternative therapies, such as chinese medicine, acupuncture, phytotherapy, homeopathy, and others. The objective of this study was to evaluate the efficiency of a salve based on Casearia Sylvestris (Cs) tincture to 10 % and from the dynamic 3dh in herpes treatment, comparing with the Penciclovir 1% salve (Penvirlabia – Sigma lab). A double -blind study was made with an assay of 93 volunteers, males and females, in good health conditions, with ages varying between 18 and 60, living in Belo Horizonte city, who demonstrated labial herpes sore. Three groups randomly were crated, each group used one of the studied medicines, and the volunteers were accompanied until the total sore healed. Results show that the Casearia Sylvestris salve caused one better and meaningful healing (KruskalWallis $p < 0,05$), because the process happened in fewer days. It is possible to consider these medicines as one alternative rather than the conventional treatment, considering the low cost and high efficiency already demonstrated.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	01
2. Revisão da Literatura.....	04
3. Proposição.....	16
4. Material e Método.....	17
5. Resultados.....	23
6. Discussão.....	38
7. Conclusão.....	44
Referências.....	45
Anexo.....	49

1-INTRODUÇÃO

O Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS) foi aprovado e criado na Constituição Federal de 1988. A partir de sua criação, a saúde passou a ser reconhecida como um direito assegurado pelo Estado. Os princípios de universalidade, equidade e integralidade, constituíram a base do SUS, porém o seu conceito ampliado de saúde foi considerado um importante marco no setor da saúde. A saúde começou a ser vista como um reflexo das condições de vida da população e não só como ausência de doenças, e sim como um conjunto de fatores, tais como: emprego, moradia, alimentação, lazer, meio ambiente, educação e hábitos.

A operacionalização do SUS foi regulamentada pelas leis 8080/90 (Lei Orgânica de Saúde) e 8142/90, que definem as obrigações dos níveis de governo com a saúde; regulamentam o financiamento e a participação popular; definem responsabilidades nas áreas de vigilância sanitária, saúde do trabalhador e epidemiológica. É obrigação dos municípios e estados disponibilizar e distribuir, de forma gratuita os medicamentos para a população; dificultando o gerenciamento dos custos com a saúde.

A importância dos serviços de saúde é evidente, pois estes, constituem um dos principais fatores para a melhoria da qualidade de vida da população. Devido a este fato, o setor público tem realizado grandes esforços para a consolidação do Sistema Único de Saúde – SUS, por meio da criação e implementação de políticas públicas voltadas para o setor da saúde. Atualmente, os recursos financeiros absorvidos pelos serviços de saúde e com grande parcela da população excluída de algum tipo de atenção, são motivo de grande preocupação para os gestores do SUS.

No Brasil, as infecções causadas pelo vírus do herpes simples (*Herpes simplex virus* - HSV), podem ser consideradas um problema de saúde coletiva, isto

se deve ao fato do herpes labial ser uma patologia muito comum. Epidemiologicamente, a exposição precoce ao (HSV), está associada à condição de higiene deficiente e a baixa condição socioeconômica. Segundo (NEVILLE, 2004) nos países em desenvolvimento, mais de 50% da população são expostos aos cinco anos de idade, 95% aos 15 anos e praticamente toda a população aos 30 anos. Nos países desenvolvidos, esta exposição não atinge 20% da população aos cinco anos de idade e é de apenas 50 a 60% entre os adultos.

O vírus do herpes simples (HSV), conhecido oficialmente como Herpesviridae, é um vírus DNA, do tipo que causa uma doença infecciosa aguda. Existem dois tipos de vírus (HSV), o tipo 1 (HSV-1), que afeta a face, a boca, os lábios e a pele dos membros superiores, e o tipo 2 (HSV-2), geralmente encontrado nos órgãos genitais e na pele dos membros inferiores. Estruturalmente, os dois tipos são semelhantes, porém diferem imunologicamente. (NEVILLE, 2004).

A maioria dos adultos saudáveis possui anticorpos contra o vírus, mesmo assim, estes indivíduos freqüentemente desenvolvem lesões herpéticas. A infecção é chamada de primária nos indivíduos que não têm anticorpos e de recorrente naqueles que têm anticorpos (ROBBINS *et al*/ 1986).

Freqüentemente, as infecções primárias ocorrem pelo contato com saliva contaminada ou lesões periorais ativas, e constituem um problema global na população, pois sua prevalência é bastante grande e sua incidência tem aumentado em praticamente todos os países do mundo, inclusive no Brasil.

Os sintomas do herpes labial interferem freqüentemente nas atividades cotidianas dos pacientes, resultando em uma angústia psicológica significativa, pois não há disponibilidade de cura; a lesão tem duração média de 7 a 10 dias em pacientes imunocompetentes e a terapêutica mais utilizada pela população são as drogas antivirais como o aciclovir, penciclovir, ganciclovir e outros.

Com o objetivo de diminuir o tempo para cicatrização das lesões de herpes labial, várias alternativas terapêuticas têm sido utilizadas no tratamento destas infecções, tais como a laserterapia e a crioterapia, porém estas terapias não são acessíveis a grande parte da população, pois necessitam de profissionais qualificados para aplicação destes recursos e apresentam um alto custo, não representando uma alternativa capaz de substituir o uso dos medicamentos antivirais.

O investimento e o crescimento das pesquisas realizadas com plantas medicinais, para desenvolver medicamentos a partir destas substâncias, podem apontar um caminho na busca de alternativas eficazes e viáveis para tratamento de várias doenças epidemiologicamente relevantes na população.

Conhecida como a medicina dos contrários, a alopatia é, na verdade, um conjunto de diferentes práticas que utiliza, sobretudo a enantiopatia, isto é, um remédio que se opõe à doença a qual combate. A fitoterapia é uma corrente terapêutica que utiliza extratos de vegetais no tratamento das doenças, considerando a doença e sua etiologia, o que não difere muito da alopatia (utilização de medicamentos sintéticos). Sua utilização é justificada pelo seu caráter natural e de menor incidência de efeitos colaterais. (GONÇALVES, 2001).

O princípio da semelhança, já havia sido considerado por Hipócrates em 450 a.C., porém, a homeopatia só foi estabelecida a partir dos estudos de Hahnemann em 1796. Esta teoria é baseada na idéia de que toda doença é resultado de um desequilíbrio da energia vital e entre seus princípios fundamentais estão a lei da semelhança, onde semelhante cura semelhante, a experimentação no homem são, o medicamento único e a utilização de dose mínima. A homeopatia utiliza medicamentos dinamizados, que são manipulados de forma específica, preparados a partir de substâncias naturais extraídas dos reinos animal, vegetal e mineral. As sucessivas diluições dos medicamentos, constituem as dinamizações. (HAHNEMANN, 1995).

2- REVISÃO DA LITERATURA

Casearia sylvestris

A *Casearia sylvestris* (Cs) pertence à família *Flacourtiaceae* e é popularmente conhecida como "Guaçatonga", "herva de brugre", "pau de lagarto", "erva de pontada" ou "chá de brugre". É muito difundida na medicina popular, devido às suas propriedades anti-sépticas, antivirais, antiúlcera e cicatrizantes. A Cs está oficializada na Farmacopéia Brasileira de 1929 (SATO, 1998). Provém de árvores com 4 a 6 metros de altura e é uma planta perene e pioneira, sendo que seus frutos são consumidos por pássaros. Floresce nos meses de junho a agosto (MARQUETE, 2001). A Figura 1 mostra a fotografia da árvore e das folhas da Cs.



Figura 1. (A) - Fotografia da árvore e (B) folhas da Cs.

Fonte: LORENZI, 2004.

A utilização da Cs sobre lesões herpéticas, bem como suas características micro e macroscópicas, foram descritas previamente. O extrato fluido de suas folhas foi utilizado para aplicação tópica em lesões de estomatite herpética manifestada em crianças e adolescentes e foram observados resultados satisfatórios de sua utilização (CAMARGO *et al*, 1993). Entretanto, este estudo não foi feito de maneira aleatória, cruzada ou cega e não utilizou nenhum medicamento alopático como controle.

O extrato alcoólico diluído e tamponado de Cs provocou uma redução significativa da fase aguda do processo inflamatório seguida de intensificação e prolongamento dos eventos típicos da fase regenerativa em tecido subcutâneo de camundongos (CAMARGO *et al*, 1996). O extrato bruto aquoso também inibiu as fosfolipases A2, as miotoxinas, as proteases e as hemorraginas presentes em venenos de serpentes (RASLAN *et al*, 2002).

Quando administrado oralmente em ratos, o extrato alcoólico das folhas de Cs provocou a inibição da secreção gástrica. Assim, o extrato poderia ser usado na prevenção nas lesões de úlcera, pois se mostrou mais efetivo que o misoprostol na supressão de lesões gástricas leves, equivalente em lesões gástricas moderadas e menor efeito em lesões gástricas graves (BASILE *et al*, 1990).

Os experimentos toxicológicos indicaram um valor oral da DL₅₀ (dose letal para 50% dos animais) maior do que 1840mg/Kg, sendo esta 32 vezes maior do que a dose efetiva DE₅₀ (dose eficaz em 50% dos indivíduos, para um determinado efeito) que foi 57,5mg/Kg (BASILE *et al*, 1990). A dose letal média DL₅₀ do extrato aquoso a quente foi de 1,792g de resíduo, por quilo de peso, para camundongos albinos (SILVA *et al*, 1986).

HERPES SIMPLES

Um estudo com a população de vários países determinou, que a incidência da infecção primária de HSV-1 e HSV-2, ocorre mais em mulheres que em homens, sendo de 97% no sexo feminino e 71% no sexo masculino para o HSV-1 e de 95% e 29% para o HSV-2 respectivamente. Nos países em desenvolvimento, a taxa de contaminação pelo HSV e de recorrência são significativamente maiores (WOOLLEY; KUDESIA ,1990).

A incidência da infecção pelo HSV na população da Grécia foi de 90,4%, devido a este fato, um estudo selecionou na linha de células BA4, extratos das glicoproteínas gD, gG e alfa 4, as maiores reguladoras da proteína do HSV, para detectar a presença ou não de anticorpos do HSV, no sangue dos doadores, tentando desta forma diminuir o contágio da população (SIVROPOILOU *et al* ,1994).

Foi demonstrado que as conseqüências epidemiológicas do aumento na prevalência dos vírus HSV-1 e HSV-2 ainda não estão bem avaliadas e que o amplo uso do aciclovir e seus derivados no tratamento profilático do vírus HSV, e o surgimento do HSV resistente ao aciclovir, pode ter modificado a evolução do prognóstico das infecções (AYMARD, 2002).

A infecção do herpes simples é um problema mundial comum. Nos EUA essa infecção atinge 60 milhões de pessoas (CHIANG *et al* ,2002). Um grande número de fatores tem modificado epidemiologicamente as infecções do HSV-1 e HSV-2. Nos países em desenvolvimento a infecção é adquirida na infância, e a contaminação em adolescentes e adultos continua a aumentar em toda a população mundial. As mulheres são mais infectadas que os homens e uma vacina para tratamento do HSV tem sido testada nos últimos anos em algumas regiões da África central onde as infecções do HSV-1 e HSV-2 são fortemente prevalentes, até

que a vacina seja avaliada, a prevenção destas infecções depende da abstenção de todo o contato oral e genital durante o período da lesão ativa (MALKIN, 2002).

Nos estudos realizados por (MALKIN et al, 2002), a grande prevalência da contaminação pelo HSV na população da França, foi confirmada. Os resultados demonstraram que 67% da amostra estudada é contaminada pelo HSV-1, e que 17,2% é contaminada pelo HSV-2. Esses números foram, significativamente, maior nas mulheres do que nos homens. Este estudo demonstrou ainda que não houve diferenças significantes na distribuição das idades dos voluntários, porém a frequência da infecção nas mulheres aumenta, significativamente, com a idade. A média de idade encontrada para as mulheres foi de 35 anos e para os homens de 45 anos. Outras variáveis analisadas foram o grau de instrução e o estado civil da amostra, sendo observado que a prevalência encontrada foi significativamente maior tanto na população com menor grau de instrução como nos casados.

Apesar de seu caráter autolimitante, a infecção tem sua terapêutica baseada na utilização das drogas antivirais (aciclovir, penciclovir, e outros), porém é constante a busca de alternativas terapêuticas eficazes para tratamento destas lesões, uma vez que apesar de serem capazes de diminuir a dor e o tempo de cicatrização, quando utilizados durante o período prodrômico, os antivirais atuais ainda não apresentam resultados totalmente satisfatórios. Com o surgimento do (HSV) resistente ao aciclovir, a utilização sistêmica destas drogas não têm sido recomendada para uso de recorrência de herpes labial em pacientes imunocompetentes, e frequentemente a terapêutica mais adequada tem sido a utilização de antivirais de uso tópico (NEVILLE, 2004).

Os mecanismos de reativação da infecção são bem conhecidos e têm conduzido ao desenvolvimento de novas drogas antivirais tópicas, as quais se mostraram clinicamente efetivas na redução da frequência e duração da infecção, dentre elas podem ser destacadas o penciclovir e o brivudin que representam as formas de tratamento mais recentes (SCIUBBA, 2002).

Um estudo comparativo realizado com o creme tópico de penciclovir a 1%, e o creme tópico de aciclovir a 3%, demonstrou que o penciclovir é mais conveniente e efetivo que o creme tópico de aciclovir a 3%, quando utilizado no início da manifestação e em pacientes com lesão primária de herpes labial, entretanto nos pacientes com lesão de herpes labial recorrente às diferenças entre os dois tratamentos não foram significantes (LIN *et al*, 2002).

O sítio mais comum para a infecção do herpes labial é a borda do vermelhão e a pele adjacente dos lábios. Os sinais e sintomas prodrômicos de dor, ardência, prurido, “pontadas”, calor localizado ou eritema no epitélio afetado, se iniciam de seis a vinte e quatro horas antes do desenvolvimento da lesão. As características clínicas da lesão são as múltiplas, pequenas e eritematosas pápulas que formam vesículas preenchidas por líquido. Estas vesículas se rompem e formam-se crostas em dois dias e a cicatrização ocorre normalmente entre sete e dez dias (SHIN, 2003).

A recorrência da infecção pelo vírus é um problema global e comum, mesmo em indivíduos com o sistema imunológico íntegro. Pesquisas têm sido desenvolvidas para encontrar melhores e mais efetivas formas de tratamento para as lesões recorrentes de herpes labial (ROBBINS *et al*, 1986)

Os fármacos antivirais têm sido utilizados, na tentativa de diminuir a dificuldade de tratamento destas lesões, através de diferentes métodos de aplicação (intravenoso, oral e tópico). O grau de recorrência e o motivo que desencadeia a lesão influenciam diretamente a preferência pela terapia adotada e a forma de aplicação da mesma. Além disso, a maioria dos médicos e pacientes prefere utilizar a terapia antiviral com acompanhamento. Procedimentos dentais, especialmente cirúrgicos, ou procedimentos dermatológicos de descamação da pele facial são conhecidos como gatilhos para a lesão. (RABORN & GRACE, 2003).

A infecção oral causada pelo vírus representa uma das condições mais comuns na prática odontológica, sendo considerado como uma doença infecciosa

onde não há cura. A utilização das drogas antivirais que podem reduzir a morbidez e o potencial de mortalidade do vírus herpes simples, principalmente para pacientes comprometidos imunologicamente constitui na terapêutica mais utilizada, porém para pacientes imunocompetentes o valor da terapia antiviral permanece controverso, uma vez que estas drogas não demonstram grande eficácia e a infecção tem caráter autolimitante (HUBER, 2003). Desta forma, a infecção recorrente do herpes simples labial e facial é um problema comum e gera angústia psicológica significativa nos pacientes, induzindo freqüentemente os pacientes à procura de diagnósticos terapêuticos.

Em meados dos anos 50, foi desenvolvido o idoxuridine, primeiro antivírus de uso tópico para tratamento do herpes. O aciclovir, um medicamento potente, específico e bem tolerado, foi o marco no desenvolvimento de drogas antivírus. Nos últimos 20 anos, vários compostos antivirais (aciclovir, famciclovir, valaciclovir) têm sido introduzidos ao tratamento associados à dor, os quais podem reduzir o tempo de cicatrização dependendo do tamanho da lesão. Nos anos 90, o penciclovir, muito indicado para as infecções de herpes labial, além de outras pró-drogas, foram lançados com estreita semelhança ao aciclovir (KLEYMANN, 2003).

Nas últimas décadas, a prevalência de alguns aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus tem mudado. Testes virológicos e sorológicos foram realizados para avaliar a freqüência das infecções e demonstraram que na maioria dos países, exceto no Japão, houve um aumento destas infecções, principalmente àquelas causadas pelo vírus HSV-2 (CHIANG *et al* ,2002).

Em amostras colhidas de populações no Brasil, Estônia, Índia, Marrocos e Sri Lanka, a prevalência de HSV-1 aumenta significativamente com a idade, em ambos os sexos, em todos os países. O Brasil apresentou a taxa de infecção mais alta, sendo seguido pelo Sri Lanka. Em todos os países, nos adultos do sexo feminino, a taxa de infecção foi significativamente maior do que em adultos do sexo masculino (COWAN *et al* ,2003).

Um estudo realizado sobre o uso tópico de penciclovir aplicado repetidas vezes, durante quatro dias na lesão recorrente do vírus demonstrou que as variantes antivirais resistentes, as quais são comuns em lesões periféricas, não se acumulam no gânglio sensorial de pacientes imunocompetentes (SHIN *et al*, 2003).

Esforço considerável tem sido despendido nas pesquisas rumo à próxima geração de tratamentos anti-herpes, porém as vacinas, interferons, proteínas terapêuticas, anticorpos e imunomoduladores têm mostrado pouca eficácia e segurança para substituir a terapia tradicional com os antivirais (KLEYMANN, 2003), além de seu custo elevado.

O vírus do herpes simples (*Herpes simplex virus* - HSV), conhecido oficialmente como Herpesviridae, é um vírus DNA, uma doença infecciosa aguda. Existem dois tipos de vírus (HSV), o tipo 1 (HSV-1), que afeta a face, a boca, os lábios e a pele dos membros superiores, e o tipo 2 (HSV-2), geralmente encontrado nos órgãos genitais e na pele dos membros inferiores. Estruturalmente, os dois tipos são semelhantes, porém diferem imunologicamente e epidemiologicamente (NEVILLE, 2004).

Nas infecções primárias pelo (HSV-1), o vírus se desenvolve através dos nervos sensitivos, sendo transportado para os gânglios sensitivos, com menor frequência para os gânglios autonômicos, colonizando o gânglio trigêmio, e permanecendo no local em estado de latência, utilizando os axônios dos neurônios sensitivos para atingir a mucosa ou a pele periférica. Mais de 90% dos casos de gengivoestomatite herpética aguda em crianças são consequência da infecção primária sintomática pelo HSV-1, sendo que estas ocorrem normalmente na idade de seis meses a cinco anos, e a maior prevalência acontece entre os dois e três anos. O início da infecção é repentino, e normalmente acompanhado por linfadenopatia cervical anterior, náusea, anorexia, irritabilidade e lesões orais dolorosas. Nos adultos, a infecção primária sintomática, normalmente se manifesta

como faringotonsilites, os sintomas iniciais são dor na garganta, febre, mal-estar e cefaléia. A infecção se desenvolve nas tonsilas, vesículas pequenas que rapidamente se rompem, formando várias ulcerações rasas, normalmente as úlceras são recobertas por exudato inflamatório amarelo-acinzentado(NEVILLE, 2004).

As infecções secundárias ou recorrentes podem ocorrer no mesmo local da inoculação primária como em áreas adjacentes ao epitélio suprido pelo gânglio envolvido, acontecem com a reativação do vírus, e afetam o epitélio pelo gânglio sensitivo. A transmissão pode ocorrer facilmente durante os períodos de infecção assintomática ou da lesão ativa (NEVILLE , 2004).

Em sua revisão dos componentes anti-herpesvirus (CLERCQ, 2004), destaca as drogas mais indicadas e com melhores resultados para as infecções de herpes labial, foram o aciclovir, que atua na polimerase do DNA viral localizado nas terminações nervosas, após a fosforilação intracelular o aciclovir trifosfato é incorporado juntamente com o aciclovir monofosfato à cadeia de DNA viral, com a primeira fosforilação caminham para a catalização do código viral thymidine kinase (TK). Sua administração indicada é a aplicação tópica de creme de aciclovir a 5%; o penciclovir, tem sua atuação basicamente igual a do aciclovir, porém atualmente é a droga mais específica e de maior eficácia para as lesões de herpes labial, sendo utilizada na forma de pomada, com aplicação tópica de penciclovir a 1% e o brivudin (BVDU) que atua de forma semelhante ao aciclovir e penciclovir, porém após a fosforilação o BVDU 5´ trifosfato atua como substrato alternativo e é incorporado dentro do DNA viral, reduzindo a integridade e funcionamento do mesmo. A primeira e segunda fosforilação catalizam o código viral thymidine kinase (TK), e sua indicação de uso é aplicação tópica do creme a 5%.

Segundo (NEVILLE, 2004), o herpes labial recorrente tem sido tratado de várias formas, porém nenhuma delas satisfatórias. O aciclovir, o valaciclovir e o fanciclovir, demonstram eficácia semelhante contra o HSV, porém os dois últimos

estão indisponíveis na forma tópica. O uso de antivirais sistêmicos é contra indicado nos casos de recorrência do herpes labial em pacientes imuno-competentes e sem comprometimento grave. O surgimento do HSV resistente ao aciclovir é outro fator importante a ser considerado, transformando a utilização tópica como melhor opção terapêutica para pacientes imunocompetentes. O creme de aciclovir apresenta benefício limitado para as infecções de herpes labial em pacientes imuno-competentes, pois acredita-se que sua base de polietileno glicol impede a absorção adequada do produto. O creme de penciclovir, tem uma base que permite maior absorção e seu uso tem demonstrado resultados estatisticamente significativos, porém clinicamente a redução do tempo de cicatrização e da dor quando comparados ao aciclovir são mínimas, menos de 1 dia de diminuição do quadro clínico. Normalmente, iniciando a utilização do aciclovir e do penciclovir durante o período prodromico a cicatrização da lesão de herpes labial acontece de cinco a sete dias. Alguns pacientes com envolvimento mais grave da lesão, obtiveram uma resposta excelente com o uso do penciclovir tópico. Estudos comprovam que melhores resultados desta terapêutica seriam possíveis nos pacientes que associam a recorrência a um gatilho conhecido, e que iniciassem a administração destes antivirais de forma profilática, antes do início dos primeiros sintomas, ou no início da lesão. Tem sido relatado em um pequeno número de avaliações que uma formulação tópica de n-docosanol a 10% disponível no mercado, reduz em três dias o tempo médio de cicatrização; outra formulação de “cloreto de amônio quantanário, dimetil carbonal e outros produtos químicos”, indicada por dermatologistas e dentistas para tratamento de herpes labial, não deve ter seu uso recomendado, até que sejam cientificamente testadas e tenham sua eficácia comprovada.

Um dos grandes sucessos da medicina viral foi o desenvolvimento de componentes anti-herpéticos efetivos. O aciclovir age inibindo diretamente a polimerase do DNA viral. Outros componentes antivirais efetivos como o

valaciclovir, penciclovir e famciclovir têm características peculiares de espectro antiviral quase imperceptíveis, atuando de maneira semelhante ao aciclovir, todos os componentes antivirais, quando utilizados, apresentam redução do tempo de reativação do vírus, porém nenhum destes são capazes de erradicar o vírus latente. (KEITH, 2005).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou no dia 14 de abril de 2005 a utilização e comercialização de um novo tratamento contra o herpes labial, é um gel fitoterápico produzido a partir da planta *Uncaria Tomentosa*, que tem propriedades antiinflamatória, analgésica e imunestimulante, popularmente conhecida como (unha-de-gato). O produto foi desenvolvido em parceria da Universidade Federal Fluminense do Rio de Janeiro com o laboratório de produtos fitoterápicos Herbarium e deve ser comercializado a partir de julho e o preço de cada bisnaga será de R\$21,50. De acordo com alguns dermatologistas a ação antiviral do gel ainda não foi comprovada, mas o que a ANVISA preconiza em relação ao gel é bom. (<http://www.medcenter.com.br> 12/06/2005, 19:45 hrs).

POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE

As Normas Operacionais Básicas (NOB) publicadas, sob a forma de portaria pelo Ministério da Saúde são instrumentos de grande importância na operacionalização e consolidação do Sistema Único de Saúde. A Política Nacional de Medicamentos constitui uma importante portaria para regulamentação da difícil questão dos medicamentos no Brasil, portanto é um dos elementos essenciais da Política Nacional de Saúde que tem como base os princípios do SUS. Seus objetivos visam garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e acesso da população aos medicamentos,

considerados essenciais para a população. As principais diretrizes da política de medicamentos são o estabelecimento da relação de medicamentos essenciais (RENAME), a reorientação da assistência farmacêutica, o estímulo à produção de medicamentos e a sua regulamentação sanitária (Política Nacional de Saúde 1998).

A relação de medicamentos essenciais (RENAME) é composta dos medicamentos básicos e indispensáveis para atender a demanda da maioria da população e foi desenvolvida de acordo com o perfil epidemiológico da população brasileira.

O aciclovir é um dos medicamentos integrantes da relação de medicamentos essenciais (RENAME), sendo, desta forma, um medicamento de fornecimento obrigatório pelas farmácias de assistência da rede pública. Isto se deve ao fato de que, todo produto constante da (RENAME), deve permanecer sempre disponível e acessível para a população. (Lei Orgânica de Saúde 1990).

Quanto ao estímulo à produção de medicamentos, a Política Nacional de Medicamentos (1998) determina que deve ser incentivado em parceria com Universidades e Laboratórios o desenvolvimento de novos fármacos, principalmente os que integram a (RENAME), por meio de apoio as pesquisas que aproveitem o potencial terapêutico da fauna e flora nacionais certificando suas propriedades medicamentosas e estimulando o uso da Fitoterapia e da Homeopatia na assistência farmacêutica pública, garantindo assim o fornecimento regular ao mercado interno (Política Nacional de Medicamentos, 1988).

Outra política pública, adotada pelo Ministério da Saúde, foi a elaboração do programa Farmácia Popular, que está sendo implementado em algumas regiões do país. Este programa visa fornecer os medicamentos essenciais, pelo preço de custo para a população, viabilizando dessa forma que estes possam ser adquiridos por grande parte da população, sem condições financeiras para realizar os tratamentos terapêuticos necessários (<http://www.ministeriodasaude.gov.br> 12/06/2005, 20:03 hrs).

3- PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi comparar a efetividade da *Casearia sylvestris* nas formas fitoterápica a 10% e homeopática na 3DH com o penciclovir a 1% sobre lesões herpéticas labiais.

4- MATERIAL E MÉTODO

SELEÇÃO DE AMOSTRA:

Este experimento teve seu início após ter sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais – FOUFG(ANEXO 1)

A pesquisa foi composta por 121 indivíduos, de ambos os gêneros, com bom estado de saúde, com idade variando de 18 a 60 anos, residentes na região metropolitana de Belo Horizonte, os quais apresentavam lesão herpética labial em estágio inicial e que após esclarecimento, demonstraram total concordância na participação deste estudo, na condição de voluntários. Após leitura e anuência por escrito do voluntário ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 2) foi preenchido um formulário próprio contendo os dados pessoais, uma avaliação clínica da lesão e suas características e dados de acompanhamento e controle da mesma (ANEXO 3).

A amostra inicial foi constituída aleatoriamente por 121 voluntários que apresentavam a lesão herpética labial, divididos em 3 grupos, compostos de 42, 40 e 39 voluntários, respectivamente pertencentes aos grupos que utilizaram os medicamentos codificados como lua (medicamento homeopático 3 DH), estrela (Penciclovir a 1%) e sol (medicamento fitoterápico). Desta amostra, 28 voluntários foram excluídos do estudo por não seguirem corretamente a posologia definida na metodologia do experimento. Assim, foi totalizado 93 voluntários, divididos aleatoriamente nos 3 grupos experimentais. Após a anamnese e o exame clínico, foram realizadas as prescrições dos medicamentos, bem como a documentação fotográfica das lesões.

Alguns voluntários relataram uso de antibióticos, analgésicos, anti-hipertensivos e drogas para tireoidismo, mas participaram normalmente da pesquisa, uma vez que na literatura não existem relatos de danos ou riscos que contra indiquem o uso dos medicamentos avaliados neste estudo, e que as drogas citadas acima não alteram o desenvolvimento e o ciclo das lesões estudadas. Foram excluídos da amostra, gestantes, crianças, idosos e os voluntários que estavam utilizando qualquer medicamento tópico e/ou sistêmico para tratamento específico de lesões herpéticas, bem como os que possuíam comprometimento do sistema renal, hepático, neurológico e imunológico (imunodeprimidos/imunosuprimidos), e /ou doenças crônicas que interferem no desenvolvimento e ciclo das lesões estudadas, como por exemplo: pacientes com diabetes, transplantados e HIV positivo.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA LESÃO:

A lesão foi diagnosticada com base no histórico dos voluntários e nos sinais, sintomas prodrômicos de dor, ardência, prurido, sensação de “pontadas”, calor localizado ou eritema no epitélio afetado, que se iniciam de seis a vinte e quatro horas antes do desenvolvimento da lesão. As características clínicas da lesão foram classificadas em: múltiplas, pequenas e eritematosas pápulas que formam vesículas preenchidas por líquido. Estas vesículas se rompem e formam-se crostas.

Os dados relativos à lesão, a data de início, o estágio em que esta se encontrava na data da consulta, o tamanho, as características clínicas da mesma, o grau de dor e/ou desconforto causados pela lesão medidos por meio de uma escala visual numérica (EVN), onde os voluntários apontavam em uma escala numerada de 0 a 10, sendo o 0 a ausência de dor e/ou desconforto e 10 a elevada

experiência de dor e/ou desconforto, e o peso inicial das bisnagas, foram anotados no formulário do voluntário no dia da consulta inicial. Neste mesmo dia foram realizadas fotografias das lesões.

PRESCRIÇÃO DOS MEDICAMENTOS:

O estudo foi duplo-cego e a distribuição dos medicamentos foi realizada de forma aleatória. O voluntário retirava por meio de sorteio a codificação correspondente ao medicamento que iria utilizar, os medicamentos foram codificados com os símbolos estrela (penciclovir), lua (homeopático – 3 DH) e sol (fitoterápico). Os medicamentos utilizados, neste estudo, foram o penciclovir a 1% (Penvirlabia[®]), a *Casearia sylvestris* (Cs) dinamizada em 3DH e a *Casearia sylvestris* (Cs) a 10%, sob a forma de creme (uso tópico). As prescrições foram previamente impressas e coube aos pesquisadores orientar os voluntários a respeito da quantidade e forma de aplicação dos cremes, que foi realizada por meio de mini espátulas plásticas fornecidas pelos mesmos.

A posologia, para os três medicamentos utilizados neste estudo, foi de aplicar os cremes sobre a lesão de 2 em 2 horas durante 4 dias. Esta posologia foi padronizada de acordo com as recomendações do fabricante do penciclovir a 1% (Penvirlabia[®]), com a finalidade de garantir a manutenção de suas propriedades e resultados.

No quarto dia do tratamento, foi realizada uma consulta de retorno para controle, a lesão foi novamente medida, as características clínicas observadas, as impressões dos voluntários sobre os medicamentos anotadas, as bisnagas novamente pesadas para saber a quantidade de creme que foi utilizada, e novas fotografias realizadas. As documentações fotográficas foram efetuadas no primeiro

e quarto dia do tratamento. Os voluntários foram acompanhados até a cicatrização completa da lesão.

PREPARAÇÃO DOS CREMES:

Foram preparados 3 formulações de cremes para este estudo: à base de penciclovir a 1%, à base do extrato de *Casearia sylvestris* (Cs) dinamizado em 3DH e à base do extrato de *Casearia sylvestris* (Cs) a 10%. Os mesmos foram acondicionados em bisnagas de alumínio (capacidade 5g). Os cremes foram preparados e codificados em farmácia de manipulação (Biogalena farmácia de manipulação Ltda), sendo que somente a farmacêutica responsável pela formulação teve conhecimento das codificações até o término deste estudo.

O penciclovir creme 1% apresenta-se disponível no mercado, o mesmo foi apenas envasado em bisnaga de alumínio de capacidade de 5 g com a codificação do estudo (estrela).

Os cremes à base de *Casearia sylvestris* foram preparados, utilizando o creme chembase HC - 20, cera autoemulsionante, na concentração de 28%, sistema conservante: metilparabeno a 0,20% e propilparabeno a 0,15%, sequestrante: edetato de sódio à 0,20% e água deionizada como veículo total. O creme fitoterápico foi preparado pela incorporação da *Casearia sylvestris* TM, na proporção de 10 (v/p) ao creme chembase HC – 20. Já o creme homeopático, foi preparado pela incorporação da *Casearia sylvestris* 3 DH, na proporção de 10% (v/p) ao creme chembase HC - 20, de acordo com as técnicas de preparo descritas na Farmacopéia e/ou Manual de Normas Técnicas. Estes cremes também foram envasados em bisnagas de alumínio de capacidade de 5 g com posterior codificação, sendo o sol para o creme fitoterápico e a lua para o creme homeopático (Figura 2). O creme homeopático difere do fitoterápico por ser bastante diluído (dinamizado), ou seja, a concentração do princípio ativo

encontrada no creme homeopático é significativamente menor que a encontrada no creme fitoterápico.

Quanto aos recipientes, todos os cremes foram acondicionados em bisnagas de alumínio revestidas interiormente com um verniz cozido, para isolar bem o metal do conteúdo, evitando interação com o medicamento e também para diminuir os riscos de contaminação entre duas aplicações.



Figura 2: Apresentação final dos cremes preparados e codificados. Os símbolos na face externa de cada bisnaga denota a aleatorização do estudo.

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS:

A avaliação da eficácia dos medicamentos foi realizada por meio do controle clínico, e fotográfico da lesão durante o tratamento, onde foram observados a regressão da doença, o aspecto, tamanho e cicatrização da lesão e dos sinais e sintomas a ela associados durante quatro dias. A avaliação foi complementada com as respostas das questões contidas em formulário próprio. (ANEXO 3).

Foi avaliado ainda nesta fase, por meio de uma escala visual numérica (EVN), o grau de alívio e/ou conforto que o medicamento proporcionou ao voluntário. Os voluntários apontavam em uma escala numerada de 0 a 10, o

número que melhor refletia o alívio proporcionado pelo creme utilizado por ele durante o estudo, sendo o 0 a ausência de alívio e o 10 o completo alívio da dor e/ou desconforto associados à lesão. Os voluntários foram orientados para notificar qualquer tipo de desconforto durante todas as fases do tratamento realizado neste estudo.

FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS:

Os dados obtidos foram submetidos aos testes estatísticos, ANOVA, dois fatores, e de Kruskal-Wallis, sendo que foram considerados apenas os dados que apresentaram valores de $p < 0,05$.

5- RESULTADOS

Caracterização da amostra

Com base na figura 3 pode-se observar o gênero dos voluntários envolvidos no estudo de acordo com a faixa etária. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as distribuições das faixas etárias, considerando cada medicamento utilizado ($p=0.99$), porém houve predominância de mulheres ($p=0.0007$).



Figura 3. Distribuição da população em estudo de acordo com o gênero, tratamento utilizado e faixa etária.

Tabela 1. Distribuição dos dados de acordo com a etnia e o tratamento utilizado.

	ETNIA		
	leucoderma	melanoderma	mesoderma
Casearia - fito	21	1	9
Penciclovir	24	2	5
Casearia - DH	22	0	9

A análise estatística (ANOVA dois fatores) mostrou que houve predominância dos leucodermas ($p=0.002$) sobre melano ou mesodermas, as quais não diferiram entre si. A distribuição das etnias considerando cada medicamento também não produziu diferenças significantes ($p=0.99$).

A Figura 4 mostra a situação dos voluntários com relação ao grau de instrução, estado civil, situação trabalhista e os tratamentos utilizados. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos, considerando cada parâmetro ($p>0.05$). Entretanto, houve predominância na população estudada de voluntários com 2º grau completo ($p=0.009$) e de empregados ($p=0.002$). Não houve diferenças entre os estados civis ($p=0.17$).



Figura 4. Relação entre grau de instrução, estado civil, situação trabalhista e os tratamentos utilizados.

Tabela 2. Distribuição dos indivíduos de acordo com a utilização de tabaco, segundo o tratamento utilizado.

	fumante	não fumante
Casearia - fito	7	24
Penciclovir	7	24
Casearia - DH	6	25

Não houve diferenças ($p=0.5$) entre o número de fumantes entre os tratamentos, entretanto, houve predominância de não fumantes na amostra ($p=0.008$).

A maioria dos voluntários iniciou a utilização do tratamento até o 2º dia do aparecimento da lesão, como mostra a Figura 5.

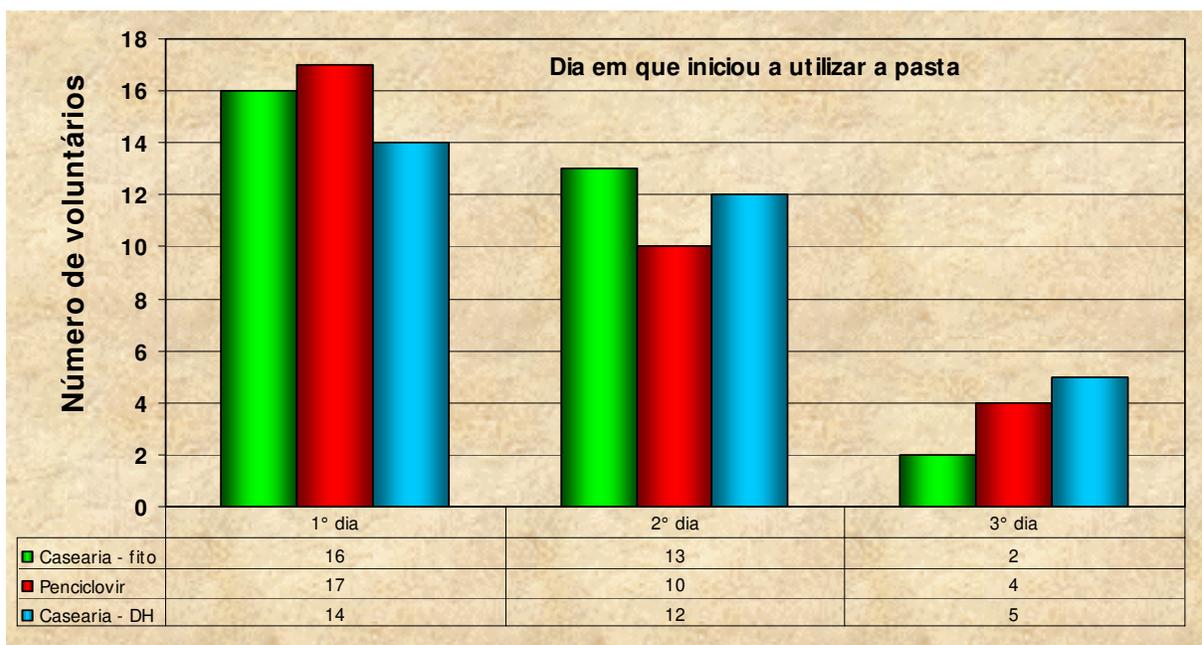


Figura 5. Período em que os voluntários iniciaram a utilização de cada tratamento.

Tabela 3. Opções de tratamentos para a lesão herpética anteriores ao presente estudo.

	Tratamento anterior			
	aciclovir	outros medicamentos	outras substâncias	nada
Casearia – fito	15	2	7	7
Penciclovir	13	3	8	7
Casearia – DH	14	2	9	6

A distribuição observada na Tabela 3 mostra que a maioria ($p < 0.05$) dos voluntários utilizava aciclovir antes do presente estudo, embora não tenham sido encontradas diferenças entre os grupos com relação a cada tratamento anterior ($p = 0.87$).

Tabela 4. Opinião sobre a influência do estado emocional para o aparecimento da lesão herpética.

Estado emocional influencia?	Casearia - fito	Penciclovir	Casearia - DH
SIM	23	24	24
NÃO	2	3	3
NÃO SEI	6	4	4

A maioria dos voluntários afirmou que o estado emocional tem influência no aparecimento da lesão herpética.

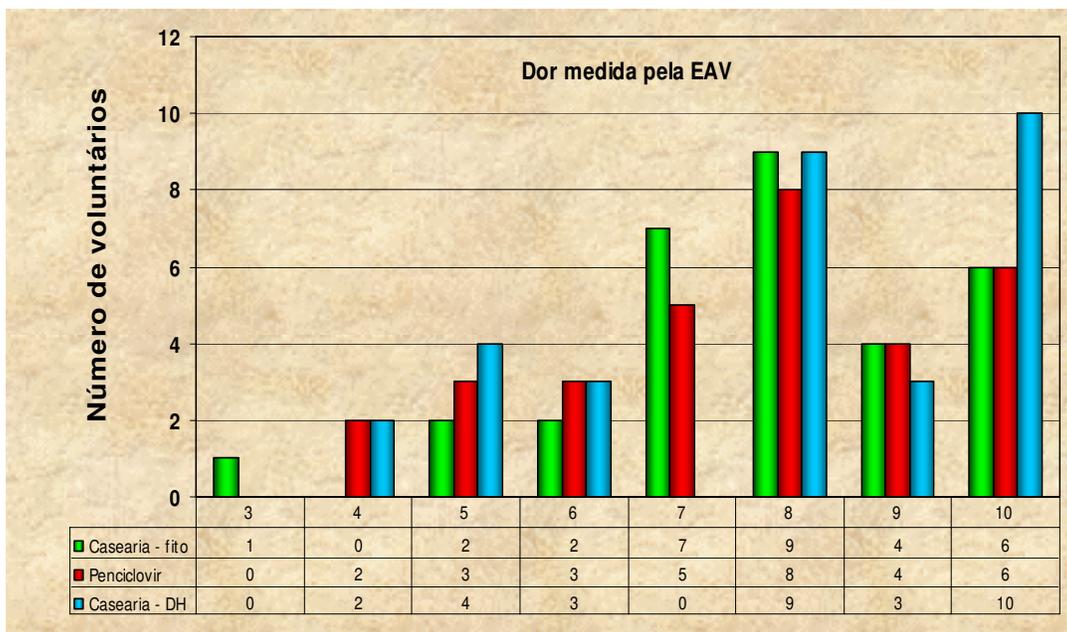


Figura 6. Grau de dor exibido pelos voluntários de acordo com o tratamento utilizado.

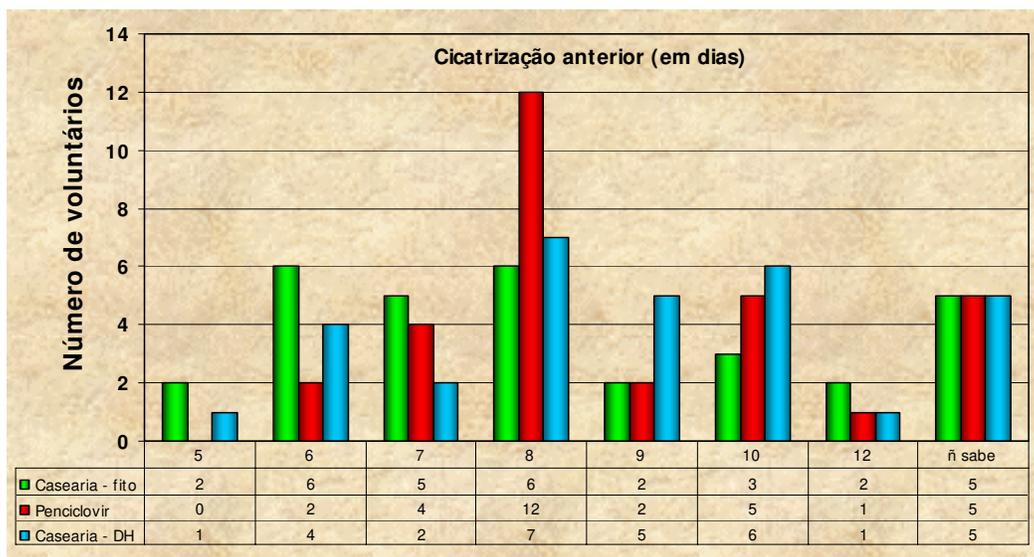


Figura 7. Período necessário para a cicatrização apontada pelos voluntários antes do presente estudo, de acordo com o tratamento utilizado.

As figuras 6 e 7 mostram, respectivamente, o grau de dor e o tempo em dias para a cicatrização usual das lesões anteriores, apontados pelos voluntários.

Não houve diferenças nem entre os graus de dor ($p=0.68$), nem entre a quantidade de dias necessários para a cicatrização usual ($p=0.22$).



Figura 8. Nível de alívio, de acordo com a “Escala de Alívio”, induzido pelos tratamentos utilizados.

A figura 8 mostra que não houve diferenças estatisticamente significantes ($p=0.83$) com relação ao alívio da dor promovido pelas três substâncias em estudo, e que as mesmas foram capazes de promover um alívio considerável para os voluntários.

As principais intercorrências são listadas na Tabela 5.

Tabela 5. Intercorrências verificadas pelo uso de cada tratamento.

	Casearia - DH	Casearia - fito	Penciclovir
ardência	2	3	0
gosto ruim	0	1	0

Nas figuras de 9 a 21 pode-se observar o processo de cicatrização das lesões herpéticas labiais em 3 voluntários utilizando os diferentes cremes experimentais.



Figura 9 - Aspecto da lesão no 1º dia de tratamento no 1º dia da lesão. Foi utilizado o creme à base de Penciclovir a 1%. Nota-se a lesão com vesícula íntegra, preenchida por líquido, coloração avermelhada, discreto edema



Figura –10 – Acompanhamento da lesão no 2º dia de tratamento – Penciclovir. Nota-se a lesão com vesícula íntegra, edema mais evidente, coloração avermelhada



Figura 11 – Acompanhamento da lesão no 3º dia de tratamento – Penciclovir. Nota-se a vesícula rompida, diminuição do edema, lesão úmida e avermelhada, ausência de tecido de cicatrização.



Figura 12: Acompanhamento da lesão no 4º dia de tratamento – Penciclovir. Nota-se a diminuição do edema, coloração quase normal e presença discreta de tecido de cicatrização.



Figura 13: Aspecto final da lesão no 5º dia de tratamento – Penciclovir. Nota-se a lesão seca, presença de tecido de cicatrização, ausência de edema, lesão em fase final de cicatrização.

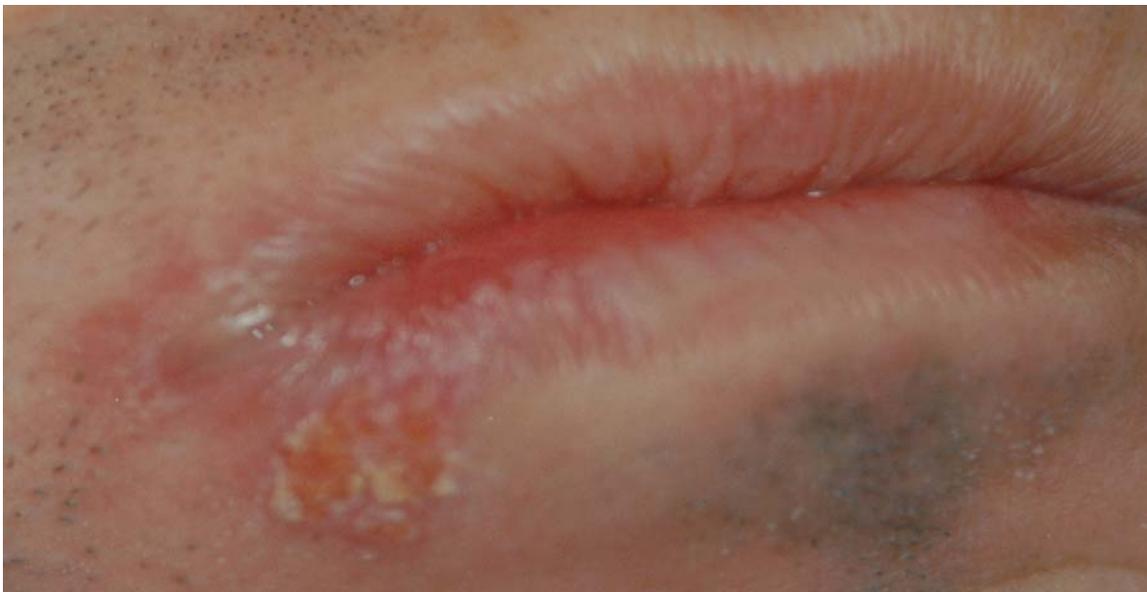


Figura 14: Aspecto da lesão no 1º dia de tratamento no 2º dia da lesão – Foi utilizado o creme fitoterápico. Nota-se que a lesão ainda se encontra úmida, sem vesículas íntegras início de tecido queratinizado de cicatrização, local com discreto edema e prurido.



Figura 15: Acompanhamento da lesão no 2º dia de tratamento - Casearia fitoterápica. Nota-se que a lesão se encontra seca, presença de tecido de cicatrização, ausência de edema e de prurido.



Figura 16: Acompanhamento da lesão no 3º dia de tratamento- Casearia fitoterápica. Nota-se que a lesão se encontra completamente seca, presença de tecido de cicatrização aumentado, ausência de edema e de prurido, coloração ao redor normal.



Figura 17: Aspecto final da lesão no 4º dia de tratamento – Casearia fitoterápica. Nota-se que a lesão se encontra completamente cicatrizada, discreta marca da lesão com coloração um pouco diferenciada (avermelhada).



Figura 18: Aspecto inicial da lesão no 1º dia de tratamento no 1º dia da lesão. Foi utilizado o creme homeopático Casearia 3DH. Nota-se a lesão com vesícula íntegra, preenchida por líquido, coloração avermelhada, discreto edema e prurido.



Figura 19: Acompanhamento da lesão no 2º dia de tratamento – Creme homeopático. Nota-se a vesícula estourada, presença de edema, coloração avermelhada, presença de tecido de cicatrização.



Figura 20: Acompanhamento da lesão no 3º dia de tratamento – Creme homeopático. Nota-se ausência de edema, presença de pequenas vesículas sem líquido(vazias), coloração normal.



Figura 21: Aspecto final da lesão no 4º dia de tratamento - Creme homeopático. Nota-se a lesão completamente cicatrizada, discretas marcas esbranquiçadas das vesículas.

A figura 22 mostra a quantidade de dias necessários para a cicatrização final da lesão herpética de acordo com os tratamentos utilizados. É possível observar que as formas que utilizaram a *Casearia sylvestris* induziram uma cicatrização significativamente maior (Kruskal-Wallis, $p < 0.05$), pois menos dias foram necessários até a cicatrização total.

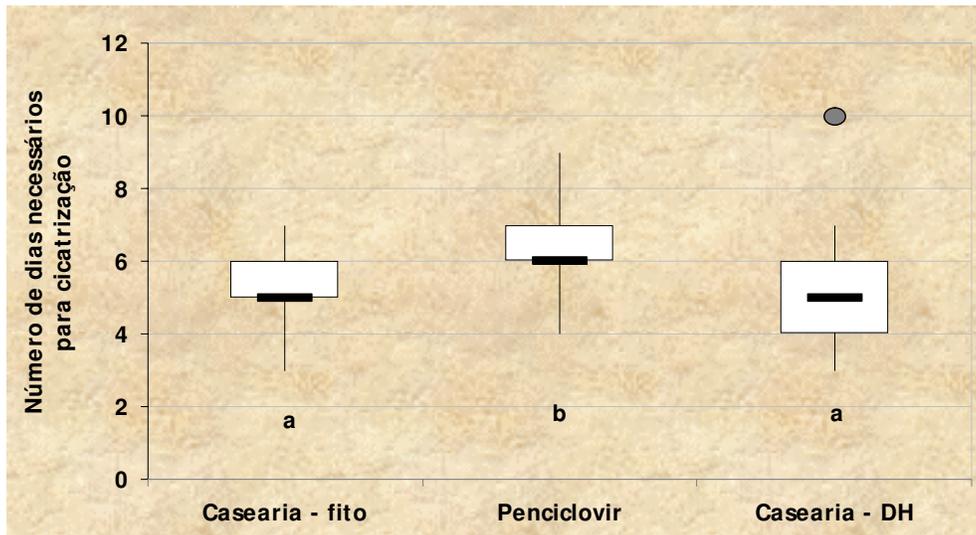


Figura 22. Número de dias necessário para cicatrização final da lesão herpética de acordo com cada tratamento utilizado. O traço em negrito representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis, as suíças representam os valores máximo e mínimo e o ponto cinza representa outlier.

Entretanto, quando foi comparada a quantidade de dias necessários para a cicatrização no presente estudo e o relato anterior dos voluntários (Figura 23), foi observado que a forma homeopática induziu uma menor quantidade de dias para a cicatrização, quando comparada ao Penciclovir (Kruskal-Wallis, $p < 0.05$), mas não em relação à forma fitoterápica (Kruskal-Wallis, $p > 0.05$).

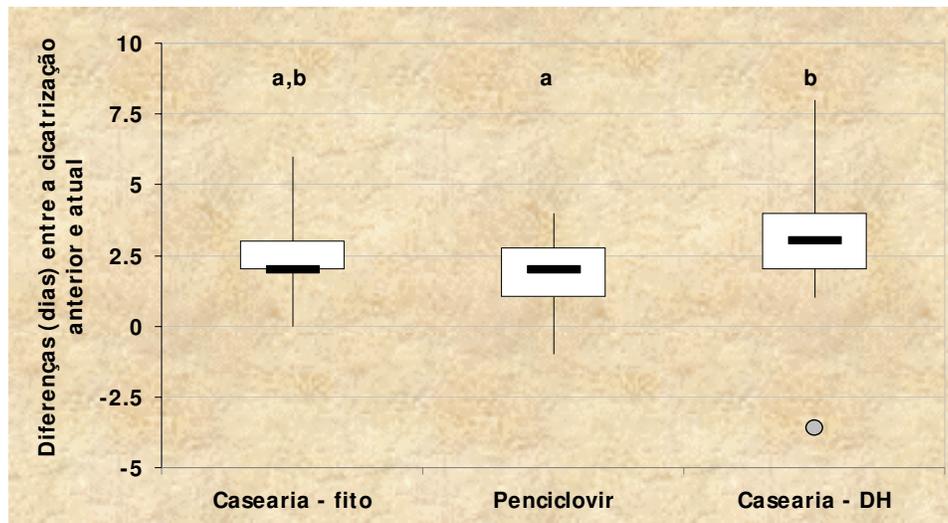


Figura 23. Diferença entre a cicatrização final da lesão herpética no presente estudo e a relatada anteriormente, de acordo com cada tratamento utilizado. O traço em negrito representa a mediana, a caixa representa o 1º e 3º quartis, as suíças representam os valores máximo e mínimo e o ponto cinza representa outlier.

6- DISCUSSÃO

No presente estudo, a incidência de herpes labial foi maior nas mulheres. Resultados similares foram encontrados por (WOOLLEY & KUDESIA, 1990; MALKIN , 2002; MALKIN *et al.* ,2002; COWAN *et al.* , 2003) que observaram a prevalência e a incidência das infecções causadas pelo HSV-1 e HSV-2, foram significativamente maiores nos indivíduos do sexo feminino.

Dentre os fatores apontados como possíveis causas da infecção, a associação entre o “stress” emocional e a baixa resistência do organismo com a infecção figura como um dos principais(BUSKE-KIRSCHBAUM *et al.* ,2001). Tanto socialmente quanto biologicamente, as mulheres normalmente são consideradas mais vulneráveis e frágeis que os homens. Embora se acredite que as alterações hormonais nas mulheres possam torná-las mais susceptíveis ao “stress” emocional, não existem estudos que comprovem esta teoria.

Os resultados encontrados por (SOLOMON *et al.*, 2003), são discordantes aos achados no presente estudo com relação ao gênero, pois os autores encontram maior prevalência de recorrência da infecção de HSV-1 em homens. Entretanto, esses autores estudaram herpes genital e não é provável que o mesmo possa ser aplicável ao herpes simples.

Contrariamente aos resultados de (MALKIN *et al.*, 2002), os quais observaram maior prevalência de HSV-1 em indivíduos casados e com menor grau de escolaridade, os resultados do presente estudo mostraram que a prevalência de HSV-1 foi predominante em indivíduos com segundo grau completo, não havendo predominância com relação ao estado civil.

Quanto a situação trabalhista, foi observada predominância de indivíduos empregados na nossa amostra deste estudo. De acordo com os estudos de(WOOLLEY & KUDESIA , 1990; MALKIN ,2002; MALKIN *et al.* ,2002 ; NEVILLE, 2004), nos países em desenvolvimento a freqüência e prevalência das infecções de

herpes labial são significativamente maiores que nos países desenvolvidos, baseados nestes dados e considerando a realidade social de maior desemprego, na grande maioria dos países em desenvolvimento, podemos inferir que provavelmente exista correlação entre a situação trabalhista e a prevalência de herpes labial, o que estaria em desacordo com os resultados observados neste estudo.

Não foi possível, neste estudo, verificar a existência de correlação do uso de tabaco, com a prevalência e/ou freqüência das lesões de herpes labial, porém houve predominância de não fumantes na amostra, fato que poderia mascarar qualquer tendência.

A maioria dos voluntários do presente estudo, iniciou a utilização dos cremes até o segundo dia do aparecimento da lesão de herpes labial. Esta observação é relevante, pois segundo (LIN *et al.*,2002; KLEYMANN , 2003; SHIN *et al.*, 2003; CLERCQ ,2004; NEVILLE ,2004), a administração dos antivirais, em especial do penciclovir, ministrados durante o período prodrômico e inicial das infecções, apresentam melhores resultados na cicatrização das lesões de herpes labial do que quando ministrados de forma tardia.

Em relação aos tratamentos utilizados pelos voluntários em períodos anteriores ao presente estudo (Tabela 3), é possível observar que a maioria dos voluntários utilizava o aciclovir. Este resultado é concordante com (AYMARD, 2002; SCIUBBA , 2002; LIN *et al.* ,2002; RABORN & GRACE, 2003; KLEYMANN ,2003; SHIN *et al.* ,2003; CLERCQ ,2004; NEVILLE, 2004; KEITH , 2005), que descrevem os antivirais como os tratamentos mais indicados e mais utilizados mundialmente nas lesões de herpes HSV-1 e HSV-2.

Além disso, foi possível observar a utilização de outras substâncias popularmente difundidas, tais como: própolis, mercúrio, manteiga de cacau, água de batata. Embora existam evidências científicas de que a própolis (HULEIHEL & ISANU ,2002; VYNOGRAD *et al.* ,2000) e o mercúrio(ELLERMANN - ERIKSEN *et al.*,

1994) possam ter alguma atividade contra HSV-1 e 2, não existem estudos conclusivos sobre o assunto.

No presente estudo, foi possível observar que a maioria dos voluntários julga existir uma correlação entre “stress” e a infecção viral pelo HSV-1. Na verdade, esta hipótese é muito difundida e aceita por grande parte da população. Mesmo os voluntários que relataram desconhecer esta correlação e os que não souberam responder, se definiram estressados ou vivendo situações estressantes.

A avaliação do grau de dor e/ou desconforto dos voluntários associados à lesão herpética foi medida por meio da escala (EVN), sendo que a maioria dos voluntários relatou elevada experiência de dor, (entre os valores 7 e 10 da escala). Embora não tenha sido possível observar diferenças, estatisticamente significantes, quanto à dor entre os grupos de tratamento do nosso estudo, nossos resultados são concordantes com (RABORN & GRACE ,2003; HUBER ,2003; KLEYMANN, 2003; SHIN *et al* .,2003; NEVILLE ,2004), que também ressaltam em seus estudos que a lesão herpética, freqüentemente estava associada a um quadro de dor e/ou desconforto, sendo este um dos principais motivos que induzem os pacientes, mesmo os imunocompetentes a procurar a terapêutica medicamentosa.

A “escala de alívio” (Figura 5) mostrou que as três formulações promoveram conforto, sendo que a maioria dos voluntários relatou alívio de 100% da dor/desconforto, indicando que as três substâncias em estudo poderiam ser hábeis em controlar a sintomatologia dolorosa da lesão.

A maior parte dos voluntários, no presente estudo, afirmou que a cicatrização usual de suas lesões herpéticas, previamente ao presente estudo, acontecia por volta do oitavo dia (Figura 4). Estes valores são coerentes com o tempo de cicatrização das lesões descrito na literatura, o qual acontece normalmente entre 7 e 10 dias (KLEYMANN ,2003; SHIN *et al* .,2003; HUBER 2003; CLERCQ ,2004; NEVILLE , 2004). A avaliação deste período foi de grande relevância para o nosso estudo, pois foi possível padronizar a média da quantidade

de dias que cada grupo de voluntários necessitava para a cicatrização da lesão. A partir deste dado, foi possível observar que as três formulações utilizadas no presente estudo se mostraram eficientes na redução da quantidade de dias necessários para a cicatrização da lesão e remissão da sintomatologia, quando comparadas a cicatrização usual descrita previamente pelos voluntários. Entretanto, quando comparados os três grupos do presente estudo, entre si, foi possível observar que a formulação homeopática induziu significativamente a redução da quantidade de dias necessários para a cicatrização da lesão, quando comparada ao penciclovir, mas não quando comparada a formulação fitoterápica.

Embora o penciclovir tenha sido o único creme que não apresentou nenhuma intercorrência no decorrer do presente estudo. Os efeitos colaterais observados durante a utilização de cada formulação, podem ser considerados leves. Cinco voluntários, relataram ardência leve e rápida no momento da aplicação dos cremes à base de *Casearia*. De acordo com relato dos mesmos voluntários, estes efeitos foram pequenos, não sendo necessária a suspensão do tratamento.

A quantidade de dias necessários para a cicatrização total da lesão herpética, a partir do uso de cada formulação, mostrou que as formulações à base de *Casearia sylvestris* necessitaram de menor quantidade de dias até ocorrer a cicatrização total das lesões em relação ao penciclovir. Resultados positivos da utilização da *Casearia sylvestris* sobre lesões herpéticas foram descritos previamente por (CAMARGO *et al.*, 1993). Os autores aplicaram topicamente o extrato fluído da planta em lesões de estomatite herpética de crianças e adolescentes. Embora tenham apresentado resultados semelhantes aos do presente estudo, estes autores não utilizaram grupos controle, não aleatorizaram a amostra e o extrato fluído era preparado a partir do álcool, o qual é um reconhecido irritante do epitélio mucoso.

O mecanismo de ação dos cremes à base de *Casearia sylvestris* ainda não é conhecido e futuros estudos serão necessários para entender o mecanismo, foi possível observar (Figuras 9 a 21) que a cicatrização das lesões nos voluntários que utilizaram os cremes de *Casearia* ocorreu de forma diferente da cicatrização dos voluntários que utilizaram o creme de penciclovir, porém baseados apenas nestas observações não é possível afirmar se o mecanismo de ação dos cremes de *Casearia* é semelhante ao mecanismo de ação das drogas antivirais, descritos por (CLERQ, 2004; NEVILLE,2004; KEITH, 2005), em que basicamente todas as substâncias antivirais atuam diretamente na polimerase do DNA viral, impedindo desta forma a replicação do DNA viral.

O objetivo do presente estudo não foi de avaliar as formulações quanto a diminuição da frequência dos episódios de recorrência da lesão herpética labial, porém foi possível observar em um pequeno número de voluntários, que relataram previamente recorrências da lesão, em curto espaço de tempo, que estes episódios não ocorreram no decorrer deste estudo, podendo este fato demonstrar o provável potencial das três formulações estudadas em inibir e/ou retardar os eventos de recorrência de herpes labial. Entretanto, futuros estudos longitudinais serão necessários para verificar o comportamento das formulações frente aos episódios de recorrência da doença.

Além da eficácia, um fator de extrema relevância a ser considerado na escolha terapêutica para o tratamento das lesões herpéticas, particularmente em nível de saúde coletiva, é o custo das formulações. O valor individual de cada bisnaga das formulações fitoterápica e homeopática foi cerca de cinco vezes menor do que o penciclovir. A utilização destas formulações, portanto poderiam refletir em uma grande economia de recursos financeiros nos orçamentos dos gestores de saúde de estados e municípios. Sendo a herpes uma patologia relevante no país, a economia gerada poderia beneficiar um maior número de pessoas, seguindo em direção à concretização do princípio de universalidade do SUS. Os resultados deste

estudo encontram-se em concordância com as principais diretrizes, objetivos e regulamentações da (POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS, 1998), aprovada pelo ministério da saúde, a qual incentiva à pesquisa de medicamentos fitoterápicos e homeopáticos, que possam ser utilizados nas farmácias públicas, principalmente dos medicamentos constituintes da relação de medicamentos essenciais à população. Portanto o tratamento com os cremes de *Casearia sylvestris*, constituem em uma alternativa viável para o tratamento das leões herpéticas na população, devido a sua eficácia e baixo custo.

7-CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos neste trabalho, podemos concluir que:

- A *Casearia sylvestris* é eficaz no tratamento de lesões de herpes labial, demonstrando um grande potencial cicatrizador quando utilizada sob a forma tópica na concentração de 10% e na dinamização de 3DH sobre estas lesões.
- Os cremes de *Casearia sylvestris* aplicados topicamente sobre as lesões de herpes labial se apresentaram mais eficazes, necessitando de menor quantidade de dias para cicatrização das lesões, quando comparadas ao penciclovir tópico.
- Em relação ao alívio da dor decorrente das lesões herpéticas os tratamentos demonstraram ser igualmente eficazes, promovendo um alívio completo do desconforto e da dor.
- O tratamento com os cremes de *Casearia sylvestris*, constituem em uma alternativa viável para o tratamento das lesões herpéticas na população, devido a sua eficácia e baixo custo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. AYMARD, M. Current epidemiology of herpes. **Pathol Biol**, v.50, p.425-435, 2002.
2. BASILE, A.C., SERTIE, J.A., PANIZZA, S., OSHIRO, T.T., AZZOLINI, C.A. Pharmacological assay of *Casearia sylvestris*. I: Preventive anti-ulcer activity and toxicity of the leaf crude extract. **J Ethnopharmacol**, v.30, p.2, p.185-197, 1990.
3. BORGES, M.H., et al. Effects of aqueous extract of *Casearia sylvestris* (Flacourtiaceae) on actions of snake and bee venoms and on activity of phospholipases A₂. **Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol**, v.127, p.21-30, 2000.
4. BORGES, M.H., Soares, A.M., Rodrigues, V.M., Oliveira, F., Fransheschi, A.M., Rucavado, A., Giglio, J.R., Homs-Brandeburgo, M.I. Neutralization of proteases from Bothrops snake venoms by the aqueous extract from *Casearia sylvestris*. **Toxicon**, v.39, p.1836-1839, 2001.
5. CAMARGO, F.G., GOMES, E., PANNUNZIO, E., BUENO, V.S. Uso tópico de extrato fluido de folha de guaçatonga (*Casearia sylvestris* Swartz) topicamente em lesões de estomatite herpética. **Lecta – USF**, v.11, p. 121-127, 1993.
6. CAMARGO, F.G., PEREIRA, J.A., BUENO, V.S., GOMES, E., ANDO, T. Ação do extrato alcoólico de guaçatonga diluído e tamponado em subcutâneo de camundongo: Parte II: estudo histológico. **Lecta –USF**, v.14, p. 61-86, 1996.
7. CHIANG, L.C., CHIANG, W., CHANG, M.Y., NG, L.T., LIN, C.C. Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds in vitro. **Antiviral Res**,v.55 (1), p. 53-62, 2002.
8. COWAN, F.M., et al. Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka. **Sex Transm**

- Infect**,v.79, p.286-290, 2003.
9. DE CLERQ, E. Antiviral drugs in current clinical use. **J Clin Virol**, v.30 (2), p. 115-33, 2004.
 10. GONÇALVES, J. E. Correntes terapêuticas. **Assoc. Médica Homeopática de Minas Gerais**, v.4, p. 11-14, 2001.
 11. HAHNEMANN, S. Organon da arte de curar.Tradução da 6° edição alemã. 2° edição. 191p, 1995.
 12. HUBER , M.A. Herpes simplex type-1 virus infection. **Quintessence Int**, v.34, p.453-467, 2003.
 13. KEITH, R.J. The road to new antiviral therapies. **Clinical and Applied Immunology Reviews**, v. 5, p. 65 – 76, 2005.
 14. KLEYMANN, G. Novel agents and strategies to treat herpes simplex virus infections. **Expert Opin Investig Drugs**, v.12, p.165-183, 2003.
 15. LIN, L., CHEN, X.S., CUI, P.G., WANG, J.B., GUO, Z.P., LU, N.Z., BI, Z.G., JIA, H., YANG, X.Y. Topical Penciclovir Clinical Study Group. Topical application of penciclovir cream for the treatment of herpes simplex facialis/labialis: a randomized, double-blind, multicentre, aciclovir-controlled trial. **J Dermatolog Treat**, v.13 (2), p. 67-72, 2002.
 16. LORENZI, H. **Árvores brasileiras. In:**
<http://www.ib.usp.br/beeplant/casy.htm>, acesso em 28 de abril de 2004.
 17. MALKIN, J.E., MORAND, P., MALVY, D., LY, T.D., CHANZY, B., DE LAHAREYRE, C., EL HASNAQUI, A., HERCHER, S. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. **Sex Transm Infect**, v.78(3), p. 201-03, 2002.

18. MALKIN, J. E. [Natural history of HSV1 and HSV2 transmission modes and epidemiology consequences of HSV infection on HIV infection. Prevention]. **.Ann Dermatol Venereol.** v.129, p. 571-6, 2002.
19. MARQUETE, R. Reserva Ecológica do IBGE (Brasília - DF) – Flacourtiaceae. **Rodriguésia**, v.52, n.80, p.5-16, 2001.
20. NEVILLE, B.W., MOREIRA, L.C. **Patologia oral e Maxilofacial.** Rio de Janeiro Ed. Guanabara Koogan, 2004.
21. RABORN, G.W., GRACE, M.G. Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options. **J Can Dent Assoc**, v.69, p.498-503, 2003.
22. RASLAN, D.S., JAMAL, C.M., DUARTE, D.S., BORGES, M.H., DE LIMA, M. E. Anti-PLA2 action test of *Casearia sylvestris*. **Boll ChimFarm**, v.141, p.457-460, 2002.
23. ROBBINS, S.L., COTRAN, R.S., KUMAR, V. Patologia estrutural e funcional. 3.ed Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986.
24. SATO, M.E.O. Estudo da estabilidade de uma formulação na forma gel, veiculando o extrato fluido de *Casearia sylvestris* Sw., Flacourtiaceae ("guaçatonga"). São Paulo, 1998. 180p. Dissertação(Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.
25. SCIUBBA, J.J. Recurrent herpes labialis: current treatment perspectives. **Compend Contin Educ Dent**, v.23, p.9-12, 2002.
26. SHIN, Y.K., et al. Susceptibility of herpes simplex virus isolates to nucleoside analogues and the proportion of nucleoside-resistant variants after repeated topical application of penciclovir to recurrent herpes labialis. **J Infect Dis**, v.187, p.1241-1245, 2003.
27. SILVA, F.A., et al. Estudos farmacológicos preliminares dos extratos da *Casearia sylvestris* Swartz. **Vittalle**, v.2, p.57-66, 1986.
28. SIVROPOULOU, A., VASILAKI, A. , ARSENAKIS, M. Application of a transformed

cell line constitutively expressing HSV-1 polypeptides for the detection of HSV antibodies in human sera by an enzyme immunoassay. **Arch Virol.** V.139, p. 183-8, 1994.

ANEXO 1

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 437/04

**Interessado: Prof. Dr. Vagner Rodrigues Santos
Faculdade de Odontologia - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 05 de janeiro de 2005, após atendidas as solicitações à diligência, o projeto de pesquisa intitulado « **Eficácia Terapêutica da Casearia Sylvestreis Sobre Herpes Labial (Herpes Simplex Vírus)** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto, com a recomendação de que seja substituído no TCLE o termo “Comissão de Ética da Faculdade de Odontologia da UFMG” por “Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da UFMG”.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO 2

Termo de consentimento livre e esclarecido

As informações contidas neste termo serão fornecidas pelo Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo (Orientador da Dissertação), pelo Prof. Dr. Wagner Santos (Co-orientador da Dissertação) ou pela aluna de pós-graduação Viviane Goreth Costa Cury para firmar acordo consentimento livre e esclarecido, através do qual você, sujeito da pesquisa, autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre-arbítrio e livre de qualquer coação.

1. Título do trabalho experimental:

“EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA *Casearia sylvestris* SOBRE HERPES LABIAL (*Herpes simplex virus*)”

2. Justificativa:

O herpes do lábio é uma das doenças mais comuns causadas por vírus, e está fortemente associada ao nervosismo. Nos últimos anos, as pessoas vêm se interessando não somente pela cura de uma doença, mas também pelo seu bem estar geral, favorecendo o aparecimento e fortalecimento da chamada medicina alternativa, tais como: Medicina Chinesa, Acupuntura, Fitoterapia, Homeopatia e outras.

3. Objetivos

Considerando que existe um trabalho mostrando a eficácia da guaçatonga sobre o herpes labial e o crescente interesse por tratamentos alternativos, o objetivo deste trabalho será comparar a efetividade da planta com um medicamento encontrado pronto na farmácia, o penciclovir, sobre as feridas do lábio. Se comprovarmos que a planta serve para o tratamento, será bom para todas as pessoas, porque a planta custa pouco e não tem contra-indicação.

4. Procedimentos do experimento

Seleção dos voluntários

Conforme definido pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa será submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMG, e só será realizada caso seja aprovada pela mesma.

Cada pessoa receberá este termo de consentimento onde tem todos os detalhes da pesquisa. Somente depois que você concordar em participar e assinar este documento, você será considerado voluntário. Você não deve, de jeito algum, se sentir obrigado a assinar qualquer documento e você pode pedir todos os esclarecimentos que julgar necessário.

Você poderá participar da pesquisa se apresentar as seguintes características:

- ◆ Seja pacientes ou usuários da clínica de Estomatologia da UFMG, do Hospital Municipal Odilon Behrens ou das Unidades Básicas de Saúde da região metropolitana de Belo Horizonte;
- ◆ Tenha entre 18 e 50 anos;
- ◆ Tenha ferida no lábio que seja diagnosticada como herpes labial, porém você deverá apresentar bom estado geral de saúde;
- ◆ Não tenha nenhuma doença crônica séria;
- ◆ Que você concorde em ser voluntário da pesquisa;
- ◆ Que você não seja alérgico a nenhum dos medicamentos.

Procedimento de Prescrição :

A sua ferida será analisada pela Dra Viviane Cury. Além disso, ela fará algumas perguntas pra você, entregará o medicamento, acompanhará e fará a consulta do seu retorno.

Avaliação da Eficácia dos Medicamentos:

Os medicamentos desta pesquisa estão sendo avaliados para sabermos se eles conseguem resolver o seu problema. Para que nós tenhamos a certeza que eles funcionam teremos que avaliar a sua ferida para ver se ela diminui ou não, durante quatro dias. Para que você compareça no local combinado durante estes dias, a pesquisadora fornecerá aos voluntários “vales-transporte”.

Você deverá dizer a ela tudo o que aconteceu com a sua saúde durante este período. Assim, qualquer desconforto ou sensação que seja estranha, você deverá relatar. Caso você sinta alguma coisa diferente ou que incomode em qualquer dia que estiver sob o tratamento, você deverá parar de usar o medicamento e conversar o mais rápido possível com a pesquisadora.

Forma de análise dos resultados

Os resultados serão analisados através de análise estatística para mostrar cientificamente que os medicamentos funcionam ou não.

5. Local da pesquisa

A pesquisa será realizada nas Unidades Básicas de Saúde e na Clínica de Estomatologia da UFMG, localizada no Hospital Municipal Odilon Behrens, na região metropolitana de Belo Horizonte.

6. Resultados esperados

Se o remédio feito da planta funcionar isto poderá ser um avanço para o tratamento deste tipo de ferida. Além disso, o remédio não tem contra-indicação e nem efeitos colaterais, que são comuns nos medicamentos vendidos na farmácia.

O custo dos remédios homeopáticos e fitoterápicos é outra vantagem, pois o custo é de quatro a cinco vezes menor que o dos medicamentos alopáticos e poderá tratar mais gente.

7. Análise crítica dos riscos e benefícios

Considerando que você será cuidadosamente examinado e acompanhado e os medicamentos são seguros, os riscos e o desconforto serão mínimos. Provavelmente, o desconforto que você vai sentir será devido à ferida que já existe no seu lábio. O medicamento alopático (aquele que é fabricado e vendido na farmácia) já é vendido normalmente e já se sabe dos riscos possíveis que o uso traz. Os remédios feitos a base de planta serão manipulados por uma farmacêutica capacitada, que vai seguir normas técnicas precisas, tornando os medicamentos seguros.

8. Benefícios do experimento

Os medicamentos que estamos estudando, por serem feitos a partir de substâncias naturais, poderiam ajudar no tratamento das feridas da boca. Além disso, considerando que este tipo de medicamentos (homeopáticos e fitoterápicos) freqüentemente não têm contra-indicações, eles poderiam ser utilizados por grávidas, crianças, idosos e pacientes com doenças crônicas mais sérias.

Não existem relatos de alergias e efeitos adversos em medicamentos homeopáticos e fitoterápicos feitos com *Casearia sylvestris*.

O custo dos remédios homeopáticos e fitoterápicos é outra vantagem, pois são quatro a cinco vezes mais baratos que os outros.

9. Objetivos:

Considerando que somente um trabalho avaliou o efeito da guaçatonga sobre o herpes e o crescente interesse por tratamentos alternativos, o objetivo deste trabalho será comparar a guaçatonga com o penciclovir (o mais utilizado contra herpes).

10. Forma de acompanhamento e assistência e garantia de esclarecimentos

Você tem a garantia de que receberá respostas para qualquer pergunta e suas dúvidas sobre os procedimentos, sobre os riscos, os benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa serão respondidos. Os pesquisadores também assumem o compromisso de dar as informações obtidas durante o estudo, mesmo que isso possa afetar sua vontade em continuar participando do estudo. A pesquisadora principal acompanhará e assistirá você a todo o momento, durante a pesquisa ou quando você solicitar.

11. Retirada do consentimento

Você tem liberdade para retirar seu consentimento ou se recusar a continuar a participar do estudo, a qualquer momento, conforme determinação da Resolução 196/96 do CNS do Ministério da Saúde. Caso deixe de participar do estudo por qualquer razão, você não sofrerá qualquer tipo de prejuízo.

12. Garantia de sigilo

Nós, os pesquisadores, nos comprometemos a resguardar todas as suas informações acerca da pesquisa e vamos tratar estas informações com impessoalidade, não revelando sua identidade. Durante a pesquisa serão realizadas fotografias (somente da lesão, sem a possibilidade de identificação de sua identidade) e estas serão de uso restrito e sigiloso para esta pesquisa.

13. Formas de ressarcimento de despesas e de indenização

Conforme o relatado no item de Análise Crítica dos Riscos e Benefícios, o único problema possível é a alergia no local que você passou o creme, sendo o problema eliminado com a suspensão do uso do medicamento, portanto, sem prejuízos para você. Desta forma, você não receberá indenização.

14. Endereço e telefone dos pesquisadores e do COEP (Comitê de Ética em Pesquisa)

Prof. Vagner Rodrigues Santos - Rua: Carlos Tuner, 266 apto 1204. B.H.M.G. Fone: (31) 3499 24 04
Prof. Francisco Carlos Groppo – Rua: Santos Dumont, 56. Piracicaba. São Paulo. Fone: (19) 3412 53 10

Viviane Goreth Costa Cury – Rua: Doadora Eliane Stancioli, 87 apto 302. B.H. M.G. Fone: (31) 3378 6161

COEP – Av. Antônio Carlos, 6627 – Reitoria - 7º andar . B.H. M.G. Fone: (31) 349945 92.

15. Consentimento

Eu, _____, usuário da Unidade Básica de Saúde _____, certifico ter lido todas as informações acima citadas e estar suficientemente esclarecido de todos os itens pelo Prof. Dr. Francisco Carlos Groppo, pelo Prof. Dr. Vagner Santos, pela pós graduanda Viviane Goreth Costa Cury, e por todos os profissionais colaboradores do experimento. Estou plenamente de acordo e aceito participar deste experimento; dispense o recebimento de qualquer auxílio financeiro.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 2004.

Nome: _____ C.I.: _____

Assinatura: _____

ANEXO 3

Local do atendimento: _____ Data: ___/___/200__

Código do medicamento: _____

Nome: _____

Nascimento: ___/___/___ Sexo: Masc. Fem. Estado civil: _____ Etnia: _____

Endereço: _____ nº: _____

complemento: _____

Bairro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: _____ Recado com _____

Profissão: _____ Empregado() Desempregado()

Grau de instrução: _____

Fumante: SIM NÃO Quantidade/dia: _____ Tipo: _____

INÍCIO DO TRATAMENTO

Data: ___/ ___/ 200_

1) Questionário

- Há quantos dias se manifestou a lesão? _____

- É a primeira vez que a lesão se manifesta? _____

- Quando foi a primeira vez? _____

- Qual foi a última vez em que a lesão se manifestou? _____

- Normalmente de quanto em quanto tempo a lesão se manifesta?

- Qual foi o tratamento realizado na(s) última(s) manifestação(ões) da lesão?

- Sente dor e/ou desconforto na região da lesão?

- Em escala de 1 a 10, qual número reflete a dor sentida?

- Você observa se seu estado emocional interfere no aparecimento da lesão?

2) Dados relativos à lesão

Tamanho _____ cm

Aspecto _____

Peso da Bisnaga _____ g

TÉRMINO DO TRATAMENTO

Data: ___/ ___/ 200_

1) Questionário

- A medicação foi usada conforme prescrição? _____
- Em quanto tempo e/ou dias a lesão acabou? _____
- A dor e/ou desconforto foi aliviada pela medicação? _____
- Você sentiu algum desconforto ou teve alguma sensação ruim durante o uso do medicamento?

- Qual? _____
- Em escala de 1 a 10, qual número reflete o alívio sentido? _____
- Você sabe o que é tratamento alternativo? _____
- Você optaria por fazer um tratamento alternativo? _____

2) Controle pós-tratamento

Aspecto _____

Peso da Bisnaga _____g

Observações:
