

Ozonioterapia no Tratamento de Lesões Orais: Uma Revisão De Literatura

Ozone Therapy in the Treatment of Oral Lesions: A Literature Review.

Giovana dos Santos Lima Dutra

Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fernanda Vieira Heimlich

Faculdade de Odontologia, Centro Universitário Aparício Carvalho, Porto Velho, RO, Brasil.

Ana Carolina Plado Barreto de Almeida

Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ana Carolina Kaczmarkiewicz de Souza,

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Nathália de Almeida Freire

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Mônica Simões Israel

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

RESUMO

As propriedades terapêuticas do ozônio, incluindo a melhora na cicatrização de feridas, oxigenação e redução de sintomas dolorosos, têm sido discutidas no contexto de terapia adjuvante para lesões na cavidade oral. Esta revisão tem como objetivo demonstrar o efeito do ozônio nas seguintes lesões da mucosa oral: líquen plano oral, úlcera oral, infecções fúngicas, úlcera aftosa recorrente, herpes oral, mucosite oral, osteomielite, osteonecrose e osteomielite dos maxilares. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em quatro bases de dados, abrangendo artigos publicados em inglês e espanhol. Ensaios clínicos e relatos de casos que apresentaram resultados positivos, neutros e negativos relacionados ao tratamento com ozônio foram avaliados. Os resultados desta pesquisa indicam que a terapia com ozônio promove, na maioria dos pacientes, melhorias na oxigenação tecidual, cicatrização de feridas e redução de sintomas dolorosos quando utilizada de forma adequada. No entanto, ainda há uma carência de estudos na literatura para estabelecer protocolos específicos para cada complicação observada.

Palavras-chave: Ozônio; ozonioterapia; mucosa oral; água ozonizada; óleo ozonizado.

ABSTRACT

The therapeutic properties of ozone, including improvement in wound healing, oxygenation, and reduction of painful symptoms, have been discussed in the context of adjunctive therapy for oral cavity lesions. This review aims to demonstrate the effect of ozone on the following oral mucosa lesions: oral lichen planus, oral ulcer, oral fungal infection, recurrent aphthous ulcer, oral herpes, oral mucositis, osteomyelitis, osteonecrosis, and jaw osteomyelitis. To achieve this, a bibliographic search was conducted in four databases, covering articles published in English and Spanish. Clinical trials and case reports that presented positive, neutral, and negative outcomes related to ozone treatment were evaluated. The results of this research indicate that ozone therapy promotes, in the majority of patients, improvements in tissue oxygenation, wound healing, and reduction of painful symptoms when used appropriately. However, there is still a lack of studies in the literature to establish specific protocols for each observed complication.

Keywords: Ozone; ozone therapy; oral mucosa; ozonized water; ozonized oil.

INTRODUÇÃO

A prática odontológica tem evoluído em seu campo de atuação e nas terapias aplicáveis ao tratamento de condições orais. Um alvo de estudo mais recente no campo da Odontologia é a ozonioterapia.^{1,2} O ozônio é um composto altamente reativo, composto por três átomos de oxigênio, que atua como oxidante. No entanto, patógenos como bactérias contêm quantidades muito pequenas de antioxidantes em suas membranas, tornando-se suscetíveis ao ozônio, que destrói a membrana celular.¹

Os efeitos do ozônio e de seus derivados têm sido estudados em diversos campos da saúde, mas não há consenso na comunidade médica sobre sua utilização e benefícios. Diferentemente de outros fármacos, o ozônio não atua diretamente por meio das interações tradicionais fármaco-receptor². Este composto e seus derivados são oxidantes e possuem a capacidade de estimular a circulação sanguínea e as respostas imunológicas^{3, 4, 5, 6}, induzindo a produção do fator de necrose tumoral (TNF- α), leucotrienos, interleucinas e prostaglandinas, que terminam a inflamação e aceleram a cicatrização dos tecidos⁷.

Em diversas áreas, esta molécula tem se tornado conhecida por seu potencial antibacteriano⁸, bem como pela ausência de efeitos colaterais típicos da terapia antibiótica tradicional⁹. Dependendo do método de administração, local de aplicação, dosagem e formulações dos derivados, diferentes pequenas moléculas são produzidas, atuando como ligantes que podem aumentar ou diminuir a atividade enzimática, a expressão gênica ou os sinais celulares². Ademais, devido ao seu elevado poder oxidativo e efeito sobre bactérias, vírus e fungos, a ozonioterapia tem sido utilizada no tratamento de 260 diferentes patologias¹⁰, podendo ser administrada por diversos meios, como gás, água e óleo¹¹.

Devido às características anatômicas da cavidade oral, qualquer erosão nesta área está em constante contato com 300 ou mais tipos de microrganismos¹², o que explica por que os antibacterianos são os medicamentos mais frequentemente prescritos. No entanto, essa terapia muitas vezes acarreta consequências, como disbiose, desenvolvimento de infecções fúngicas, surgimento de resistência de microrganismos e sensibilização do organismo¹³.

A reação de peroxidação que ocorre durante a terapia é um estresse oxidativo que também ocorre fisiologicamente e, no caso da ozonioterapia, gera um estresse oxidativo agudo, transitório e controlado, sendo rapidamente resolvido pelo organismo sem gerar maiores problemas¹⁴. Em estudos conduzidos in vitro, o ozônio não altera a vitalidade celular nem gera mutações. Apesar de ser potencialmente tóxico e mutagênico como outros fármacos citotóxicos, sua toxicidade é uma das mais baixas já observadas na medicina¹⁵.

É fundamental que a quantidade de ozônio utilizada não exceda a capacidade fisiológica dos antioxidantes do organismo, além da necessidade de treinamento profissional para o uso correto desta terapia. No entanto, ainda não há uma padronização mundial sobre a aplicabilidade do ozônio, o que torna seu uso empírico. Ademais, uma dosagem pode ser adequada para obter uma certa resposta terapêutica, mas insuficiente para outra condição, devido à complexidade do ozônio e seus derivados¹⁶. A comunidade médica que pratica a ozonioterapia enfatiza que sua resposta

à dose de ozônio segue o princípio: concentrações baixas mostram alta eficácia, que diminui com o aumento das concentrações, revertendo finalmente para um efeito ineficaz¹⁷.

Em suma, dada a crescente utilização da ozonioterapia na odontologia, mas ainda pouco abordada no manejo das lesões orais, este estudo visa preencher as lacunas de conhecimento relacionadas ao uso do ozônio e seus derivados no tratamento de lesões da mucosa oral.

METODOLOGIA

Foi realizada uma busca abrangente na literatura, de 2002 até o ano de 2022, combinando os termos de busca "ozônio", "ozonioterapia" e "óleo ozonizado" com as lesões orais: líquen plano oral, úlceras orais, infecções fúngicas orais, úlcera aftosa recorrente, herpes, mucosite oral, osteomielite, osteonecrose e osteorradionecrose dos maxilares. A revisão contou artigos completos adquiridas das bases de dados PubMed, Scopus, Google Scholar e Web of Science, publicados em inglês ou espanhol. Ensaio clínico e relatos de casos com resultados positivos, neutros e negativos relacionados às especificações do tratamento com ozônio foram avaliados. Dessa forma, foram excluídos desta revisão os artigos que não descreveram adequadamente a abordagem da ozonioterapia e os resultados nas lesões da cavidade oral.

RESULTADOS

Líquen Plano Oral

O líquen plano oral é uma doença crônica imunológica e conta com diversas opções de terapêuticas. Estudos utilizando a ozonioterapia como uma dessas opções tem sido realizados. O primeiro estudo¹⁸ investiga a eficácia da água ozonizada em associação com corticosteroides tópicos convencionais para o tratamento da doença, no qual os pacientes realizavam bochechos com água ozonizada durante 1 minuto, quatro vezes por semana, durante um mês. Além disso, todos os pacientes receberam terapia convencional com corticosteroides tópicos (comprimidos solúveis de betametasona, 2 bochechos/dia por 4 semanas). Como resultado, todos os participantes apresentaram melhora significativa na sintomatologia dolorosa, com o grupo tratado com ozônio exibindo a maior taxa de melhora.

Kumar T. *et al.*,¹⁹ avaliaram a eficácia do óleo de oliva ozonizado no tratamento do líquen plano erosivo. O óleo foi aplicado na mucosa oral com algodão esterilizado, duas vezes ao dia, até a regressão da lesão, por um período máximo de 6 meses. Os pacientes também enxaguavam a boca com água destilada. Todos os pacientes apresentaram melhora nos sinais e sintomas, com redução ou ausência da sensação de queimação.

Em contrapartida, o estudo clínico conduzido por Mostafa *et al.*,²⁰ também avaliou a eficácia do uso de ozônio combinado com esteroides. Um grupo de participantes foram tratados apenas com esteroides tópicos, outro apenas

com ozônio tópico e um terceiro grupo, com uma combinação dos dois. A terapia com esteroides tópicos envolveu o uso de pomada de triancinolona acetonida a 0,1%, aplicada quatro vezes ao dia durante quatro semanas. O ozônio foi aplicado nas lesões por meio de dispositivos de vidro especiais, que permitiam uma vedação adequada para prevenir a fuga de gás, sobre as lesões durante 1 minuto com uma intensidade de 60%, duas vezes por semana durante quatro semanas. As maiores porcentagens de mudança foram observadas no terceiro grupo.

Úlceras orais

O tratamento de lesões erosivas e ulcerativas da cavidade oral é um desafio relevante devido à cronicidade do processo^{21,22}. Considerando essa cronicidade, o tratamento deve ter uma abordagem etiopatogênica estabelecida. As desordens dentárias geriátricas podem ser causadas por processos infecciosos, autoimunes, traumas, reações alérgicas ou tratamento ortopédico inadequado. Além disso, questões de etiologia e patogênese ainda geram divergências científicas⁹.

Um estudo conduzido por Alexandrina *et al.*⁹ demonstrou a eficácia do óleo ozonizado e da água ozonizada no tratamento de lesões ulceradas por trauma, promovendo a cicatrização da ferida epitelial e a redução da dor relatada pelos pacientes. Além disso, através de indicadores citobacterioscópicos, foi observada uma redução significativa nos índices de macrófagos, fungos *Candida* e flora de cocos após 7 e 14 dias de tratamento⁹.

Ademais, um estudo observacional controlado e cego demonstrou que a exposição de úlceras traumáticas ao gás ozonizado durante 60 segundos promoveu cicatrização mais rápida das lesões e redução dos níveis de dor. A duração das úlceras, assim como o tamanho e os níveis de dor relatados do primeiro ao décimo dia diminuíram significativamente mais no grupo tratado com ozônio⁸.

Infecções fúngicas

Candidíase oral

Por ser uma doença oportunista de natureza infecciosa causada por um aumento das espécies de *Candida*, em particular *Candida albicans*, estudos voltados para eliminação desse fungo tem sido conduzidos.²³ Um estudo clínico experimental²⁴ testou o efeito do gás ozonizado no tratamento de infecção por *Candida* em camundongos imunossuprimidos obtendo o resultado da redução efetiva das lesões na cavidade oral.

Arita M. *et al.*,¹⁰ e Mirmortazavi A. *et al.*,²⁵ realizaram um estudo experimental para analisar a eficácia do ozônio como antifúngico para *Candida albicans* aderido à próteses dentárias responsáveis pela ocorrência de estomatite protética²⁶. Os resultados foram promissores: a lavagem com água ozonizada resultou em menor concentração desses microrganismos^{25,27}, porém foi comprovado que a atividade microbicida é dependente do tempo, necessitando de pelo menos 30 minutos para ser eficaz²⁷. Outro estudo²⁸ mostrou resultados semelhantes, indicando que o aumento da concentração de ozônio leva à menor formação de biofilme. Já Monzillo V. *et al.*,²⁹ realizaram um estudo clínico

comparando o gel ozonizado com o gel de clorexidina em quatro tipos de espécies de *Candida*. Em todos os casos, observou-se sensibilidade do fungo ao gel, demonstrando eficácia de ambos os tratamentos sem discrepâncias relevantes entre eles.

Nos casos de queilite angular, as propriedades antimicrobianas e de cicatrização rápida do ozônio, tanto em formato de água quanto de óleo, sugerem que ele pode ser eficaz no tratamento dessa lesão³¹. No entanto, a literatura sobre o uso do ozônio no tratamento dessa condição.

Ulceração aftosa recorrente

Como bem documentado na literatura, essa doença resulta de uma etiologia multifatorial variada, ainda pouco compreendida. As opções de tratamento são, em grande parte, paliativas e visam reduzir os sintomas, melhorando o conforto³². Como alternativa, o uso ozônio tem se mostrado eficaz quando aplicado topicamente nas áreas cutâneas e mucosas afetada, porém, deve-se ressaltar que o mesmo é considerado instável. Essa forma instável de moléculas de ozônio é estabilizada com ácido graxo monoinsaturado, como o ácido oleico. Esse produto, obtido como óleo ozonizado, é utilizado para tratar áreas cutâneas e mucosas anormais do corpo.³³

Um estudo randomizado, cego e controlado por placebo realizados em pacientes diagnosticados com úlcera aftosa recorrente utilizou do óleo ozonizado (Ozone Forum, Pvt. Ltd, Mumbai, feito com óleo de gergelim) para tratamento das lesões. Os resultados demonstraram uma redução significativa no tamanho da úlcera, eritema e dor nos dias de tratamento sucessivos, em comparação ao período pré-tratamento, mais do que nos outros dois grupos (óleo de gergelim puro e água destilada). Na comparação entre os grupos, houve uma redução significativa na cicatrização geral das úlceras no 2º e 4º dia de avaliação no grupo tratado com ozônio.

Da mesma forma, outra investigação experimental em um modelo animal³⁴ encontrou a correção de alterações teciduais na estomatite aftosa recorrente crônica por meio da terapia com ozônio, que desencadeou, morfológicamente, o desaparecimento dos processos necrobióticos, epitelização do defeito aftoso, crescimento de bandas acantóticas, redução marcante de células inflamatórias e restauração das camadas de células epiteliais.³⁴

Por último, Al-Omiri, K. *et al.*³⁵ realizaram um estudo com 69 pacientes diagnosticados com RAS, e as úlceras no grupo de teste foram expostas a 2350 ppm de gás ozônio com uma taxa de fluxo de 615 cc por minuto por 60 segundos. A duração da úlcera no grupo de teste variou entre 7 e 10 dias. Os resultados deste estudo demonstraram que a aplicação de ozônio nas lesões por 60 segundos leva a uma redução nos níveis de dor, bem como a uma melhora na cicatrização das úlceras, reduzindo o tamanho e a duração das úlceras.³⁵

Herpes

Diversos estudos já comprovaram o efeito benéfico da ozonioterapia em indivíduos afetados por essa condição^{19,37,38}. Em um experimento³⁶ foi demonstrado que todos os pacientes com herpes labial alcançaram 100% de

cura em um intervalo médio de tratamento de 2,2 dias, através do uso do óleo ozonizado no tratamento dessas lesões. Os pacientes foram instruídos a enxaguar suas bocas com água destilada com posterior aplicação do óleo de oliva ozonizado nas lesões em mucosa. Seguindo este mesmo princípio, outro estudo³⁷ investigou o potencial terapêutico do ozônio aquoso no tratamento da infecção pelo vírus herpes simples. Diferentes concentrações de ozônio aquoso foram aplicadas em células in vitro contaminadas com o vírus. O ozônio aquoso foi preparado com uma faixa de concentração de ozônio de 0,003 a 0,02 mg/L. Observou-se que com uma dose de 0,1 ml de ozônio aquoso, ocorreu inibição completa da replicação

Em um terceiro estudo³⁸, o vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1) foi gradualmente exposto a aplicações de plasma de baixa temperatura (LTP). Espécies reativas do LTP são rapidamente produzidas e representam uma fonte notável de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, incluindo oxigênio (O₂), ozônio (O₃) e radicais hidroxila, com tempos de exposição variando de 0 a 150 segundos. A atividade antiviral in vitro do ozônio contra o HSV-1 foi medida, e as células foram expostas ao composto por 1, 2 e 3 horas. Observou-se uma inibição progressiva do HSV-1, concluindo que a terapia com ozônio promoveu uma redução significativa de mais de 90%.³⁸

Mucosite oral

A mucosite oral (MO) é definida como inflamação e ulceração da mucosa oral com formação de pseudomembrana, considerada efeito debilitante frequente e doloroso da radioterapia (RT) e quimioterapia. Por possuir efeitos colaterais importantes ao paciente oncológicos, autores se dedicam em terapias para seu manejo, como pode ser observado em um estudo transversal conduzido por Farzad *et al.*,⁴¹. O estudo propôs o uso do bochecho com 15 mL de água ozonizada com uma concentração de 20-50 ppm por um minuto antes e após cada sessão de RT a partir da primeira sessão. O grupo tratado com ozônio enxaguava a cavidade oral com 15 mL de água ozonizada com uma concentração de 20-50 ppm por três minutos e depois a engolia antes e após cada sessão. Os grupos tratados com ozônio apresentaram menor grau de MO do que o grupo não tratado com ozônio. Além disso, a gravidade da dor foi significativamente menor nos grupos tratados com ozônio.

Como forma de veículo preferencial para o tratamento dessas lesões, o enxágue bucal com água ozonizada é amplamente documentado na literatura. Estudos com nanobolhas⁴² de água ozonizada mostraram uma redução na contagem bacteriana e um aumento na cicatrização da MO quimio-induzida. Além disso, um relato de caso⁴³ concluiu que a administração diária de água e gás ozonizado resultou em uma resposta positiva da MO, permitindo ao paciente comer normalmente e eliminar a necessidade de medicação para dor. Outro relato,⁴⁴ em um paciente pediátrico oncológico, observou que, em cinco dias, a dor do paciente diminuiu e houve cicatrização da mucosite oral com o uso de enxaguante de água ozonizada, permitindo-lhe consumir alimentos sólidos novamente.

Bayer *et al.*,⁴⁵ realizaram um estudo laboratorial com um modelo animal para comparar laserterapia com ozônio no tratamento da MO. A terapia foi administrada na forma gasosa, sobre a área ulcerada, com 80% de oxigênio por 120 segundos por dia, durante cinco dias. O PDGF-BB aumentou ligeiramente no grupo tratado com laser; no

entanto, o bFGF também foi estimulado pelo ozônio, sendo os resultados no grupo do laser estatisticamente significativos. Os dados deste estudo sugerem que tanto a terapia com laser quanto a terapia com ozônio têm efeitos positivos no tratamento da MO. No entanto, a terapia com laser de baixa intensidade parece ser mais eficaz do que a terapia com ozônio.⁴⁵

Osteomielite

Por ser tratar de uma doença óssea inflamatória caracterizada por destruição e perda óssea progressiva^{45, 46} e apresentar infecções recorrentes e persistentes agent⁴⁷, além de uma ampla resistência antimicrobiana, os achados relatados são encorajadores.⁴⁹ Tal fato pode ser observado em um estudo experimental realizado por Escarpanter *et al.*⁴⁹ que investigou a influência do uso terapêutico da ozonioterapia nas formas local e sistêmica em pacientes com osteomielite supurativa crônica. Os resultados foram promissores, com 73% dos pacientes alcançando cessação do estado supurativo da lesão inflamatória e 86% apresentando melhora do quadro de saúde sistêmica. Outro estudo⁵⁰ mostrou resultados semelhantes: menor inflamação sistêmica no grupo de ratos tratados com insuflação retal.

Dois estudos experimentais investigaram a influência terapêutica de injeções intraperitoneais de uma mistura de gás O3/O2 em ratos com osteomielite.^{51,52} Ambos os resultados foram promissores em relação à inflamação, necrose e formação de abscessos, demonstrando a eficácia da ozonioterapia em reduzir os efeitos bioquímicos e histopatológicos deletérios da osteomielite, ao aumentar os mecanismos antioxidantes e diminuir o estresse oxidativo.^{51,52} Por outro lado, um estudo clínico⁵³ utilizou a terapia com ozônio em pacientes com osteomielite, empregando diferentes modos de aplicação, como auto-hemoterapia, injeção intraóssea, ozonioterapia tópica e lavagem da área com solução salina ozonizada. Embora o grupo tratado com ozônio tenha apresentado taxas mais elevadas de velocidade de hemossedimentação em comparação ao grupo controle, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em relação à taxa de recuperação.

Em contraste, Shetty *et al.*,⁵⁴ utilizaram a terapia com ozônio para tratar osteomielite mandibular em um paciente neonatal, aplicando localmente água ozonizada no local da lesão em combinação com antibióticos. Resultados favoráveis foram observados, com uma melhora substancial nos sintomas clínicos do paciente. Assim, dada a eficácia geral da ozonioterapia no manejo da osteomielite em pacientes adultos e a boa resposta obtida pelo neonato, são necessários mais estudos para determinar o valor terapêutico da ozonioterapia em casos neonatais envolvendo os ossos maxilares.⁵⁴

Osteonecrose e osteorradionecrose dos maxilares

A osteonecrose dos maxilares (ONM) é um efeito colateral geralmente associado a medicamentos antineoplásicos, como os bifosfonatos. Sua ocorrência pode ser espontânea ou desencadeada por uma intervenção cirúrgica.⁵⁵ Por outro lado, a osteorradionecrose dos maxilares é uma das piores adversidades do tratamento radioterápico da cabeça e pescoço, causando necrose dos maxilares devido à hipóxia tecidual.⁵⁶ Dessa forma, o ozônio surgiu como uma nova terapêutica surgindo como opção de tratamento para ambas.

Em um estudo conduzido por Ripamonti *et al.*,⁵⁷ 10 pacientes cujas terapias convencionais não resultaram em melhora, foram tratados através da aplicação de óleo ozonizado na mucosa ao redor da ONM, mantendo-se a suspensão do óleo a uma temperatura de 4°C. Todos os pacientes alcançaram cicatrização ao final do processo, dentro de um período de 3 a 10 aplicações, com uma média de 27 dias. Em dois pacientes, foi observada a formação de novo osso, enquanto em outros dois, houve restituição completa sem qualquer sinal de lesão óssea.

Resultados semelhantes foram observados em um relato de caso⁵⁸, onde um paciente diagnosticado com ONM foi tratado com óleo ozonizado utilizando uma seringa de 5 ml, aplicada por 10 minutos, com reaplicação a cada dois minutos, ao longo de 10 sessões com intervalo semanal. O resultado foi bem-sucedido, com sequestro ósseo espontâneo entre a oitava e a nona semana de tratamento, além de melhora na saúde gengival, regeneração tecidual local e ausência de recorrência da lesão óssea após seis meses.

Quanto ao gás ozonizado, um estudo realizado⁵⁹ com 131 pacientes com ONM visou executar um protocolo estabelecido pelos autores, que inclui antibióticos, antifúngicos, cirurgia minimamente invasiva e terapia com ozônio, e investigar a possível influência da terapia com ozônio na alteração dos níveis de dor pré e pós-operatórios. Os valores observados foram de dor antes da operação (27,6%) e após a sintomatologia dolorosa cessou por completo. A terapia foi realizada durante 3 minutos duas vezes por semana, e a quantidade de gás não foi revelada. Neste estudo, 33 pacientes passaram por 5 ciclos de terapia com ozônio ao longo de um período de aproximadamente 6 meses, sendo que metade deste grupo obteve recuperação completa e o restante teve redução na lesão, nos sintomas ou em ambos.

⁵⁹

CONTRAINDICAÇÕES E EFEITOS TÓXICOS

Conforme a literatura prévia, pacientes com intoxicação aguda por álcool, problemas cardíacos, mulheres grávidas ou lactantes, anemia grave, miastenia grave, trombocitopenia, hipertireoidismo, deficiência de enzima glicose-6-fosfato desidrogenase são contraindicados para terapia.⁶⁰ Além disso, a inalação pode ser tóxica para o sistema pulmonar e outros órgãos. Os efeitos colaterais conhecidos incluem epífora e irritação respiratória superior, rinite, tosse, dor de cabeça, náusea ocasional e vômito. No entanto, complicações causadas pela terapia com ozônio são infrequentes, ocorrendo em 0,0007 por aplicação.¹⁰ Além disso, os pacientes devem ser devidamente orientados a não inalar o gás.¹⁰

CONCLUSÃO

Os artigos revisados concordam que, entre as estratégias não farmacológicas, o uso de ozônio tem crescido como uma abordagem complementar devido às suas propriedades terapêuticas e resultados satisfatórios. Os efeitos adversos dessa terapia são pouco frequentes, uma vez que as modalidades descritas não estão relacionadas ao uso

sistêmico. Ressaltamos a necessidade de mais estudos conduzidos com ozônio e seus derivados no tratamento de lesões orais, bem como suas concentrações, vias de aplicação, viabilidade e protocolos estabelecidos, além da toxicidade associada, porém confiamos que essa terapia possa ser um tratamento promissor.

AGRADECIMENTOS

Este projeto de pesquisa foi realizado com financiamento público interno e apoio não específico para dois autores deste trabalho. Gostaríamos de estender nossa gratidão à Philozon® pelo material concedido para utilização em nossa clínica.



REFERÊNCIAS

1. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res.* 2019 Jul-Sep;9(3):163-167.
2. Tricarico G, Rodrigues Orlandin J, Rocchetti V, Ambrosio CE, Travagli V. A critical evaluation of the use of ozone and its derivatives in dentistry. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Sep;24(17):9071-9093.
3. Burns D. T. Early problems in the analysis and the determination of ozone. *Fresenius J. Anal. Chem.* 357, 178–183 (1997).
4. Bocci V. A. Scientific and medical aspects of ozone therapy: State of the Art. *Arch. Med. Res.* 37, 425–435 (2006)
5. Seidler V. et al. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague. Med. Rep.* 109, 5–13 (2008).
6. Saini R. Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *J. Nat. Sci. Biol. Med.* 2, 151–153 (2011).
7. Al-Omiri MK, Alhijawi M, AlZarea BK, Abul Hassan RS, Lynch E. Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. *Sci Rep.* 2016 Jun 15;6:27772. doi: 10.1038/srep27772.
8. AlZarea BK. Management of denture-related traumatic ulcers using ozone. *J Prosthet Dent.* 2019 Jan;121(1):76-82.
9. Ekaterina Alexandrina.Sergey Poroykiy, Yuliya Makedonova, Sergej Veremeenko. Efficacy of ozone therapy in treatment of erosive and ulcerative lesions of oral mucosa. *Dentistry Clinical Reserarch*, 2020, vol. 10. N 2.
10. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract.* 2008 May 1;9(4):75-84.
11. Sen S, Sen S. Ozone therapy a new vista in dentistry: integrated review. *Med Gas Res.* 2020 Oct-Dec;10(4):189-192.
12. Haffajee A.D., Bogren A., Hasturk H., Feres M., Lopez N.J., Socransky S.S. Subgingival microbiota of chronic periodontitis subjects from different geographic locations. *J. Clin. Periodontol.* 2004 Nov;31(11):996–1002.
13. Fernandes L.A., De Almeida J.M., Theodora L.H., Bosco A.F., Nagata M.G., Martins T.M., et al . Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosupressed rats // *J. Clin. Periodontol.* 2009. Mar. №36(3). P. 219–228.
14. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res.* 2011 Dec 20;1:29. doi: 10.1186/2045-9912-1-29.
15. Bocci, V. *Ozone: A New Medical Drug.* 2 ed. Siena: Springer Science+Business MediaB. V.2005, 2011.
16. Tricarico G, Rodrigues Orlandin J, Rocchetti V, Ambrosio CE, Travagli V. A critical evaluation of the use of ozone and its derivatives in dentistry. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(17):9071-9093. doi:10.26355/eurrev_202009_22854.
17. Viebahn-Haensler R, León Fernández OS. Ozone in Medicine. The Low-Dose Ozone Concept and Its Basic Biochemical Mechanisms of Action in Chronic Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):7890. Published 2021 Jul 23. doi:10.3390/ijms22157890
18. Veneri F, Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of ozonized water for the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020 Sep 1;25(5):e675-e682



19. 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 Jan-Mar;7(1):51-4. doi: 10.4103/0976-237X.177097.
20. Mostafa B, Zakaria M. Evaluation of Combined Topical Ozone and Steroid Therapy in Management of Oral Lichen Planus. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 May 18;6(5):879-884.
21. Bhattacharjee M.K., Childs C.B., Ali E. Sensitivity of the Periodontal Pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* at Mildly Acidic pH. *J Periodontol* 2011;82:6:917–925.
22. Dissick A., Redman R.S., Jones M. et al. Association of Periodontitis With Rheumatoid Arthritis: A Pilot Study. *J Periodontol* 2010;81:2:223–230
23. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J*. 2002;78(922):455-459.
24. Amin, L E. Biological assessment of ozone therapy on experimental oral candidiasis in immunosuppressed rats. *Biochemistry and Biophysics Reports, Elsevier*, v. 15, p. 57-60, Egito, 2018.
25. Mirmortazavi A, Rajati Haghi H, Fata A, Zarrinfar H, Bagheri H, Mehranfard A. Kinetics of antifungal activity of home-generated ozonated water on *Candida albicans*. *Curr Med Mycol*. 2018;4(2):27-31.
26. Barbeau J, Seguin J, Goulet JP, de Koninck L, Avon SL, Lalonde B, et al. Reassessing the presence of *Candida albicans* in denture-related stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 51–59.
27. Arita M, Nagayoshi M, Fukuizumi T, et al. Microbicidal efficacy of ozonated water against *Candida albicans* adhering to acrylic denture plates. *Oral Microbiol Immunol*. 2005;20(4):206-210.
28. Shichiri-Negoro Y, Tsutsumi-Arai C, Arai Y, Satomura K, Arakawa S, Wakabayashi N. Ozone ultrafine bubble water inhibits the early formation of *Candida albicans* biofilms. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261180. Published 2021 Dec 10.
29. Monzillo V, Lallitto F, Russo A, et al. Ozonized Gel Against Four *Candida* Species: A Pilot Study and Clinical Perspectives. *Materials (Basel)*. 2020;13(7):1731. Published 2020 Apr 8.
30. Federico JR, Basehore BM, Zito PM. Angular Chelitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 21, 2021.
31. Komali G (2012) Ozone Therapy-A Revolutionary Noninvasive Therapy in Dentistry. 1:473. doi:10.4172/scientificreports.473.
32. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med*. 1991;20:389-91.
33. Dharmavaram AT, Reddy RS, Nallakunta R. "Ozone" - the new NEMESIS of canker sore. *J Clin Diagn Res*. 2015 Mar;9(3):ZC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/11911.5617. Epub 2015 Mar 1.
34. Kovach I, Kravchenko L, Khotimska Y, Nazaryan R, Gargin V. INFLUENCE OF Ozone therapy on oral tissue in modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Georgian Med News*. 2017 Mar;(264):115-119.
35. Al-Omiri MK, Alhijawi M, AlZarea BK, Abul Hassan RS, Lynch E. Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. *Sci Rep*. 2016 Jun 15;6:27772. doi: 10.1038/srep27772.
36. 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 Jan-Mar;7(1):51-4.
37. Gawish, Abeer Saad and Maha A Bahammam. "In vitro effects of different concentrations of aqueous ozone on cells infected with herpes virus." (2014).

38. Duarte S, Panariello BHD. Comprehensive biomedical applications of low temperature plasmas. Arch Biochem Biophys. 2020 Oct 30;693:108560. doi: 10.1016/j.abb.2020.108560. Epub 2020 Aug 26.
39. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. Support Care Cancer 2000;8:68-71.
40. Sonis ST. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol 1998;34:39-43.
41. Farzad Ghorbani¹, Mohsen Yazdani², *, Elahe Tahmasebi¹, Morteza Izadi², Bahram Mofid³ and Hesam Aldin Varpaei. Effect of Ozonated Water on Oral Mucositis and Pain Induced by Head and Neck Radiotherapy: A Cross-sectional Study. Arch Neurosci. 2021 October; 8(4):e118914.
42. Hayashi K, Onda T, Honda H, et al. Effects of ozone nano-bubble water on mucositis induced by cancer chemotherapy. Biochem Biophys Rep. 2019;20:100697. Published 2019 Oct 18.
43. James E. Shenberg, DDS, and Charles Blu. Gaseous and Aqueous Ozone Therapy For Treatment Of Mucositis Secondary To Chemotherapy/Radiotherapy: A Case Report. The Pain Practitioner| Volume 21, Number 3.
44. Ceren Yildirim*¹, Ozlem Martı Akgun¹, Erman Atas², Adem Ozdemir³, Ozge Acar⁴. Mucositis treatment using ozonated water. Ceren Yildirim et al. / International Journal Of Advances In Case Reports, 2015;2(3):161-163.
45. Bayer S, Kazancioglu HO, Acar AH, Demirtas N, Kandas NO. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model. Lasers Med Sci. 2017 Apr;32(3):673-677. doi: 10.1007/s10103-017-2166-1. Epub 2017 Feb 11.
46. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions. Clin Microbiol Rev. 2018;31(2):e00084-17. Published 2018 Feb 14.
47. Prieto-Pérez L, Pérez-Tanoira R, Petkova-Saiz E, et al. Osteomyelitis: a descriptive study. Clin Orthop Surg. 2014;6(1):20-25. doi:10.4055.
48. Urish KL, Cassat JE. Staphylococcus aureus Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery. Infect Immun. 2020;88(7):e00932-19. Published 2020 Jun 22.
49. Escarpanter Buliés JC. Oxígeno-ozonoterapia como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones óseas. Rev Cubana Ortop Traumatol 2005;19(1):4-9.
50. Gonenci R, Tabur M and Ozsoy SY. Preventive and curative effects of medical ozone in rats exposed to experimental osteomyelitis. Pak Vet J, 2017, 37(3): 355-359.
51. Bilge A, Öztürk Ö, Adalı Y, Üstebay S. Could ozone treatment be a promising alternative for osteomyelitis? An experimental study. Acta Ortop Bras. 2018;26(1):67-71.
52. Oguz E, Ekinci S, Eroglu M, Bilgic S, Koca K, Durusu M, et al. Evaluation and comparison of the effects of hyperbaric oxygen and ozonized oxygen as adjuvant treatments in an experimental osteomyelitis model. J Surg Res. 2011;171(1):e61-8
53. Nabi BN, Sedighinejad A, Mirbolouk AR, Farzi F, Haghighi M, et al. The Effectiveness of Ozone Therapy in Chronic Osteomyelitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. Arch Clin Infect Dis. 2018;13(2):e61320.
54. Shetty L, Channe S, Londhe U, Bongulwar R, Raj AT. Potential Use of Local Ozone Therapy for Neonatal Mandibular Osteomyelitis. World J Dent 2018;9(5):343-344.

55. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB, et al; MASCC Bone Study Group. Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019 Feb;27(2):383-394.
56. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997 Jul;84(1):16-21.
57. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol*. 2011;47(3):185-190.
58. Saldanha MP, Fernandes-Moura B, Lins RX, Venturi BRM, Freire NA, Israel MS. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Treated by Ozonized Oil: A Case Report. *J of Oral Diag*. 2020;5(1)
59. Bianco E, Maddalone M, Porcaro G, Amosso E, Baldoni M. Treatment of Osteoradionecrosis of the Jaw with Ozone in the Form of Oil-based Gel: 1-year follow-up. *J Contemp Dent Pract*. 2019 Feb 1;20(2):270-276.
60. Seidler V. et al. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague. Med. Rep.* 109, 5–13 (2008).