

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENSINO E PESQUISA  
FACULDADE SOBRESP**

**CAMILA SARTORI THIES FERREIRA**

**OZONIOTERAPIA: UMA TERAPIA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO  
DE HERPES SIMPLES LABIAL (HSV-1) NA CAVIDADE ORAL?**

Santa Maria  
2023

**CAMILA SARTORI THIES FERREIRA**

**OZONIOTERAPIA: UMA TERAPIA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO  
DE HERPES SIMPLES LABIAL (HSV-1) NA CAVIDADE ORAL?**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora do Curso de Odontologia da Faculdade SOBRESP, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Catina Prochnow

Santa Maria  
2023

**CAMILA SARTORI THIES FERREIRA**

**OZONIOTERAPIA: UMA TERAPIA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO  
DE HERPES SIMPLES LABIAL (HSV-1) NA CAVIDADE ORAL?**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à banca examinadora do Curso  
de Odontologia da Faculdade SOBRESP,  
como requisito parcial para a obtenção do  
grau de Bacharel em Odontologia.

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente

CATINA PROCHNOW

Data: 13/07/2023 14:20:34-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Catina Prochnow (Orientadora/Faculdade SOBRESP)

---

Prof. Dr. Walter Blaya Perez (Faculdade SOBRESP)

---

Prof<sup>a</sup>. Me. Martina Zanon Custódio (Faculdade SOBRESP)

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

## **Ozonioterapia: Uma terapia alternativa no tratamento de herpes simples labial (HSV-1) na cavidade oral?**

*Camila Sartori Thies Ferreira*

### **RESUMO**

O herpes simples labial, causado pelo vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1), é uma doença viral infectocontagiosa com alta prevalência na população mundial. O primeiro contato com o vírus geralmente ocorre na infância, permanecendo no organismo de forma latente por toda a vida, até desenvolver manifestações clínicas quando reativado por fatores locais ou sistêmicos. A transmissão do HSV-1 ocorre pelo contato direto com lesões periorais, que ao se romperem disseminam o agente infeccioso. Apesar de não existir uma cura para o HSV-1, além do uso de antivirais, vários tratamentos alternativos auxiliam no controle da doença, como o tratamento terapêutico com ozônio, que tem se mostrado promissor e com resultados positivos em diferentes âmbitos da odontologia. Apesar do ozônio ser considerado um poderoso agente oxidante, com diversas propriedades biológicas que promovem ação anti-inflamatória, analgésica e antimicrobiana (estimulando o sistema imunológico, melhorando o transporte de oxigênio e auxiliando na regeneração dos tecidos e aceleração da cicatrização), existem poucos relatos sobre o uso da ozonioterapia como prática clínica integrativa e complementar no tratamento do HSV-1. Objetiva-se assim, descrever a utilização da ozonioterapia em suas diferentes formas (gás ozônio, água ozonizada e óleo ozonizado) no tratamento do herpes simples labial (HSV-1) a partir de relatos de caso da literatura.

Palavras-chave: Estomatologia. Herpes Labial. Ozonioterapia.

## **Ozoniotherapy: Is it an alternative therapy in the treatment of herpes simplex labial (HSV-1) in the oral cavity?**

*Camila Sartori Thies Ferreira*

### **ABSTRACT**

Herpes simplex labialis, caused by the human herpes virus type 1 (HSV-1), is an infectious and contagious viral disease with a high prevalence in the world population. The first contact with the virus usually occurs in childhood, remaining latent in the body for a lifetime, until it develops clinical manifestations when reactivated by local or systemic factors. HSV-1 transmission occurs through direct contact with perioral lesions, which, when ruptured, spread the infectious agent. Although there is no cure for HSV-1, in addition to the use of antivirals, several alternative treatments are used helping to control the disease, such as therapeutic treatment with ozone, which has shown promise and positive results in different areas of dentistry. Even though ozone is considered a powerful oxidizing agent, with several biological properties that promote anti-inflammatory, analgesic and antimicrobial action (stimulating the immune system, improving oxygen transport and helping tissue regeneration and acceleration of healing), there are few reports about the use of ozone therapy as an integrative and complementary clinical practice in the treatment of HSV-1. Thus, the objective is to describe the use of ozone therapy in its different forms (ozone gas, ozonated water and ozonated oil) in the treatment of herpes simplex labialis (HSV-1) based on case reports presented in the literature.

**Keywords:** Herpes Simplex Labialis. Oral Medicine. Ozone Therapy.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>2 ARTIGO.....</b>	<b>9</b>
2.1 Resumo .....	10
2.2 Herpes simples labial.....	10
2.3 Ozonioterapia.....	12
2.4 Mecanismo de ação e suas propriedades biológicas.....	13
2.5 Ozonioterapia na Odontologia.....	14
2.6 Considerações Finais.....	18
2.7 Referências.....	18
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>22</b>
<b>ANEXO 1 – Normas para publicação na Revista Saúde (Santa Maria) .....</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O herpes simples labial é uma infecção causada pelo vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1), doença viral infectocontagiosa mais comum e com grande prevalência na população mundial (CONSULARO et al., 2009). De acordo com o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), em todo o mundo, aproximadamente 3,7 bilhões de pessoas com idade menor de 50 anos, cerca de 67% da população mundial, foram infectadas ou são portadoras do vírus HSV-1 oral, ainda que não tenham tido nenhum sintoma (JAMES et al., 2020). Conforme os dados da Sociedade de Dermatologia Brasileira, no Brasil, 95% da população possui o vírus herpes simples, mesmo que apenas 50% dos infectados apresentem sintomatologia (JAMES et al., 2020).

A transmissão do vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1) ocorre por meio de contato direto com lesões vesiculares periorais ativas ou gotículas de saliva contaminada (SIEGEL et al., 2002; ARDUINO et al., 2008), e pode ser classificada de acordo com sua evolução em fase primária, de latência e recorrente. A fase primária, de exposição inicial, ocorre normalmente na primeira infância (entre 6 e 10 anos de idade), podendo ser assintomática ou não, sendo que após a infecção primária, o vírus estabelece uma relação vitalícia. Posteriormente à fase primária, o vírus permanece latente ao longo dos nervos sensoriais do indivíduo infectado até atingir os gânglios nervosos sensitivos, infectando de forma latente os seus corpos celulares no gânglio trigeminal. Mesmo após anos de latência sem qualquer sintomatologia, o vírus pode em qualquer momento originar reativações (fase recorrente), que podem ser desencadeadas por diversos fatores como: exposição prolongada ao sol, situações que geram estresse emocional, traumas, períodos menstruais, gestação e baixa de imunidade (NEVILLE et al., 2016).

As primeiras manifestações clínicas que antecedem ao quadro ativo da doença são desconforto, formigamento, prurido e ardência e normalmente podem ser diagnosticadas cerca de 6 a 24h antes da doença se manifestar. A manifestação da doença se dá pelo surgimento de vesículas e bolhas dolorosas que contém líquido cheio de vírus, e a transmissão do agente patogênico ocorrerá a partir da sua ruptura. A localização da lesão normalmente é unilateral não ultrapassando a linha mediana orofacial da cavidade bucal, evidenciando-se apenas no lado ativo, em geral autolimitante, causando deformidades estéticas na região facial e constrangimento

psicossocial (CHI et al., 2015). Na maioria dos casos, o diagnóstico é estabelecido com base nas manifestações clínicas, tem por base sinais e sintomas, não há vacina ou cura disponíveis, e, portanto, a terapêutica aplicada é feita com o uso de drogas paliativas, que ajudam aliviar os sintomas (BIRKMANN; ZIMMERMANN, 2016).

O tratamento convencional para o herpes simples tipo 1 é realizado por meio de terapia medicamentosa com o uso de antivirais tópicos ou sistêmicos, sendo o Aciclovir o antiviral mais receitado (BOJOVIC et al., 2014). Além do tratamento convencional, a literatura apresenta a ozonoterapia (DIETRICH et al., 2020), terapias naturais (VARIANI et al., 2017) e laserterapia de baixa intensidade, atualmente denominada terapia de fotobiomodulação (TFBM) (VAZZOLLER et al., 2016; RAMALHO et al., 2021) como terapias alternativas para o tratamento do herpes simples tipo 1.

A ozonioterapia vem ganhando espaço na odontologia devido às propriedades biológicas do ozônio, com ação analgésica, anti-inflamatória, antimicrobiana, imunoestimulante, bioenergética e biossintética (CESAR et al., 2019). A literatura ainda tem relatos que o ozônio tem ação antioxidante, aumenta a oxigenação local dos tecidos, melhora a reparação tecidual, e conseqüentemente diminui a produção de mediadores da inflamação, sensação dolorosa, estimulando a vascularização e assim acelerando o processo de cicatrização, por fim, melhorando a resposta imunológica frente ao agente patológico (KHAN et al., 2017; NAIK et al., 2016). Com todas essas propriedades, a ozonioterapia se torna cada vez mais promissora na prática odontológica, sendo uma terapia eficaz, segura, de baixo custo, fácil aplicação e minimamente invasiva (GULAFSHA; ANUROOPA, 2019; NAIK et al., 2016; KIM; YOUSEF; DAVE, 1999).

A ozonioterapia parece ser uma alternativa terapêutica para procedimentos orais em lesões de herpes simples tipo 1, fornecendo analgesia, propriedades antimicrobianas e bioestimulação tecidual. Apesar da insuflação gasosa ser realizada apenas em consultório, o tratamento parece ter um alto efeito analgésico e resultados satisfatórios, uma vez que o uso do ozônio associado a uma técnica correta e segura pode devolver qualidade de vida aos pacientes. Diante disso, ressalta-se a necessidade de mais pesquisas e protocolos para avaliar e demonstrar sua efetividade, bem como doses e concentrações, para garantir segurança nas terapêuticas realizadas. Objetiva-se assim, descrever a utilização da ozonioterapia em

suas diferentes formas (gás ozônio, água ozonizada e óleo ozonizado) no tratamento do herpes simples labial (HSV-1) a partir de relatos de caso da literatura.

## 2. ARTIGO

Esta comunicação breve está formatada de acordo com as normas da revista científica **Saúde (Santa Maria)**, ISSN 2236-5834. As normas para publicação estão descritas no Anexo 1.

Ozonioterapia: Uma terapia alternativa no tratamento de herpes simples labial (HSV-1) na cavidade oral?

Ozoniotherapy: Is it an alternative therapy in the treatment of herpes simplex labial (HSV-1) in the oral cavity?

## Resumo

O herpes simples labial, causado pelo vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1), é uma doença viral infectocontagiosa com alta prevalência na população mundial. O primeiro contato com o vírus geralmente ocorre na infância, permanecendo no organismo de forma latente por toda a vida, até desenvolver manifestações clínicas quando reativado por fatores locais ou sistêmicos. A transmissão do HSV-1 ocorre pelo contato direto com lesões periorais, que ao se romperem disseminam o agente infeccioso. Apesar de não existir uma cura para o HSV-1, além do uso de antivirais, vários tratamentos alternativos auxiliam no controle da doença, como o tratamento terapêutico com ozônio, que tem se mostrado promissor e com resultados positivos em diferentes âmbitos da odontologia. Apesar do ozônio ser considerado um poderoso agente oxidante, com diversas propriedades biológicas que promovem ação anti-inflamatória, analgésica e antimicrobiana, estimulando o sistema imunológico, melhorando o transporte de oxigênio e auxiliando na regeneração dos tecidos e aceleração da cicatrização, existem poucos relatos sobre o uso da ozonioterapia como prática clínica integrativa e complementar no tratamento do HSV-1. Objetiva-se assim, descrever a utilização da ozonioterapia em suas diferentes formas (gás ozônio, água ozonizada e óleo ozonizado) no tratamento do herpes simples labial (HSV-1).

### **Herpes simples labial**

O herpes simples labial é uma infecção causada pelo vírus herpes humano tipo 1 (HSV-1), doença viral infectocontagiosa muito comum e com grande prevalência na população mundial.<sup>1</sup> De acordo com o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), em todo o mundo, aproximadamente 3,7 bilhões de pessoas com menos de 50 anos, cerca de 67% da população mundial, foram infectadas e/ou são portadoras do vírus HSV-1, ainda que não tenham tido nenhum sintoma.<sup>2</sup>

Estruturalmente, o HSV-1 é composto por um envelope viral, uma estrutura proteica denominada tegumento, um capsídeo e um núcleo, e, como todos os vírus, depende de uma célula hospedeira para se replicar; a replicação de seu material genético se dá, obrigatoriamente, no núcleo das células do hospedeiro infectado. Esse vírus possui um ciclo de replicação curto e rápida disseminação entre as células, estabelecendo latência em nervos sensoriais, podendo sofrer reativações periódicas.<sup>2</sup>

O vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1) é um agente infeccioso e sua transmissão ocorre por meio de contato direto com lesões vesiculares periorais ativas ou gotículas de saliva contaminada, sua classificação é feita de acordo com sua evolução em: primária, de latência e recorrente. A fase primária, de exposição inicial, ocorre normalmente na primeira infância (entre 6 e 10 anos de idade), podendo ser assintomática ou não, sendo que após a infecção primária, o vírus estabelece uma relação vitalícia.<sup>3</sup> Posteriormente à fase primária, o vírus segue pelos nervos sensitivos e permanece latente no gânglio trigêmeo (região mais comum); para se deslocar e atingir a pele e a mucosa, o vírus utiliza os axônios dos neurônios sensitivos.<sup>3</sup> Mesmo após anos de latência sem qualquer sintomatologia, o vírus pode em qualquer momento originar reativações (fase secundária ou recorrente).

As regiões mais comuns de recidiva das lesões consistem em borda do vermelhão e a pele adjacente ao lábio; as recidivas podem ser desencadeadas por diversos fatores locais ou sistêmicos como exposição prolongada ao sol, situações que geram estresse emocional, traumas, períodos menstruais, gestação e baixa de imunidade.<sup>3</sup> As primeiras manifestações clínicas (período prodômico) que antecedem ao quadro ativo da doença podem ser diagnosticadas cerca de 6 a 24h antes da doença se manifestar, inicialmente pode ocorrer desconforto, formigamento, prurido e ardência. Após esse período, inicia-se o período clínico ativo, onde ocorre o aparecimento de pápulas, que evoluem para lesões vesiculares e bolhas contendo um líquido cheio de partículas virais. O período clínico ativo apresenta um alto risco de contágio, sendo que a transmissão do agente patogênico ocorrerá a partir da ruptura das lesões vesiculares e bolhas.<sup>2</sup> Por fim, o período reparatório inicia quando as vesículas e bolhas começam a reduzir e secar, levando em média de 2 a 4 dias, sendo que a sua reparação completa pode levar até 10 dias. O risco de contaminação no período reparatório é reduzido, mas ainda pode haver liberação de partículas virais.<sup>3</sup> A localização da lesão normalmente é unilateral não ultrapassando a linha mediana orofacial da cavidade bucal, evidenciando-se apenas no lado ativo,

em geral autolimitante, causando deformidades estéticas na região facial e constrangimento psicossocial.<sup>1</sup>

Na maioria dos casos, o diagnóstico é estabelecido com base nas manifestações clínicas, tem por base sinais e sintomas, mas pode ser confirmado também por testes laboratoriais. Não há vacina ou cura disponíveis, portanto, a terapêutica aplicada é feita com o uso de drogas paliativas, que ajudam aliviar os sintomas.<sup>2</sup> Na literatura, existem diversas terapias documentadas para o tratamento do herpes simples tipo 1; o tratamento convencional que se dá por meio de terapia medicamentosa com o uso de antivirais tópicos ou sistêmicos, sendo o Aciclovir o medicamento mais receitado.<sup>1</sup> O uso sistêmico prolongado de medicamentos pode trazer uma resistência do paciente a essa terapia, além de efeitos colaterais como: reação alérgica, renal, hepática, cardiológica ou até mesmo toxicidade neurológica, que embora não muito comum, representa um risco a todos os pacientes.<sup>2</sup>

### **Ozonioterapia**

A ozonioterapia é um tratamento terapêutico que consiste numa prática clínica integrativa e complementar para o tratamento de herpes simples tipo 1, que tem se mostrado promissor e com resultados positivos na Odontologia.<sup>1</sup> Apesar da ozonioterapia ter sido inserida na área odontológica na década 1950, só em 2018 o Ozônio foi implementado no Brasil como modalidade terapêutica auxiliar, sendo anexado ao Sistema Único de Saúde como uma prática integrativa e complementar para o tratamento de diversas patologias, oferecendo tratamento gratuito quando prescrito por um profissional credenciado. Na área odontológica, foi reconhecida como um procedimento em 2015 pelo Conselho Federal de Odontologia, e só pode ser exercida por profissionais que possuem a atualização em Ozonioterapia na área Odontológica.<sup>5</sup> O ozônio medicinal é um gás natural representado por três átomos de oxigênio ( $O_3$ ), um gás com odor característico, incolor, reativo e com grande instabilidade. A alta instabilidade desse gás e a reatividade desse composto molecular lhe dão propriedades antissépticas graças a sua alta capacidade oxidante, com efeitos adversos quase nulos.<sup>6</sup> O Ozônio é obtido através do oxigênio medicinal puro e corresponde a uma mistura de oxigênio puro (95% a 99,95%) e de ozônio puro (0,05% a 5%).<sup>7</sup> A Ozonioterapia pode apresentar alguns efeitos colaterais devido à caso de inalação do gás: náusea, vômito, dor de cabeça, tosse, irritação ocular, e nesses casos, o cirurgião dentista ou o médico deve deixar o paciente na posição supina, utilizar máscara de oxigênio e fazer a administração de ascorbato (vitamina C), N-

acetilcisteína e vitamina E.<sup>5</sup> A ozonioterapia, segundo a literatura, é contraindicada para gestantes e ou lactantes, anêmicos graves, cardiopatas, pacientes com intoxicação aguda por álcool, miastenia severa, trombocitopenia, hipertireoidismo, hemorragia ativa e deficiência da enzima glucose-6-fosfato desidrogenase - G6PD.<sup>5</sup>

### **Mecanismo de ação do ozônio e suas propriedades biológicas**

Seu efeito imunoestimulante ativa seu sistema imunológico, estimula a produção de células imunocompetentes e de imunoglobulinas, também ativa a citocina (Interferon) responsável pela ativação de macrófagos (célula do sistema imunitário), que tem a função de produzir e liberar substâncias que induzem a produção de células envolvidas em processos inflamatórios e imunitários.<sup>8</sup> Já sua ação anti-inflamatória e analgésica, tem capacidade de reduzir a produção de mediadores inflamatórios, auxiliando na diminuição de mediadores metabólicos da dor como interleucinas, leucotrienos e prostaglandinas.<sup>4</sup> O mecanismo de ação anti-hipóxico do ozônio, melhora o metabolismo no transporte de oxigênio no sangue, ativando os processos aeróbicos (glicólise, ciclo de kreb, oxidação de ácidos graxos), melhorando a circulação sanguínea local e o fornecimento de oxigênio nos tecidos e seu efeito biossintético auxilia na regeneração e cicatrização tecidual.<sup>6</sup> O ozônio tem se mostrado um agente antimicrobiano que atinge bactérias, fungos, protozoários e vírus. Nas bactérias atua na ruptura da integridade de sua membrana citoplasmática, por meio da oxidação dos fosfolipídios e lipoproteínas, gerando perda da função e a proliferação bacteriana, nos fungos e protozoários, o ozônio pode impedir seu crescimento em certos estágios, ainda são mecanismos que exigem mais estudos, nos vírus causa danos ao envelope lipídico e ao capsídeo viral, impedindo assim o ciclo reprodutivo, prejudicando sua capacidade de fixação viral.<sup>9</sup> As principais formas de aplicação da ozonioterapia na odontologia são através do óleo ozonizado, água ozonizada, e gás ozônio.<sup>10</sup> Na forma oleosa, não temos ozônio ativo e sim espécies reativas que são mais estáveis e com uma durabilidade maior, quando comparado com a água e o gás; na forma aquosa é grande aliada para desinfecção, possui ação antimicrobiana e otimização do processo de cicatrização, alcançando até 3,5 h de ação terapêutica; já na forma gasosa, pode ser utilizado de forma tópica ou através de injeções locais, suas principais ações baseiam-se na imunomodulação, bioestimulação e redução do processo de inflamação, é muito instável, havendo no máximo 10 min de ozônio ativo.<sup>11</sup>

## **Ozonioterapia na Odontologia**

Segundo Vasthavi et al. (2020), a irrigação do periodonto com água ozonizada tem se mostrado efetiva em tratamentos periodontais, devido ao seu efeito antimicrobiano e antisséptico, auxiliando na recuperação tecidual, melhorando a circulação sanguínea e o fornecimento de oxigênio na região, acarretando equilíbrio da microbiota periodontal, ativando a neoangiogênese local (formação de vasos sanguíneos), e assim ativando o sistema imune.<sup>12</sup>

Ajeti et al. (2018), com base nos resultados da pesquisa de um estudo in vivo com 40 pacientes, concluiu que ao tratar canais radiculares infectados com ozônio gasoso e um combinado de outros irrigantes (NaCl 0,9%, NaOCl 2,5% e digluconato de clorexidina 2%), obteve-se uma maior redução do número de colônias de bactérias aeróbias e anaeróbias, com maior ação antibacteriana, quando comparado ao uso dos irrigantes isoladamente. O ozônio tem sido investigado como coadjuvante em tratamentos endodônticos, sendo utilizado como substituto de irrigantes para desinfecção dos canais radiculares e túbulos dentinários, devido as suas possibilidades por promover a diminuição do número de microrganismos presentes no canal radicular.<sup>8</sup>

Dogan et al. (2014), comparou a eficácia da ozonioterapia e tratamento medicamentoso em 63 pacientes com disfunção temporomandibular, avaliando dor e abertura bucal, encontrando uma diminuição da dor em 87% dos pacientes no grupo O<sub>3</sub> e 80% no grupo com terapia medicamentosa. Concluiu-se que a terapia com O<sub>3</sub> gasoso foi um método mais eficaz para o tratamento da dor, uma vez que o gás ozônio, quando injetado dentro da cápsula articular, é capaz de atenuar o processo doloroso, reduzindo o processo inflamatório na região e aumentando a produção de mediadores anti-inflamatórios.<sup>10</sup>

Kruniÿ et al. (2019), comparou o efeito local do ozônio gasoso sobre bactérias em lesões cariosas profundas após a remoção incompleta da cárie, usando clorexidina 2 % como grupo controle. O efeito antibacteriano foi avaliado em 48 dentes e concluiu-se que o efeito antibacteriano do ozônio nas bactérias residuais após a remoção incompleta da cárie foi semelhante ao da clorexidina a 2%. O ozônio surge como desinfetante cavitário eficaz e biocompatível no tratamento de lesões cariosas profundas pela técnica de remoção incompleta de cárie, e a ozonioterapia surge como

um recurso adicional na redução de espécies cariogênicas, podendo reverter e interromper a progressão da doença cárie.<sup>13</sup>

Glória et al. (2020) avaliou a eficácia da água ozonizada na dor, edema e trismo após cirurgias de terceiros molares em 20 pacientes, comparando a ozonioterapia com o uso de água bidestilada. Concluiu-se que a água ozonizada foi compatível como método de irrigação, não inferior à água bidestilada, e teve efeitos satisfatórios no manejo da dor, edema e trismo após a remoção cirúrgica de terceiros molares. Sendo assim, a água ozonizada parece ser adequada para ser utilizada como agente irrigante durante cirurgias buco dentais; suas propriedades biológicas contribuem para reduzir complicações infecciosas pós-cirúrgicas, ajudam no processo de reparo tecidual e estimulam a vascularização e oxigenação local.<sup>11</sup>

Mostafa et al. (2018) avaliou o efeito terapêutico da combinação de ozônio tópico e terapia com esteroides, em comparação com ozônio tópico sozinho *versus* esteroide tópico, como controle no manejo do líquen plano oral atrófico erosivo. O ensaio clínico randomizado controlado incluiu 66 pacientes divididos em 3 grupos e foram avaliados dor e sinais clínicos. Os resultados revelaram melhora significativa no grupo combinado de ozônio e esteroide. O efeito do ozônio como terapia adjuvante no tratamento de líquen plano oral erosivo vem se mostrando benéfico devido as suas muitas propriedades terapêuticas: alívio dos sintomas dolorosos, melhora na cicatrização das lesões, modulação imunológica e aumento da microcirculação nos tecidos.<sup>14</sup>

Al-Omiri et al. (2016) avaliou o uso do ozônio tópico no tratamento da estomatite aftosa recorrente (EAR) em 69 pacientes em um estudo observacional de coorte controlado, não randomizado, duplo-cego (grupo teste). As principais medidas de desfecho avaliadas foram: dor, tamanho e duração da úlcera. Concluiu-se que a aplicação de ozônio tópico nas lesões EAR por 60 segundos reduziu os níveis de dor, tamanho e duração das úlceras, quando comparadas com o grupo controle. O ozônio é um poderoso oxidante, aumenta a capacidade de transporte de oxigênio, estimula a circulação sanguínea local e como consequência, aumenta a atividade celular e potencializa a cicatrização tecidual.<sup>6</sup>

Di Fede et al. (2022) avaliou a eficiência e segurança de uma mistura de O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> num método inovador de aplicação, ou seja, infiltrações de gás ozônio na mucosa oral de pacientes com osteonecrose de mandíbula em 7 pacientes com câncer. Em todos os casos, efeitos positivos foram observados a curto e longo prazo, levando a

sequestro espontâneo, cicatrização da mucosa, diminuição da dor e eliminando a necessidade de tratamento antimicrobiano sistêmico por longos períodos. Assim, o uso do ozônio medicinal provou ser uma ferramenta inovadora e eficaz para tratamentos não cirúrgicos em pacientes com osteonecrose.<sup>8</sup>

Petry et al. (2014) avaliou a atividade antiviral do ozônio gasoso contra o vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1) e o herpes vírus bovino (BoHV-1) em um estudo *in vitro*. Os experimentos foram realizados em uma câmara de fluxo laminar e o ozônio foi gerado por um purificador de ar comercial. A atividade antiviral foi medida pela titulação de alíquotas de HSV-1 e BoHV-1 expostos por 1, 2 e 3 h ao ozônio; amostras virais incubadas na ausência de ozônio foram tituladas como controle. Uma redução progressiva e significativa no título de HSV-1 foi observada após 1, 2 e 3 h (68,4 %, 82,2 % e 90,0 %, respectivamente) e para o BoHV-1, embora nenhuma inibição viral tenha sido detectada após uma exposição de 1 hora, uma exposição de 3 horas inibiu a viabilidade viral em mais de 99%. Nesse estudo, o ozônio demonstrou ter um efeito virucida significativo nos vírus do herpes humano e bovino.<sup>15</sup>

Kumar et al. (2016) avaliou, através de um estudo longitudinal, a eficácia do azeite ozonizado no tratamento de lesões e condições orais (ulcerações aftosas, herpes labial, candidíase oral, líquen plano oral e queilite angular) em 50 pacientes. O azeite ozonizado foi aplicado duas vezes ao dia até a lesão regredir (por no máximo 6 meses) e os autores concluíram que todas as lesões regrediram em pacientes com ulcerações aftosas, herpes labial, candidíase oral e queilite angular ou apresentaram melhora dos sinais e sintomas. A terapia com ozônio requer uma forma gasosa para ser mais eficaz, mas a forma tópica também pode trazer resultados positivos sem qualquer toxicidade ou efeito colateral, portanto, pode ser considerada uma terapia minimamente invasiva para as condições infecciosas e imunológicas.<sup>7</sup>

Dietrich et al. (2020) fez um estudo descritivo de relato de caso no tratamento com ozônio em herpes simples tipo 1. Uma paciente do sexo feminino com 20 anos de idade relatava episódios recorrentes (duas vezes ao ano) de herpes labial desde os 14 anos. Observou-se, após avaliação clínica inicial, que a paciente continha lesões ulceradas no período clínico ativo, localizadas no lábio inferior. Após a confirmação da paciente sobre não estar usando nenhum tipo de medicamento, a antissepsia foi realizada com óleo de girassol ozonizado, e em seguida, foi injetado gás ozônio (60µg/ml) ao redor das lesões, insuflado com seringa de 3 ml. Segundo os relatos do autor, 0,5 ml de gás ozônio foram injetados por região, totalizando 2 ml.

Posteriormente, a paciente foi orientada a fazer uso tópico de óleo ozonizado (2 vezes ao dia). A paciente relatou melhora na sintomatologia dolorosa e no aspecto vesicular imediatamente após a aplicação, reduzindo o desconforto estético e psicológico. Os efeitos colaterais relatados logo após a aplicação do ozônio foram edema, vermelhidão, dor devido à injeção do gás ozônio e distensão dos tecidos no momento da aplicação. Vale ressaltar que, neste caso, a paciente não foi anestesiada, mas não existe nenhuma contraindicação do uso de anestésicos locais. Após três dias do início da terapia com ozônio, observou-se a remissão total das lesões. Salienta-se que o ozônio age não apenas na inativação do vírus, mas também ajuda na analgesia e acelera a cicatrização das lesões. A paciente permaneceu em acompanhamento e preservação por 10 meses, sem novos episódios de ativação do vírus. Além disso, o tratamento foi bem aceito pela paciente e apresentou resultados satisfatórios, melhorou a sintomatologia dolorosa e aspecto clínico das lesões.<sup>1</sup>

A terapia complementar com ozônio tem sido utilizada em diversas áreas na Odontologia e vem se fortalecendo devido as suas várias propriedades biológicas imunoestimulantes, analgésicas, anti-inflamatórias, anti-hipóxicas, biossintéticas e antimicrobianas.<sup>14</sup> Na estomatologia, tem se mostrado eficaz no manejo de lesões virais, pois o ozônio causa danos ao capsídeo viral, impedindo assim o ciclo reprodutivo, prejudicando sua capacidade de fixação viral.<sup>1</sup> A literatura ainda tem relatos que o ozônio tem ação antioxidante, aumenta a oxigenação local dos tecidos, melhora a reparação tecidual e conseqüentemente, diminui a produção de mediadores da inflamação, sensação dolorosa, estimulando a vascularização e assim acelerando o processo de cicatrização, melhorando conseqüentemente, a resposta imunológica frente ao agente patológico.<sup>4</sup>

Apesar de extensivos relatos do uso da ozonioterapia na Odontologia, demonstrando-se altamente eficaz devido às suas propriedades imunoestimulantes, analgésicas, anti-inflamatórias, anti-hipóxicas, biossintéticas e antimicrobianas, existem poucos relatos na literatura em relação ao uso dessa terapia no tratamento do herpes simples labial. Nota-se que os trabalhos *in vitro* e relatos de caso mostraram resultados satisfatórios, porém destaca-se a necessidade de ensaios clínicos controlados com protocolos seguros e facilmente replicáveis para corroborar a eficácia desse tratamento.

### **Considerações finais**

A ozonioterapia tem se destacado em diversas especialidades odontológicas, devido as suas várias propriedades biológicas, se tornando cada vez mais promissora por ser uma terapia eficaz, segura, com custo baixo, fácil aplicação e minimamente invasiva. Mesmo não sendo uma modalidade de terapia convencional, está sendo utilizada como uma nova alternativa no tratamento de várias patologias orais para potencializar os resultados. Apesar dos vários relatos do uso da ozonioterapia como coadjuvante em diversas áreas da odontologia, a literatura é escassa quando se trata do uso dessa terapia no tratamento do herpes simples labial. Ressalta-se então, a necessidade de ensaios clínicos controlados e protocolos de aplicação do óleo ozonizado, da água ozonizada e do gás ozônio, para que a sua eficácia possa ser comprovada, bem como para garantir segurança nas terapêuticas realizadas.

### **REFERÊNCIAS**

- 1-Dietrich, L., Costa, M. D. M. A., Teodoro, T. A. D., Paranhos, L. R., & Silva, G. R. d. (2020). Ozone therapy in the treatment of recurrent herpes labialis: a clinical case report. *Research, Society and Development*, 9(10).
- 2-Rechenchoski, D. Z., Faccin-Galhardi, L. C., Linhares, R. E. C., & Nozawa, C. (2017). Herpesvirus: an underestimated virus. *Folia microbiologica*, 62(2), 151–156. <https://doi.org/10.1007/s12223-016-0482-7>.
- 3-Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Chi, A. C. (2016). *Patologia oral e maxilofacial* (4th ed.). Elsevier.
- 4-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>.
- 5-Bastos, P.L., Ottoboni, G.S., Karam, A.M., Sampieri, M.B. da S. and Araújo, E.F. de 2022. Ozone therapy in dentistry: a systematic review of literature. *Research,*

Society and Development. 11, 4 (Mar. 2022), e46711427474.  
DOI:<https://doi.org/10.33448/rsd-v11i4.27474>.

6-Al-Omiri, M. K., Hassan, R. S., AlZarea, B. K., & Lynch, E. (2016). Effects of combining ozone and hydrogen peroxide on tooth bleaching: A clinical study *Journal of dentistry*, 53, p.88–93. [doi.org/10.1016/j.jdent.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.08.002).

7-Kumar T, Arora N, Puri G, Aravinda K, Dixit A, Jatti D. Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial. *Contemp Clin Dent* 2016; 7:51-4.

8-Ajeti, N. N., Pustina-Krasniqi, T., & Apostolska, S. (2018). The Effect of Gaseous Ozone in Infected Root Canal. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(2), 389–396. [doi.org/10.3889/oamjms.2018.102](https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.102).

9-Di Fede O, Del Gaizo C, Panzarella V, et al. Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. *J Clin Med*. 2022;11(18):5307. Published 2022 Sep 9. doi: 10.3390/jcm11185307.

10-Doğan, M., Ozdemir Doğan, D., Düger, C., Ozdemir Kol, I., Akpınar, A., Mutaf, B., & Akar, T. (2014). Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. *Medical principles and practice: International journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 23(6), 507–510. [doi.org/10.1159/000365355](https://doi.org/10.1159/000365355).

11-Glória, J., Douglas-de-Oliveira, D. W., E Silva, L., Falci, S., & Dos Santos, C. (2020). Influence of ozonized water on pain, oedema, and trismus during impacted third molar surgery: a randomized, triple blind clinical trial. *BMC oral health*, 20(1), 41. [doi.org/10.1186/s12903-020-1029-5](https://doi.org/10.1186/s12903-020-1029-5).

12-Vasthavi, C., Babu, H. M., Rangaraju, V. M., Dasappa, S., Jagadish, L., & Shivamurthy, R. (2020). Evaluation of ozone as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinico-microbial

study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 24(1), 42–46. doi.org/10.4103/jisp.jisp\_162\_19.

13-Krunić, J., Stojanović, N., Đukić, L., Roganović, J., Popović, B., Simić, I., & Stojić, D. (2019). Clinical antibacterial effectiveness and biocompatibility of gaseous ozone after incomplete caries removal. *Clinical oral investigations*, 23(2), 785–792. doi.org/10.1007/s00784-018-2495-x.

14-Mostafa, B., & Zakaria, M. (2018). Evaluation of Combined Topical Ozone and Steroid Therapy in Management of Oral Lichen Planus. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(5), 879–884. doi.org/10.3889/oamjms.2018.219.

15-Greici Petry, Luciana Grazziotin Rossato, Jaqueline Nespolo, Luiz Carlos Kreutz & Charise Dallazem Bertol (2014) In Vitro Inactivation of Herpes Virus by Ozone, *Ozone: Science & Engineering: The Journal of the International Ozone Association*, 36:3, 249-252, DOI: 10.1080/01919512.2013.862165.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O herpes simples labial é uma doença viral infectocontagiosa muito comum e com grande prevalência na população mundial. Estima-se que mais de 50 % da população, foram infectadas e ou são portadoras do vírus HSV-1 oral, mesmo que ainda não tenham tido nenhum sintoma. Na maioria dos casos, o vírus permanece latente durante toda a vida do indivíduo, podendo em qualquer momento ser ativado ou reativado. É uma doença recorrente que causa desfiguração estética e sofrimento psicossocial, sem cura disponível até o presente momento. Sendo assim, terapias alternativas são de grande valia para a diminuição dos sintomas e remissão rápida do período ativo.

Embora a ozonioterapia não seja uma modalidade de terapia convencional, parece ser uma nova alternativa terapêutica no tratamento de lesões de herpes simples tipo 1, uma vez que além das propriedades do ozônio (propriedades imunoestimulantes, analgésicas, anti-inflamatórias, anti-hipóxicas, biossintéticas e antimicrobianas), essa terapia tem se demonstrado eficaz, segura, com baixo custo, de fácil aplicação e minimamente invasiva. Ressalta-se que o uso do ozônio associado a uma técnica correta e segura pode devolver qualidade de vida aos pacientes, mais saúde e bem-estar para a população portadora de episódios recorrentes de herpes simples labial, de um modo geral. Diante disso, evidencia-se a necessidade de mais pesquisas, ensaios clínicos controlados e protocolos de aplicação, para avaliar e demonstrar a efetividade, mecanismo de ação, bem como padronização das doses e concentrações do ozônio como parte integrativa da ozonioterapia no tratamento do herpes simples labial, garantindo assim eficácia e segurança nas terapêuticas realizadas.

## REFERÊNCIAS

- ARDUINO P. G.; PORTER S. R. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. n. 37, p. 107-121. 2008.
- BIRKMANN, A., & ZIMMERMANN, H. HSV antivirals? Current and future treatment options. *Curr Opin Virol*, n.18, p. 9–13. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.01.013>>.
- BOJOVIĆ, M., KESIĆ, L., JOVANOVIĆ, G., BURIC, N., SAVIĆ, Z., OBRADOVIĆ, R., & PETROVIĆ, M. S. Application of soft laser in the treatment of herpes labialis- pilot study. *Acta Stomatologica Naissi*, n. 30, p. 1342-1347, 2014.
- CESAR, A. L. M.; ABREU, C. C. S.; GOMES, E. A. C.; BARKI, M. C. de L. J. M.; FONTES, K.B.F. da C. Ozonioterapia: suas propriedades e aplicações na Estomatologia. *Rev. Bras. Odontol.* v. 76, n. 2, p. 55, 2019.
- CONSOLARO, A.; CONSOLARO, M. F. Diagnóstico e tratamento do herpes simples recorrente peribucal e intrabucal na prática ortodôntica. *Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, Maringa, v. 14, n. 3, p. 16-24, 2009.
- CHI, C. C.; WANG, S. H.; DELAMERE, F. M.; WOJNAROWSKA, F.; PETERS, M. C.; KANJIRATH, P. P. Interventions for prevention of herpes simplex labialis (cold sores on the lips). *Cochrane Database Syst Rev*, n. 8, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010095.pub2>>.
- DIETRICH, L.; COSTA, M. D. M. A.; TEODORO, T. A. D.; PARANHOS, L. R.; SILVA, G. R. D. Ozone therapy in the treatment of recurrent herpes labialis: a clinical case report. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 10, 2020.
- GULAFSHA, M.; ANUROOPA, P. Miracle of ozone in dentistry: an overview. *World J Pharm Res*, v. 8, p. 665-677, 2019.
- 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. *Bulletin of the World Health Organization*, 98(5), 315–329. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.237149>.
- KIM, J-G; YOUSEF, A. E.; DAVE, S. Application of ozone for enhancing the microbiological safety and quality of foods: a review. *Journal of food protection*, v. 62, n. 9, p. 1071-1087, 1999.
- KHAN, D. M. Ozone therapy in oral diseases: a reply to antibiotic resistance. *World journal of pharmaceutical research*, v. 6, n. 4, p. 1476–1481, 2017.

NAIK, S. V. K. R.; KOHLI, S.; ZOHABHASAN, S.; BHATIA S. Ozone - a biological therapy in dentistry - reality or myth? *Open dent j.* v. 11, n. 10: p. 196-206. 2016Doi: 10.2174/1874210601610010196. Pmid: 27386005; pmcid: pmc4911747.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M.; CHI, A. C. *Patologia oral e Maxilofacial*. 4 ed. Elsevier, 2016

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Herpes simplex virus. World Health Organization. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>>. Acesso em: 15 /10/2022.

RAMALHO, K. M.; CUNHA, S. R.; GONÇALVES, F.; ESCUDEIRO, G. S.; STEINER-OLIVEIRA, C.; HORLIANA, A. C. R. T.; EDUARDO, C. D. P. Photodynamic therapy and Acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis: A controlled randomized clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, n. 33. 2021

SIEGEL, M. A. Diagnosis and management of recurrent herpes simplex infections. *American Dental Association Journal*, v. 133, n. 9, p. 1245–9. 2002. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2002.0366>>.

VARIANI, G. C. C. R.; PALLUDO, A. G.; PENSIN, N. R.; HAHN, C. F. P.; BOLETA-CERANTO, D. D. C. F. Avaliação do efeito de pomada de própolis para tratamento de herpes labial recorrente - um estudo piloto. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 21, n. 1, p. 13-18. 2017.

VAZZOLLER, R. M. S.; FERNANDES, R. D.; SENA, R. M. M. D.; SENNA, A. M. D. Tratamento do herpes simples por meio da laserterapia: relato de casos. *Revista Científica do ITP*.

## **ANEXO 1 – Normas para a publicação na revista Saúde (Santa Maria).**

### Diretrizes para Autores

#### **\*NÃO É COBRADO TAXA EM NENHUMA ETAPA DE PUBLICAÇÃO\***

As publicações podem ser submetidas em português, inglês ou espanhol na Revista Saúde (Santa Maria), dentro das seguintes seções: Enfermagem, Medicina, Fisioterapia, Farmácia, Terapia Ocupacional, Educação Física, Nutrição, Fonoaudiologia, Odontologia, Medicina Veterinária, Biomedicina, Biotecnologia, Ciências Biológicas e Ambientais, Saúde Coletiva e Interdisciplinar. Cada edição publicará manuscritos que podem ser apresentados nas categorias:

(A quantidade máxima de palavras do artigo não inclui os resumos e referências - LEIA ATENTAMENTE)

1- Artigos originais: destinados a divulgar resultados de pesquisa científica, original, inédita e concluída. A sua estrutura deve conter os seguintes itens: Resumos, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Considerações Finais e Referências (máximo 300 palavras-resumo, 3.500 palavras-artigo e até 30 referências).

2- Artigos de revisão: revisão sistemática da literatura, os quais apresentam uma metodologia padronizada, com procedimentos de busca, seleção e análise bem delineados e claramente definidos. (máximo 300 palavras-resumo, 4.500 palavras-artigo e sem número máximo de referências)

3- Relato de caso: deve apresentar um caso raro e de interesse à comunidade científica. Deve conter uma breve introdução sobre a importância do assunto e ser escrito com base em relatórios de exames, tratamento e prognóstico do caso. Assim como, uma breve discussão sobre a importância dos achados e apresentação do caso em relação à literatura. A sua estrutura deve conter os seguintes itens: Breve Introdução com revisão de literatura atualizada, Relato do Caso, Considerações Finais e Referências (máximo 150 palavras-resumo, 3.500 palavras-artigo e até 15 referências).

4- Carta ao editor: as cartas para o editor podem ser escritas em resposta a conteúdo publicado anteriormente na revista Saúde (Santa Maria), ou sobre qualquer assunto de interesse geral, atuais e relacionados à saúde que apresente impacto a comunidade. A sua estrutura deve conter os seguintes itens: Título e Texto título. As cartas ao Editor não passarão por revisão de pares e serão publicadas de acordo com a avaliação dos editores. (máximo 2 páginas-artigo e até 5 referências).

5- Comunicações breves (Nota prévia): A sua estrutura deve conter os seguintes itens: Resumo, Texto, Figuras ou Tabelas, Considerações Finais e Referências (máximo 200 palavras-resumo, 10 páginas-artigo, 2 figuras ou tabelas ou 1 de casa e até 15 referências).

## RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA SUBMISSÃO

- a) Cabe aos autores a responsabilidade da revisão gramatical do português, inglês ou espanhol de seu manuscrito. Saúde (Sta Maria) se reserva o direito de solicitar, caso julgar necessário, o certificado do tradutor da língua inglesa e/ou espanhola.
- b) Os autores não são submetidos à taxa de submissão de artigos, de avaliação e nem de publicação.
- c) Recomenda-se que os manuscritos submetidos não tratem apenas de questões de interesse local, mas apresentem uma análise ampliada que situe os achados da pesquisa ou revisão no cenário da literatura nacional e internacional acerca do assunto, deixando claro o caráter inédito da contribuição que o manuscrito traz.
- d) Saúde (Sta Maria) inclui em seus “critérios para autoria”, portanto que devem ser consideradas autores, somente as pessoas que contribuíram diretamente com o conteúdo intelectual, mentor da ideia inicial, planejamento do estudo e ou interpretação dos resultados finais, auxílio na escrita, revisão nas versões sucessivas e aprovação final do artigo. Auxílio na coleta de dados e ou de outro tipo não são considerados critérios para autoria e, quando cabível, devem constar apenas na sessão de agradecimentos.

## NORMAS DE FORMATAÇÃO

### 1. Página de título

Título completo: deve constar título completo (no idioma português e em inglês) ou para manuscrito em inglês (no idioma inglês e em português) ou para manuscrito em espanhol (no idioma espanhol e em inglês). (máximo 50 palavras).

### 2. Resumo:

Conter as principais partes do trabalho e ressaltando os dados mais significativos, em português e inglês (ou em outros idiomas como no título). Para os artigos originais, devem ser estruturados: Objetivo, Métodos, Resultados e Considerações Finais. Para os artigos das demais seções: não deve ser estruturado. (máximo 300 palavras).

### 3. Descritores:

- a) Devem ser fornecidos no mínimo três e máximo cinco termos em português e inglês (ou em outros idiomas como no título).

b) Os descritores devem ser baseados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) publicado pela Bireme, que é uma tradução do Medical Subject Headings (MeSH), da National Library of Medicine, e está disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>.

#### 4. Apresentação do texto:

a) Devem ser submetidos em arquivo Word®.

b) Corpo do texto: apresentado em folha A4, com fonte Times New Roman, tamanho 12, possuir espaçamento 1,5 (entrelinhas).

c) Deverá ser iniciado pela introdução e apresentado de maneira contínua, sem novas páginas para cada subtítulo.

d) As imagens e tabelas devem estar contidas no texto.

e) Para qualquer dúvida: seguir normas Vancouver.

#### 5. Tabelas:

a) Devem ser numeradas consecutivamente e inseridas após sua citação no texto (não deve vir em arquivo separado).

b) Dever conter um título conciso, porém explicativo.

c) Conteúdo em fonte 12 com espaçamento simples.

d) Não usar linhas horizontais ou verticais internas.

e) Colocar no rodapé da tabela notas explicativas, quando necessária e legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

f) (no máximo quatro).

#### 6. Imagens:

a) Todas as figuras (desenhos, gráficos, fotografias e quadros) devem estar citadas no texto e ser submetidas no tamanho exato ou acima do pretendido para a publicação.

b) A numeração deve ser sequencial na ordem em que foram citadas no texto.

c) Se as figuras já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor, constando, na legenda da ilustração, a fonte original de publicação.

d) (no máximo quatro).

#### 7. Citações:

a) As citações devem ser numeradas de forma consecutiva, na medida em que ocorrerem no texto.

b) As citações devem ser realizadas utilizando numeração arábica, sobrescrita, em ordem numérica crescente, com vírgula (Exemplo: Enfermagem<sup>1,2,3</sup>)

#### 8. Referências:

a) A quantidade de referências deve estar de acordo com a categoria do manuscrito.

b) As referências listadas serão normatizadas de acordo com o "Estilo Vancouver", norma elaborada pelo International Committee of Medical Journals Editors (<http://www.icmje.org>).

c) Os títulos de periódicos devem ser referidos abreviados de acordo com o estilo apresentado pela List of Journals Indexed in Index Medicus, da National Library of Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

d) Quando o documento possui de um até seis autores, citar todos os autores, separados por vírgula; quando possui mais de seis autores, citar todos os seis primeiros autores seguidos da expressão latina "et al."

e) Para abreviatura dos títulos de periódicos nacionais e latino-americanos, consultar o site: <http://portal.revistas.bvs.br> eliminando os pontos da abreviatura, com exceção do último ponto para separar do ano. Ao citar as referências, tenha cuidado, para evitar o erro no nome dos autores, na citação do periódico, ano, volume e no número de páginas. Para tanto, recomenda-se o uso do DOI.

f) A apresentação das referências listadas deverá ser em espaço simples, sem parágrafos, sem recuos e ordenadas numericamente de acordo com a ordem apresentada no texto.

g) As referências devem estar atualizadas e não mais de 10 anos.

#### Exemplos de citações de referência

Artigos: Safadi MA, Carvalhanas TR, Paula de Lemos A, et al. Carriage rate and effects of vaccination after outbreaks of serogroup C meningococcal disease, Brazil, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20:806-11

Livros: Griffin DE. Alphaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, editors. *Field's virology*. vol. 2 Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

Capítulo de Livro: Prazeres SJ, Silva, ACB. Tratamento de feridas: teoria e prática. In: Prazeres SJ, organizadora. *Úlceras por pressão*. 1a ed. Porto Alegre: Moriá; 2009. p.112-38.

#### 9. Agradecimentos:

Inclui colaborações de pessoas que merecem reconhecimento, mas que não justificam sua inclusão como autor. Inserir agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico etc.

Manuscritos que necessitam incluir informação referente a adoção de padrões para apresentação de resultados de pesquisa clínica indicados por ICJME e a rede Equator (indicação checklist e ou fluxograma) que pode ser obtida no site <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>: - Ensaio clínico randomizado - CONSORT (checklist e fluxograma); revisões sistemáticas e metanálises - PRISMA (checklist e fluxograma).; estudos observacionais em epidemiologia - STROBE (checklist); relatos de Casos – CARE (checklist); estudos qualitativos - COREQ (checklist).