

**Terapia com ozônio no tratamento de herpes labial recorrente: relato de caso clínico**

**Ozone therapy in the treatment of recurrent herpes labialis: a clinical case report**

**Terapia con ozono en el tratamiento de herpes labial recorrente: informes de casos**

Recebido: 13/09/2020 | Revisado: 17/09/2020 | Aceito: 18/09/2020 | Publicado: 20/09/2020

**Lia Dietrich**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7887-8591>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: [lia\\_dietrich@yahoo.com.br](mailto:lia_dietrich@yahoo.com.br)

**Marcelo Dias Moreira de Assis Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-3674>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: [marcelodmac@yahoo.com.br](mailto:marcelodmac@yahoo.com.br)

**Thaynná Alves Dias Teodoro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3883-4794>

Faculdade Patos de Minas, Brasil

E-mail: [thaynna\\_alves\\_@hotmail.com](mailto:thaynna_alves_@hotmail.com)

**Luiz Renato Paranhos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7599-0120>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: [paranhos.lrp@gmail.com](mailto:paranhos.lrp@gmail.com)

**Gisele Rodrigues da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9358-1339>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: [giselerosilva@yahoo.com.br](mailto:giselerosilva@yahoo.com.br)

**Resumo**

O Herpes é uma das doenças infecciosas que mais crescem no mundo, com 500.000 novos casos a cada ano. Apresenta-se como uma erupção vesicular dolorosa, formando crostas, que causam desfiguração estética e sofrimento psicossocial. É uma doença normalmente autolimitante, recorrente e ainda não existe cura disponível. Este trabalho tem como objetivo relatar um caso na literatura de tratamento incomum de uma recorrência de herpes simples labial com ozonioterapia. Foi realizado uma busca de artigos científicos nas bases de dados

Pubmed, SciELO e Embase para embasamento científico e construção do relato de caso clínico. Paciente do sexo feminino, 20 anos de idade, com história de múltiplas recorrências de lesões herpéticas labiais compareceu para atendimento clínico com pequenas vesículas perilabiais após sinais de coceira e queimação. Diante da história pregressa e características da lesão foi instituído o tratamento para herpes labial com injeção de ozônio ao redor da lesão, associada a uso tópico de óleo de girassol ozonizado. Foi observado melhora do aspecto clínico da lesão e dos sintomas relacionados em um período mais curto (apenas 3 dias) em relação aos episódios anteriores (6-7dias). A ozonioterapia mostrou-se eficaz neste caso de recorrência de herpes labial e novos estudos devem ser realizados para a criação de um protocolo clínico de tratamento.

**Palavras-chave:** Herpes labial; Ozônio; Recorrência; Relato de caso.

### **Abstract**

Herpes is one of the infectious diseases that grows the most worldwide, with 500,000 new cases every year. It is presented as a painful vesicular eruption, forming crusts that cause esthetic deformation and psychosocial distress. It is usually a self-limiting and recurrent disease with no cure available. This study aims to report an case in the literature of unusual treatment of a recurrent herpes simplex labialis with ozone therapy. A search for scientific articles was performed in the Pubmed, SciELO, and Embase databases for scientific basis and construction of the clinical case report. Female patient, 20 years old, with history of multiple recurrences of herpes labialis lesions, attended the clinical service with small perilabial vesicles after signs of itching and burning. Considering the previous history and lesion characteristics, a treatment was established for herpes labialis with ozone injection around the lesion associated with the topical use of ozonized sunflower oil. The clinical aspect of the lesion and related symptoms improved in a shorter period than the previous episodes. Ozone therapy was effective in this case of recurrent herpes labialis and further studies are required to create a clinical treatment protocol.

**Keywords:** Herpes labialis; Ozone; Recurrence; Case report.

### **Resumen**

El Herpes es una de las enfermedades infecciosas que más crece en el mundo, con 500.000 nuevos casos cada año. Se presenta como una erupción vesicular dolorosa, formando costras, que causan desfiguración estética y sufrimiento psicosocial. Es una enfermedad normalmente autolimitante, recurrente y aún no hay una cura disponible. Este trabajo tiene como objetivo

relatar un caso en la literatura del tratamiento inusual de una recurrencia de herpes simple labial con ozonoterapia. Se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos Pubmed, SciELO y Embase para fundamentación científica y construcción do reporte de caso clínico. Paciente de sexo femenino, 20 años de edad, con historia de múltiples recurrencias de lesiones herpéticas labiales se presentó para atención clínico con pequeñas vesículas peribucales tras signos de picazón y ardor. Frente a la historia precedente y características de la lesión se instituyó el tratamiento para herpes labial con inyección de ozono alrededor de la lesión, asociada a uso tópico de aceite de girasol ozonizado. Se observó una mejoría del aspecto clínico de la lesión y de los síntomas relacionados en un período más corto con relación a los episodios anteriores. La ozonoterapia se mostró eficaz en este caso de recurrencia de herpes labial y nuevos estudios se deberán realizar para crear un protocolo clínico de tratamiento.

**Palabras clave:** Herpes labial; Ozono; Recurrencia; Informes de casos.

## 1. Introdução

O herpes simplex labial (HSL) é causada pelo vírus herpes simples (HSV) e tem alta prevalência em todo o mundo. Em 2016, 3.752,0 milhões de pessoas tiveram infecção por HSV tipo 1 em qualquer local, equivalente a uma prevalência global de 66,6% em pessoas de 0 a 49 anos de idade (James et al., 2020). Existem pelo menos 80 tipos de vírus do herpes conhecidos e pelo menos 10% deles causam infecções em humanos (Stoopler & Greenberg, 2003). O herpes causa uma infecção primária quando a pessoa entra em contato com o vírus e permanece latente dentro dos núcleos de células específicas durante toda a vida do indivíduo (Balasubramaniam et al., 2014). O local da latência difere entre os vírus do herpes. O HSV-1 e o HSV-2 permanecem latentes nos gânglios dos nervos sensoriais (tais como o nervo trigêmeo) (Jenson, 2011). Estudos de soroprevalência indicam que até 90% dos adultos podem estar infectados com HSV-1 (Harmenberg et al., 2010).

O HSV causa infecções com manifestações clínicas que variam de bolhas ou feridas, geralmente autolimitadas (Birkmann & Zimmermann, 2016), dolorosas (Balasubramaniam et al., 2014; Birkmann & Zimmermann, 2016; Chi et al., 2015) que causam desfiguração estética e sofrimento psicossocial (Chi et al., 2015) e não apresentando cura disponível (Chattopadhyay & Shetty, 2011; Chi et al., 2015). Recorrências acontecem em 20 a 40% da população infectada (Fatahzadeh & Schwartz, 2013; Spruance et al., 1977). O herpes vírus causa infecções recorrentes localizadas ou disseminadas, sendo que 5 a 10% das pessoas

afetadas tem no mínimo 6 recorrências ao ano (Fatahzadeh & Schwartz, 2013; Saglam et al., 2020; Spruance et al., 1977). A reativação do HSV pode ocorrer devido à exposição ao frio ou à luz solar, ao estresse, ao trauma ou à imunossupressão e causar infecção recorrente (Stoopler & Greenberg, 2003).

A monoterapia antiviral e sua associação a anti-inflamatórios têm sido o principal tratamento das lesões recorrentes de HSV, levando a prevenção da progressão da lesão, área reduzida da lesão e menor duração do episódio (Evans et al., 2002; C. Hull et al., 2009; C. M. Hull et al., 2011; Spruance & McKeough, 2000). Os tratamentos tópicos do HSL recorrente têm efeito moderado no tempo de cicatrização e raramente qualquer efeito imediato na área da lesão ou na proporção de lesões não ulcerativas (Harmenberg et al., 2010; Spruance & Kriesel, 2002).

O ozônio é um gás biocompatível que possui efeitos bactericidas, virucidas, fungicidas, analgésicos, anti-inflamatórios e promove a aceleração da cicatrização de lesões (Campos et al., 2020; Naik et al., 2016; Nogales et al., 2008; Suh et al., 2019; Valdenassi et al., 2020). Tem sido usado terapêuticamente na Odontologia e Medicina há aproximadamente 100 anos (Azarpazhooh & Limeback, 2008; Stübinger et al., 2006). O ozônio parece ser particularmente adequado para o manejo de lesões virais, acelerando seu processo de cicatrização e diminuindo sua recorrência. Desta forma, este trabalho objetivou relatar um caso clínico no qual foi utilizado injeção de ozônio subcutaneamente e aplicação tópica de óleo de girassol ozonizado como tratamento da lesão herpética labial.

## **2. Metodologia**

Trata-se de um estudo descritivo de relato de caso, com embasamento na literatura científica. Foi realizada pesquisa de artigos científicos nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (Pubmed) e Embase. Ressaltamos que o paciente esteve ciente de cada passo do tratamento, bem como, assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

O seguinte relato de caso foi conduzido em conformidade com a Declaração de Helsinque, respeitando todos os critérios éticos estabelecidos e ainda seguiu as orientações do CARE Checklist (Gagnier et al., 2013). O trabalho passou por apreciação ética em Comitê de Ética e Pesquisa de uma Instituição de Ensino Superior (CAAE: 17973319.6.0000.8078).

### 3. Relato do Caso

#### Informação do paciente e diagnóstico

Paciente sexo feminino, 20 anos, apresentou-se a Clínica Escola da Faculdade de Odontologia com relato de vesículas na região mediana do lábio inferior que apareceram após período de coceira e queimação no local. A avaliação da história médica pregressa não apresentou relatos dignos de nota, entretanto a paciente relatou episódios recorrentes de herpes labial, desde os 14 anos, com manifestação aproximada de duas vezes no ano. No exame físico, foi possível verificar lesões ulceradas no lábio inferior, confirmando mais um episódio de manifestação da doença. A lesão estava no período clínico ativo. Já havia se passado aproximadamente 20 horas de seu aparecimento (Figura 1). A paciente não estava utilizando nenhum tipo de medicamento (nem via oral e nem tópico). Após a avaliação clínica e confirmação do diagnóstico, foi proposto o tratamento por meio da ozonioterapia.

**Figura 1** - Aspecto inicial da lesão de herpes labial (lábio relaxado e lábio contraído).



Fonte: Autores (2020).

#### Intervenção Terapêutica

A antissepsia da região foi feita com óleo de girassol ozonizado, em seguida foi injetado ao redor das lesões o ozônio ( $60\mu\text{g/mL}$ ) insuflado com seringa de 3 ml e agulha 25 x 0.7 estéril, na quantidade de 0,5 mL por região totalizando o volume de 2 mL (Figura 2 e 3), e uso tópico do óleo de girassol ozonizado duas vezes ao dia até a cicatrização da lesão. Após a aplicação, a paciente relatou redução da dor, da ardência e da coceira (Figura 4). Não foi necessário a utilização de anestesia prévia, o que contribuiu para a percepção de redução da dor logo após a aplicação.

**Figura 2** - Injeção do gás ozônio ao redor da lesão.



Fonte: Autores (2020).

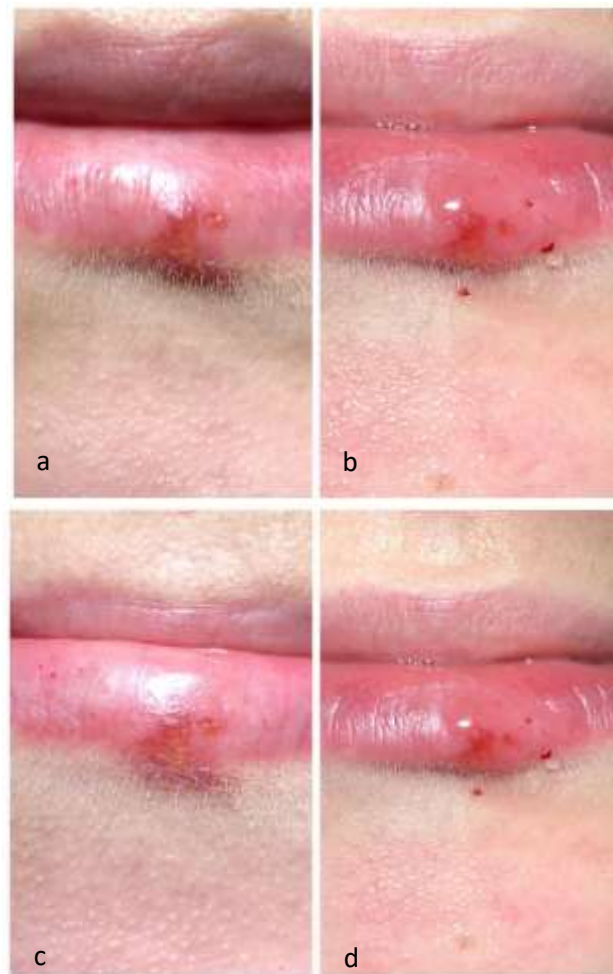
**Figura 3** -



Fonte: Autores (2020).



**Figura 4** - Fotos comparativas do aspecto clínico da região da lesão antes (a e c) e após 7 minutos da ozonioterapia (b e d).



Fonte: Autores (2020).

Após três dias do início da terapia com ozônio observou-se a remissão total das lesões. A paciente informou que após o início da terapia, não houve mais episódios de dor, ardência ou coceira na região das lesões (Figura 5). A paciente permanece 10 meses em acompanhamento e preservação sem novos episódios.

**Figura 5** - Aspecto clínico após três dias da ozonioterapia, remissão completa da lesão sem cicatriz.



Fonte: Autores (2020).

#### 4. Discussão

A ozonioterapia foi considerada inadequada e uma prática complementar obscura por muitos anos devido ao uso inadequado, práticas empíricas, falta de conhecimento biológico e concepções erradas por profissionais e terapeutas (Bocci, 2006; Nogales et al., 2008). Nos últimos anos, a utilização desta terapia complementando os tratamentos clínicos nas diversas áreas da Odontologia está em evidência (Azarpazhooh & Limeback, 2008; Naik et al., 2016; Nogales et al., 2008; Suh et al., 2019). Este relato de caso mostra a ozonioterapia não como tratamento complementar, mas como a terapia capaz de tratar as lesões herpéticas labiais.

O ozônio medicinal é obtido por meio de equipamento desenvolvido para a área médica, onde é produzido por meio da passagem do oxigênio puro estéril por um gradiente de alta tensão (5 a 13 Megavolts), gerando assim, o máximo de 5% de ozônio, portanto, a ozonioterapia é a administração de uma mistura de oxigênio e ozônio (Bocci, 2006; Nogales et al., 2008; Suh et al., 2019). O ozônio tem ação virucida, pois é capaz de destruir o envelope viral lipídico e o capsídeo protéico, inativando-o (Campos et al., 2020; Valdenassi et al., 2020). No caso específico das lesões labiais como no caso relatado, a aplicação é local, inativando o vírus que saiu do nervo e está presente na pele. Apresenta ainda efeito analgésico, pela inibição da síntese de prostaglandinas, liberação de bradicinina e aumento das produções de macrófagos e leucócitos. Estimula a secreção de vasodilatadores, como o óxido nítrico, ativa o mecanismo de síntese de proteínas, promove a bioestimulação e a neoangiogênese. Aumenta a quantidade de ribossomos e mitocôndrias nas células, elevando a atividade funcional e seu potencial de regeneração tecidual, fundamentais para a cicatrização do epitélio (Azarpazhooh & Limeback, 2008; Naik et al., 2016; Nogales et al., 2008; Suh et



al., 2019). A paciente relatou melhora na sintomatologia dolorosa imediatamente após a utilização do ozônio. Vale ressaltar que neste caso específico não foi necessário anestesia prévia, mas a mesma pode ser utilizada.

Os antivirais são utilizados topicamente nas lesões herpéticas ou sistemicamente e podem causar efeitos adversos, que ocorre em 1% a 10% dos pacientes, como dor de cabeça, náusea, diarreia, dores abdominais, ardência, ressecamento, coceira, descamação e irritação no sítio de aplicação. Seu uso é contra-indicado em grávidas ou lactantes, transplantados e alérgicos a algum dos produtos da fórmula, ou ainda a utilização vinculada a medicamento que afetam a fisiologia renal (Akintoye & Greenberg, 2005; Birkmann & Zimmermann, 2016). Os antivirais tópicos requerem aplicações frequentes de 5 a 6 vezes ao dia, e recomenda-se evitar exposição ao sol, pois as lesões na pele podem piorar (Evans et al., 2002; Raborn & Grace, 2003). Segundo o fabricante, o medicamento começa a ter efeito nas primeiras 48 horas após o início do tratamento. Neste caso clínico, a aplicação do ozônio levou à melhora imediata do aspecto vesicular, reduzindo o desconforto estético e psicológico.

Inicialmente a infecção ativa inclui sinais prodrômicos como dormência e formigamento na área afetada. Posteriormente progride para eritema, prurido, queimação, dor e aparecimento de vesículas que estouram e tornam-se ulceradas em alguns dias. A melhora dos sinais se dá geralmente sem cicatrizes no período de 10 (Semprini et al., 2017) a 14 (Raborn & Grace, 2003) dias. O uso dos medicamentos tradicionais reduz o tempo da lesão em apenas 1,0 a 1,5 dia em média (Arain et al., 2015; Semprini et al., 2017). No caso específico relatado houve uma redução de aproximadamente 50% do tempo total de manifestação das lesões (apenas 3 dias), comparado com os episódios de recorrência anteriores (6 a 7 dias) segundo a paciente.

Ressalta-se que a aplicação do ozônio neste tratamento específico é local. O ozônio apresenta biocompatibilidade com os tecidos cutâneos, não gerando alergia. Tem como efeito colateral, por ser uma aplicação injetável, edema e vermelhidão, e quando aplicado sem anestesia, dor devido à punção e distensão dos tecidos no momento da aplicação. O uso da ozonioterapia é restrito aos profissionais capacitados, necessita investimento inicial em equipamentos específicos para a área de saúde. Tanto o ozônio como todos os produtos ozonizados, como água, soro ou óleo manterão o odor e sabor característicos do ozônio. O óleo de girassol ozonizado apresenta a interação dos benefícios do óleo de girassol e do ozônio. Sua aplicação é simples e vantajosa, pois o óleo permanece em contato com a superfície por um longo período de tempo, exercendo suas funções de forma prolongada.

Neste caso específico, sua utilização contribui ainda para proteger as regiões adjacentes, evitando assim a proliferação de novas lesões quando do rompimento das vesículas, sendo indicado assim, também, a sua aplicação tópica isoladamente. O ozônio não só age na eliminação do vírus local, mas ajuda na analgesia e acelera a cicatrização da ferida. Outra vantagem do óleo ozonizado é a possibilidade de armazenamento por um período de um ano, quando mantido refrigerado.

## 5. Conclusão

A ozonioterapia aplicada sobre lesões labiais causadas pelo vírus Herpes simples foi um tratamento bem aceito pela paciente e apresentou resultados satisfatórios reduzindo a história natural da doença, melhorando a sintomatologia dolorosa e o aspecto clínico. Porém, estudos clínicos randomizados poderiam esclarecer e estimar melhor os benefícios da ozonioterapia como tratamento do herpes labial.

## Referências

- Akintoye, S. O., & Greenberg, M. S. (2005). Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am*, 49(1), 31–47, vii–viii. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2004.08.001>
- Arain, N., Paravastu, S. C., & Arain, M. A. (2015). Effectiveness of topical corticosteroids in addition to antiviral therapy in the management of recurrent herpes labialis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 15, 82. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0824-0>
- Azarpazhooh, A., & Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: A systematic review of literature. *Journal of Dentistry*, 36(2), 104–116. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.11.008>
- Balasubramaniam, R., Kuperstein, A. S., & Stoopler, E. T. (2014). Update on oral herpes virus infections. *Dent Clin North Am*, 58(2), 265–280. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.001>
- Birkmann, A., & Zimmermann, H. (2016). HSV antivirals—Current and future treatment options. *Curr Opin Virol*, 18, 9–13. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.01.013>

Bocci, V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of Medical Research*, 37(4), 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006>

Campos, D. da S., Morais, J. P., Tim, C. R., Gomes, J. C., & Assis, L. (2020). Implicações sobre o uso do ozônio (O<sub>3</sub>) no tratamento coadjuvante do COVID-19. *Research, Society and Development*, 9(9), e579997508–e579997508. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7508>

Chattopadhyay, A., & Shetty, K. V. (2011). Recurrent aphthous stomatitis. *Otolaryngol Clin North Am*, 44(1), 79–88, v. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.09.003>

Chi, C. C., Wang, S. H., Delamere, F. M., Wojnarowska, F., Peters, M. C., & Kanjirath, P. P. (2015). Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev*, 8, CD010095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>

Evans, T. G., Bernstein, D. I., Raborn, G. W., Harmenberg, J., Kowalski, J., & Spruance, S. L. (2002). Double-blind, randomized, placebo-controlled study of topical 5% acyclovir-1% hydrocortisone cream (ME-609) for treatment of UV radiation-induced herpes labialis. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(6), 1870–1874. <https://doi.org/10.1128/aac.46.6.1870-1874.2002>

Fatahzadeh, M., & Schwartz, R. A. (2013). Oral Kaposi's sarcoma: A review and update. *Int J Dermatol*, 52(6), 666–672. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05758.x>

Gagnier, J. J., Kienle, G., Altman, D. G., Moher, D., Sox, H., Riley, D., & CARE Group. (2013). The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *BMJ Case Reports*, 2013. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201554>

Harmenberg, J., Oberg, B., & Spruance, S. (2010). Prevention of ulcerative lesions by episodic treatment of recurrent herpes labialis: A literature review. *Acta Derm Venereol*, 90(2), 122–130. <https://doi.org/10.2340/00015555-0806>

Hull, C. M., Harmenberg, J., Arlander, E., Aoki, F., Bring, J., Darpö, B., Levin, M. J., Tyring, S., Spruance, S. L., & Group, M.-609 S. (2011). Early treatment of cold sores with topical ME-609 decreases the frequency of ulcerative lesions: A randomized, double-blind, placebo-controlled, patient-initiated clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 64(4), 696.e1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.08.012>

Hull, C., McKeough, M., Sebastian, K., Kriesel, J., & Spruance, S. (2009). Valacyclovir and topical clobetasol gel for the episodic treatment of herpes labialis: A patient-initiated, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23(3), 263–267. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.03047.x>

James, C., Harfouche, M., Welton, N. J., Turner, K. M., Abu-Raddad, L. J., Gottlieb, S. L., & Looker, K. J. (2020). Herpes simplex virus: Global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*, 98(5), 315–329. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.237149>

Jenson, H. B. (2011). Epstein-Barr virus. *Pediatr Rev*, 32(9), 375–383; quiz 384. <https://doi.org/10.1542/pir.32-9-375>

Naik, S. V., K, R., Kohli, S., Zohabhasan, S., & Bhatia, S. (2016). Ozone- A Biological Therapy in Dentistry- Reality or Myth? *The Open Dentistry Journal*, 10, 196–206. <https://doi.org/10.2174/1874210601610010196>

Nogales, C. G., Ferrari, P. H., Kantorovich, E. O., & Lage-Marques, J. L. (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(4), 75–84.

Raborn, G. W., & Grace, M. G. (2003). Recurrent herpes simplex labialis: Selected therapeutic options. *J Can Dent Assoc*, 69(8), 498–503.

Saglam, E., Alinca, S. B., Celik, T. Z., Hacisalihoglu, U. P., Dogan, M. A., Saglam, E., Alinca, S. B., Celik, T. Z., Hacisalihoglu, U. P., & Dogan, M. A. (2020). Evaluation of the effect of topical and systemic ozone application in periodontitis: An experimental study in rats. *Journal of Applied Oral Science*, 28. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2019-0140>

Semprini, A., Singer, J., Shortt, N., Braithwaite, I., Beasley, R., & Network, P. R. (2017). Protocol for a randomised controlled trial of 90% kanuka honey versus 5% aciclovir for the treatment of herpes simplex labialis in the community setting. *BMJ Open*, 7(8), e017766. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017766>

Spruance, S. L., & Kriesel, J. D. (2002). Treatment of herpes simplex labialis. *Herpes*, 9(3), 64–69.

Spruance, S. L., & McKeough, M. B. (2000). Combination treatment with famciclovir and a topical corticosteroid gel versus famciclovir alone for experimental ultraviolet radiation-induced herpes simplex labialis: A pilot study. *The Journal of Infectious Diseases*, 181(6), 1906–1910. <https://doi.org/10.1086/315528>

Spruance, S. L., Overall, J. C., Kern, E. R., Krueger, G. G., Pliam, V., & Miller, W. (1977). The natural history of recurrent herpes simplex labialis: Implications for antiviral therapy. *N Engl J Med*, 297(2), 69–75. <https://doi.org/10.1056/NEJM197707142970201>

Stoopler, E. T., & Greenberg, M. S. (2003). Update on herpesvirus infections. *Dent Clin North Am*, 47(3), 517–532. [https://doi.org/10.1016/s0011-8532\(03\)00018-1](https://doi.org/10.1016/s0011-8532(03)00018-1)

Stübinger, S., Sader, R., & Filippi, A. (2006). The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: A review. *Quintessence Int*, 37(5), 353–359.

Suh, Y., Patel, S., Kaitlyn, R., Gandhi, J., Joshi, G., Smith, N. L., & Khan, S. A. (2019). Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res*, 9(3), 163–167. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.266997>

Valdenassi, L., Franzini, M., Ricevuti, G., Rinaldi, L., Galoforo, A. C., & Tirelli, U. (2020). Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(8), 4059–4061. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202004\\_20976](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20976)

**Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Lia Dietrich - 20%

Marcelo Dias Moreira de Assis Costa - 20 %

Thaynná Alves Dias Teodoro - 20 %

Luiz Renato Paranhos - 20%

Gisele Rodrigues da Silva - 20%