

**FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE BACHARELADO EM ODONTOLOGIA**

**JOSÉ DONIZETI REJES RANGEL
LEILANE MARIA DANTAS DA CUNHA LOPES**

**USO DA OZONIOTERAPIA NOS PROCESSOS RECONSTRUTIVOS DO
ESQUELETO MAXILO-FACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE
LITERATURA**

**MOSSORÓ
2023**

**JOSÉ DONIZETI REJES RANGEL
LEILANE MARIA DANTAS DA CUNHA LOPES**

**USO DA OZONIOTERAPIA NOS PROCESSOS RECONSTRUTIVOS DO
ESQUELETO MAXILO-FACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE
LITERATURA**

Artigo Científico apresentado a Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Orientador(a): Prof.^a Esp. Raquel Lopes Cavalcanti Lavor.

**MOSSORÓ
2023**

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

R196u Rangel, José Donizeti Rejes.

Uso da ozonioterapia nos processos reconstitutivos do esqueleto maxilo-facial: uma revisão integrativa de literatura / José Donizeti Rejes Rangel; Leilane Maria Dantas da Cunha Lopes. – Mossoró, 2023.
28 f. : il.

Orientadora: Profa. Esp. Raquel Lopes Cavalcanti Lavor.
Artigo científico (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Ozonioterapia. 2. Ozônio. 3. Cicatrização óssea. 4. Regeneração. 5. Cicatrização de feridas. I. Lopes, Leilane Maria Dantas da Cunha. II. Lavor, Raquel Lopes Cavalcanti. III. Título.

CDU 616.314

**JOSÉ DONIZETI REJES RANGEL
LEILANE MARIA DANTAS DA CUNHA LOPES**

**USO DA OZONIOTERAPIA NOS PROCESSOS RECONSTRUTIVOS DO
ESQUELETO MAXILO-FACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE
LITERATURA**

Artigo Científico apresentado a Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (FACENE/RN), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Aprovada em ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Esp. Raquel Lopes Cavalcanti Lavor.
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Prof. Me. Caio César Delfino Oliveira do Carmo.
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Prof. Me. Romerito Lins da Silva.
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

USO DA OZONIOTERAPIA NOS PROCESSOS RECONSTRUTIVOS DO ESQUELETO MAXILO-FACIAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

USE OF OZONIOTHERAPY IN THE RECONSTRUCTIVE PROCESSES OF THE MAXILLOFACIAL SKELETON: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

**JOSÉ DONIZETI REJES RANGEL
LEILANE MARIA DANTAS DA CUNHA LOPES**

RESUMO

O ozônio é definido como um composto alotrópico, potencializador da cicatrização e reparação de tecidos, com um superior poder oxigenante e aplicações diversas na Odontologia. Ultimamente, vem se destacando no tratamento da cicatrização de feridas, cárie dentária, e na periodontite. Na Implantodontia e Cirurgia Bucomaxilofacial, têm sido proposto visando favorecer o processo de reconstrução óssea através do controle anti-inflamatório, e indução de neoformação óssea. Contudo, seu uso ainda é pouco conhecido, e prescrito atualmente pelos profissionais. Assim, o objetivo deste estudo foi observar, por meio de uma revisão integrativa de literatura, os efeitos decorrentes da utilização da ozonioterapia nos processos de reconstrução óssea na implantodontia, bem como, os protocolos instituídos para indução do reparo ósseo. Para isso, foram realizadas pesquisas nas bases de dados: PUBMED, Biblioteca Virtual de Saúde e SCIELO, de artigos escritos na língua portuguesa, espanhola e inglesa, publicados entre os anos de 2010 e 2022. Após filtragem por meios dos critérios de inclusão e exclusão, 08 artigos foram selecionados para confecção desta revisão, sendo 01 estudo de sobre a efetividade da laserterapia com ozonioterapia; 01 estudo sobre a eficácia do enxerto ósseo com e sem o uso da ozonioterapia; 01 estudo de avaliação histomorfométrica entre tecidos suturados com e sem utilização de irrigação com água ozonizada; 01 estudo sobre a avaliação de enxertos gengivais desepitelizados com e sem a utilização da ozonioterapia; 01 estudo sobre o efeito da ozonioterapia sistêmica como biomodulador da regeneração tecidual e resposta inflamatória em ratos; 01 estudo sobre o efeito da ozonioterapia tópica na cicatrização de feridas gengivais em suínos: análise histológica e imuno-histoquímica; 01 estudo sobre o efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas na mucosa bucal de ratos; e 01 estudo sobre o efeito da terapia com ozônio nos tecidos ao redor dos implantes dentários. Conclui-se que a ozonioterapia têm o potencial de acelerar a cicatrização tecidual, através da redução da inflamação e sensibilidade dolorosa, podendo auxiliar diretamente na regeneração óssea. Esse efeito parece acontecer devido a sua habilidade na melhoria da distribuição e absorção de oxigênio nos eritrócitos, resultando na otimização da microcirculação e oxigenação dos tecidos. Contudo, ainda há poucos estudos voltados diretamente para avaliação da eficácia da ozonioterapia na otimização da neoformação óssea, o que revela a importância da continuidade de estudos que analisem e comprovem os protocolos clínicos mais eficazes, afim de padronizar e divulgar os mesmos.

PALAVRAS-CHAVE: Ozonioterapia, ozônio, Cicatrização óssea, Regeneração, Cicatrização de feridas.

ABSTRACT

The ozone is defined as an allotropic compound, a potentiator of tissue healing and repair, with superior oxygenating power and various applications in dentistry. Lately, it has been highlighted in the treatment of wound healing, dental caries, and periodontitis. In Implantology and Bucomaxillofacial Surgery, it has been proposed to favor the process of bone reconstruction through anti-inflammatory control and induction of new bone formation. However, its use is still little known and currently prescribed by professionals. Thus, the aim of this study was to observe, through an integrative literature review, the effects resulting from the use of ozone therapy in bone reconstruction processes in implantology, as well as the protocols established for bone repair induction. For this, searches were carried out in the databases: PUBMED, Virtual Health Library, and SCIELO, for articles written in Portuguese, Spanish, and English, published between 2010 and 2022. After filtering by means of inclusion and exclusion criteria, 08 articles were selected for the preparation of this review, including 01 study on the effectiveness of laser therapy with ozone therapy; 01 study on the efficacy of bone grafting with and without the use of ozone therapy; 01 study of histomorphometric evaluation between sutured tissues with and without ozonized water irrigation; 01 study on the evaluation of de-epithelized gingival grafts with and without the use of ozone therapy; 01 study on the effect of systemic ozone therapy as a biomodulator of tissue regeneration and inflammatory response in rats; 01 study on the effect of topical ozone therapy on the healing of gingival wounds in pigs: histological and immunohistochemical analysis; 01 study on the effect of ozone therapy on the healing of wounds in the buccal mucosa of rats; and 01 study on the effect of ozone therapy on the tissues around dental implants. It is concluded that ozone therapy has the potential to accelerate tissue healing, through the reduction of inflammation and painful sensitivity, and can directly assist in bone regeneration. This effect appears to occur due to its ability to improve the distribution and absorption of oxygen in red blood cells, resulting in the optimization of microcirculation and tissue oxygenation. However, there are still few studies directly aimed at evaluating the effectiveness of ozone therapy in optimizing new bone formation, which highlights the importance of continued studies that analyze and demonstrate the most effective clinical protocols in order to standardize and disseminate them.

KEYWORDS: Ozone therapy, ozone, Bone healing, Regeneration, Wound healing.

1 INTRODUÇÃO

Através das buscas por novas substâncias que possam auxiliar a terapêutica clínica, a ozonioterapia vem ganhando espaço na Odontologia de forma auxiliar, através de suas características biológicas, como ação antimicrobiana, analgésica e anti-inflamatória, além de auxiliador da reparação tecidual.¹ Inicialmente foi aceita pelos Estados Unidos em 1880, e no

Brasil em 2015, por intermédio da Resolução 166 como prática autorizada nos procedimentos odontológicos.²

Neste sentido, ozônio pode ser definido como um composto alotrópico, potencializador da cicatrização e reparação dos tecidos, com um superior poder oxigenante, capaz de ativar inúmeros sistemas enzimáticos protetores do organismo, aprimorando e potencializando a circulação sanguínea através do aumento da pressão arterial e condicionamento dos capilares. Essas características o fazem capaz de melhorar a habilidade de distribuição e absorção de oxigênio nos eritrócitos, podendo resultar na melhora da microcirculação e na oxigenação dos tecidos.^{3,4}

Na Odontologia suas aplicações são diversas, como por exemplo, no tratamento da cicatrização de feridas, cárie dentária, líquen plano oral, bem como, na gengivite e periodontite.⁴ Já na Implantodontia e Cirurgia Bucomaxilofacial, seu uso tem sido proposto visando favorecer o processo de cicatrização, estimulação celular e ação anti-inflamatória, a fim de resultar em um pós-operatório mais confortável aos pacientes, com menor inchaço e dor.⁵ Além disso, alguns estudos vêm propondo sua utilização com objetivo de otimizar a proliferação e neovascularização tecidual, podendo ser considerado um potente indutor cicatrizante, capaz de permitir tanto a eliminação de bactérias, como a indução do reparo ósseo.⁵

Contudo, apesar dessa terapia se apresentar como uma alternativa promissora no processo de regeneração óssea, há ainda um baixo número de profissionais habilitados na Odontologia, resultando em um uso raro, associado a protocolos terapêuticos diversos.⁶

Em face disto, se faz necessário a realização de trabalhos como este que analise os benefícios da ozonioterapia na Odontologia, a fim de proporcionar ao cirurgião-dentista o conhecimento de outras técnicas terapêuticas, além das atualmente praticadas.⁴

Desta forma, este trabalho buscou observar por meio de uma revisão integrativa da literatura, os benefícios da associação da ozonioterapia nas técnicas de reconstrução óssea, bem como, verificar os protocolos terapêuticos atuais aplicados aos processos de regeneração, a fim de facilitar ao clínico e especialista sua execução, bem como, otimização dos resultados clínicos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Nesta secção, serão apresentadas as bases teóricas para melhor compreensão acerca do uso da ozonioterapia nos processos reconstrutivos do esqueleto maxilo-facial. Desta forma, será abordado a história da ozonioterapia, e suas aplicações diretas e indiretas na Odontologia, bem como, as pesquisas realizadas com este novo método para melhoria dos tratamentos odontológicos, especificamente na área da implantodontia.

2.1 HISTÓRICO

O ozônio (O₃) é um composto que vem sendo estudado há muito tempo,⁷ sendo formado por uma molécula triatômica composta por três átomos de oxigênio, com peso molecular de 47,98 g/mol, e característica de alta instabilidade termodinâmica. Assim, o ozônio é 1,6 vezes mais denso e 10 vezes mais solúvel em água do que o oxigênio (49,0 ml em 100 ml de água a 0 ° C), e embora o ozônio não seja um radical molecular, é o terceiro agente oxidante mais poderoso, depois do flúor e do sulfato, caracterizado por ser um gás instável, devendo ser usado imediatamente, com meia-vida a 20 ° C de 40 minutos.³

Seu primeiro observador foi o filósofo e cientista Martin Van Marum, que em 1783 sentiu um odor peculiar, que posteriormente denominou de “cheiro de eletricidade”, próximo à sua máquina eletrostática (hoje no Museu de Haarlem, Holanda, baseada em garrafas de Leiden).⁷

Um outro professor de química da Universidade de Basel, Christian Friedrich Schönbein, identificou em 1839, o mesmo cheiro na eletrólise da água e, em 1840, declarou que ele era um gás, o qual denominou de ozônio. A sua fórmula molecular foi determinada apenas em 1865 por Jacques-Louis Soret, e confirmada em 1867 por Schönbein, considerado o seu descobridor.⁸

O registro do seu primeiro uso foi nos anos de 1914 a 1918, durante a primeira guerra mundial por médicos alemães e britânicos, para o tratamento de feridas nos militares.⁹ Nesta época, o ozônio foi usado pelo Dr. Albert Wolf, como uma terapia inovadora em lesões gangrenosas nos soldados, abrindo caminho para seu uso na medicina.⁸

Posteriormente, em 1989, Verga, um cirurgião ortopedista na tentativa de cessar a dor lombar aplicou injeções de gás em áreas sensíveis do músculo paravertebral, tratando aproximadamente 8.000 pacientes com idade superior a 15 anos; neste mesmo experimento, o médico percebeu que após as aplicações, a recorrência da dor foi inferior a 2%.⁸ Oito anos

depois, Fabris e colaboradores, publicaram um estudo relatando um novo tipo de tratamento percutâneo para hérnia de disco lombar, baseado em injeções intradiscal de oxigênio-ozônio.¹⁰

Na odontologia, o primeiro relato de sua aplicação ocorreu por volta dos anos de 1950, por um cirurgião-dentista Edward Fisch, para tratamento da periodontite com água ozonizada. Neste uso, um de seus pacientes foi o cirurgião austríaco Erwin Payr, que após o tratamento odontológico se tornou um entusiasta da técnica e passou a pesquisá-la, inserindo-a como protocolo nos centros cirúrgicos alemães, na década de 50.¹⁰

Nos dias de hoje, sua abrangência vai além de trabalhos que demonstram seu efeito biossintético, sendo o ozônio capaz de ativar mecanismos de síntese protéica, aumentando a quantidade de ribossomos e mitocôndrias nas células¹⁰ sendo, portanto, uma alternativa para os processos de remineralização dentária, através da sua capacidade de gerar a “abertura” dos túbulos dentinários que permitem a difusão de íons de cálcio e de fósforo para as camadas mais profundas da cárie.¹¹

2.2 OZONIOTERAPIA NA ODONTOLOGIA

O ozônio apresenta inúmeras propriedades biológicas, tais como, a biocompatibilidade, imunoestimulação, e ação antimicrobiana, que justifica seu uso terapêutico nas diversas áreas da Odontologia, tais como, em tratamento de gengivite, periodontite e peri-implantite.¹²

Sua natureza atraumática, indolor e não invasiva, promove a ausência de desconforto e efeitos colaterais, que o torna uma opção de tratamento ideal para pacientes adultos, pediátricos e geriátricos. Na odontologia, o ozônio pode ser administrado na forma de gás, óleo ozonizado e água ozonizada, e devido às suas inúmeras propriedades benéficas, vem sendo utilizado clinicamente em diversas especialidades, demonstrando bons resultados terapêuticos e restauradores, além de eliminar a necessidade de intervenções cirúrgicas invasivas, bem como, auxiliar de forma preventiva contra futuras patologias.¹²

2.2.1 IMPLANTODONTIA

A ozonioterapia vem sendo proposta para ser utilizada na regeneração óssea, bem como, para a redução da percepção de dor, com destaque na considerável aceleração da cicatrização de feridas.⁷ O ozônio age como antioxidante, com capacidade de promover a

homeostase, aumento do suprimento local de oxigênio, com efeito bactericida, particularmente em infecções estafilocócicas e estreptocócicas.¹⁷

Um estudo realizado por Santos e colaboradores (2022) com o objetivo de comparar a resposta terapêutica da laserterapia e ozonioterapia na regeneração tecidual, realizou a retirada de 5 mm da calvária de ratos (região fisiologicamente semelhante à mandíbula e a maxila) em trinta animais, sendo o primeiro grupo o controle; o segundo tratado com laserterapia; e o terceiro com ozonioterapia. O resultado foi que embora o grupo que foi exposto ao tratamento com laserterapia tenha tido bons resultados terapêuticos, o grupo tratado com ozonioterapia teve uma melhor resposta regenerativa do tecido ósseo que aqueles tratados com laserterapia. Assim, pode-se afirmar, que o tratamento da ozonioterapia na regeneração óssea foi promissora.¹³

Em outro estudo realizado por Ozdemir e colaboradores (2013), que teve como objetivo mensurar o efeito da ozonioterapia na cicatrização de enxertos ósseos autógenos, realizou a retirada de uma porção de 5 mm de diâmetro da calvária de 27 animais, e os dividiram em 3 grupos: sendo o primeiro grupo o controle, contendo 9 ratos que não receberam autoenxerto (AG); o segundo grupo de 9 ratos que receberam o autoenxerto (AG); e o terceiro grupo que recebeu além do autoenxerto o tratamento com a ozonioterapia (30s, três vezes por semana, durante três semanas).¹⁵

Neste estudo, o grupo de controle não apresentou formação óssea regenerativa, apenas de tecido conjuntivo fibroso; enquanto o grupo que recebeu apenas o autoenxerto (AG) apresentou formação óssea proporcionalmente menor que o grupo B, o qual recebeu tratamento de ozonioterapia. Assim, o estudo concluiu que o ozônio pode reagir com os componentes do sangue e afetar positivamente o metabolismo do oxigênio, a energia celular, a modulação do sistema imunológico e a microcirculação, além de aumentar o número de osteoblastos.¹⁵

Um outro estudo com o objetivo comparar a cicatrização óssea com a terapia a laser de baixa potência e a ozonioterapia, selecionou 30 ratos com 5 mm de osso da calvária extirpado, e realizam um enxerto sintético de fosfato de cálcio nos locais do defeito ósseo. Os animais foram divididos em três grupos, onde o primeiro não recebeu tratamento (grupo de controle); o segundo recebeu tratamento de laserterapia (120 s, 3 vezes por semana, durante 2 semanas); e o terceiro grupo recebeu tratamento de ozonioterapia, por meio de gás ozonizado (oxigênio a 80% por 120 segundos por dia, 3 dias por semana, por 2 semanas).¹⁴

Neste mesmo estudo, no final de 30 dias os animais foram sacrificados e as áreas

submetidas ao seguinte protocolo: os cortes foram avaliados quanto à presença de infiltrado inflamatório, formação de tecido conjuntivo e neoformação óssea. Usando um sistema automatizado de análise de imagem, foram realizadas medições histomorfométricas assistidas por computador. Um fotomicroscópio (Nikon Eclipse i5) acoplado a uma câmera de vídeo em um microscópio de luz (Nikon, DS-Fi1c) com uma ampliação original de 40 foi usado para examinar os cortes. Os sistemas de análise de imagem NIS Elements versão 4.0 (Nikon Instruments Inc) foram usados para o cálculo da nova área óssea regenerada (mm²), com a finalidade de mensurar os efeitos dos referidos tratamentos.¹⁴

Os resultados demonstraram que os grupos que receberam laserterapia e ozonioterapia apresentaram um aumento substancial de tecido conjuntivo fibroso que circundava a lesão, assim como, no centro dela, e uma quantidade maior de tecido ósseo neoformado. Os autores concluíram que os animais tratados com ozonioterapia tiveram melhor resposta terapêutica comparado aos animais submetidos apenas a laserterapia.¹⁴

Um outro estudo com o objetivo de avaliar o efeito da terapia com ozônio nos tecidos ao redor de implantes dentários, selecionou 60 pacientes submetidos a cirurgia de implantes, de modo que 30 foram submetidos ao tratamento de ozonioterapia; e outros 30 compuseram o grupo controle. No grupo de controle a osteotomia foi realizada através de irrigação com soro fisiológico, enquanto no grupo experimental, foi utilizada a irrigação com água ozonizada na concentração de 25 µg/mL, juntamente com gás ozonizado.¹⁶

Neste estudo, o efeito da terapia com ozônio na inflamação (níveis de proteína C reativa) foi significativamente inferior no grupo de estudo, em comparação ao grupo controle, logo após o procedimento, bem como, os parâmetros de percepção de dor apresentaram um decréscimo significativo comparativamente entre o grupo experimental no intervalo de 24 h, 48 h e 7 dias. Assim, os autores concluíram que ozonioterapia acelerou a cicatrização de feridas teciduais, além de minimizar a inflamação e sensibilidade dolorosa nos pacientes.¹⁶

3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter qualitativo e descritivo, desenvolvido através de material já elaborado, constituído de artigos científicos selecionados para leitura, coleta e análise dos dados.

Para isso, foram realizadas pesquisas nas bases de dados: PUBMED, Biblioteca Virtual de Saúde e SCIELO.

As amostras utilizadas foram de artigos escritos na língua portuguesa, espanhola e inglesa, publicados entre os anos de 2010 e 2022, selecionados através dos descritores em inglês: Ozone Therapy (Ozonioterapia), Ozone (ozônio), Bone healing (Cicatrização óssea), Regeneration (Regeneração) e Wound healing (Cicatrização de feridas). Todos os descritores foram inseridos acompanhados com os operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os artigos que não tinham afinidade com o tema proposto, fora do espaço temporal estabelecido, e que não agregaram valor científico ao estudo foram excluídos da amostra, tais como: resumos, palestras, capítulos de livros, outras revisões de literatura e sistemática.

Como instrumento de coleta de dados foi elaborado 2 quadros com a finalidade de extrair os dados dos artigos selecionados com menor risco de erro, garantindo a checagem das informações e registro. Para isso, o primeiro contém o nome do autor, ano, tipo de estudo e principais resultados encontrados, enquanto o segundo, apresenta as conclusões de cada estudo selecionado.

Assim, a revisão de literatura foi executada em duas etapas: na primeira foi realizada uma revisão para confecção do referencial teórico do trabalho trazendo os principais autores, conceitos e vantagens acerca da ozonioterapia na odontologia. Na segunda, uma revisão incluindo casos clínicos e estudos *in vitro* aplicados à implantodontia, com objetivo de avaliar a eficácia da ozonioterapia na otimização das reconstruções ósseas, bem como, os protocolos clínicos instituídos nesses estudos.

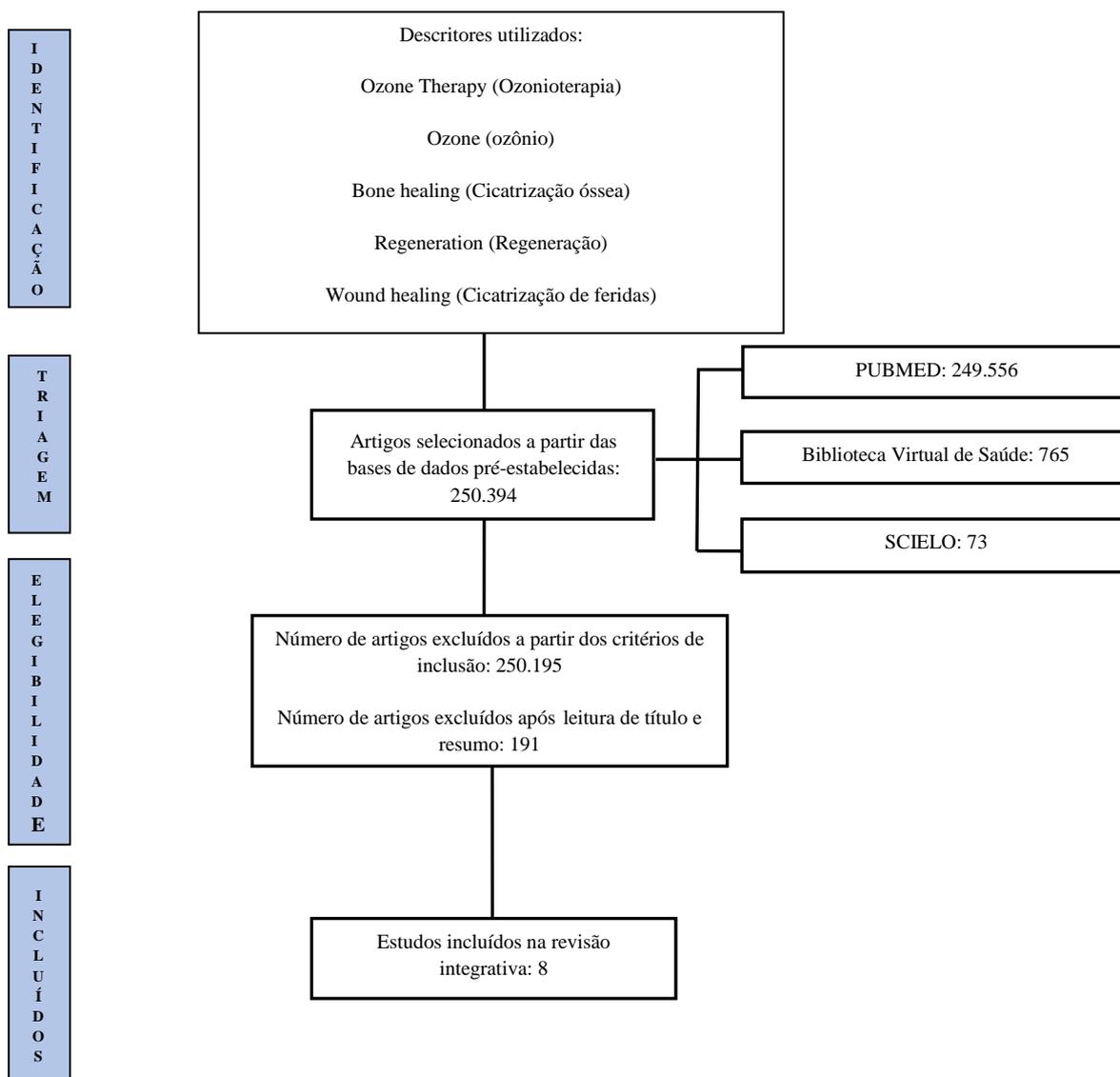
Para isso, a coleta de dados seguiu a seguinte ordem: primeiramente uma leitura exploratória de todo o material selecionado (leitura rápida que objetivava verificar se a obra consultada era de interesse para o trabalho). Em seguida, foi realizada uma leitura seletiva (leitura mais aprofundada das partes que realmente interessavam ao trabalho). Posteriormente, foi feito o registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico (autores, ano, método, resultados e conclusões). Durante a análise e seleção, foram considerados as informações contidas nos textos, significância estatística, consistência e os dados apresentados pelos autores.

E por fim, foi realizada uma leitura analítica com a finalidade de ordenar e sumarizar as informações contidas nas fontes, de forma que estas possibilitassem a obtenção de respostas ao problema da pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da busca inicial nas bases de dados utilizadas para realização desta pesquisa, os estudos encontrados totalizaram o valor de 250.394, sendo 249.556 artigos da plataforma PUBMED, 765 artigos na Biblioteca Virtual de Saúde e 73 artigos no SCIELO. Os descritores utilizados foram pesquisados com o conector booleano “AND” e "OR". Quando aplicados os critérios de exclusão e inclusão, 250.195 artigos foram desconsiderados. Dos 199 artigos elegíveis, 191 foram excluídos por não responderem aos objetivos específicos da pesquisa; de modo a serem incluídos 08 artigos nesta revisão integrativa. A seguir, a figura 1 demonstra com detalhes como a coleta das amostras foi executada, bem como, a tabela 01 apresenta o período, idiomas, bases de dados e filtragem por assuntos relevantes nas plataformas para obtenção dos artigos elegíveis.

Figura 1: Fluxograma da pesquisa.



Fonte: Autores (2023)

Tabela 01- Tabela de filtros

PERÍODO	2010 a 2022
IDIOMAS	Português, espanhol e inglês.
BASE DE DADOS	PUBMED, Biblioteca Virtual de Saúde e SCIELO.
TIPO DE TEXTOS	Textos completos
DESCRITORES DE BUSCA UTILIZADOS	Ozonização, revisão sistemática, cicatrização, anti-infecção, regeneração tecidual guiada, osso, ossos, cicatrização.

Fonte: Autores (2023)

Neste estudo, todos os artigos selecionados foram extraídos das bases de dados PUBMED, Biblioteca Virtual de Saúde e SCIELO, estando todos escritos na língua portuguesa, espanhola e inglesa, com anos de publicação de 2010 a 2022, caracterizados por discutirem em seus resultados informações acerca dos benefícios da associação da ozonioterapia nas técnicas de reconstrução óssea. O quadro abaixo (01) contém de maneira resumida o título, tipo de estudo e principais resultados encontrados nos estudos selecionados.

QUADRO 1- Características dos artigos incluídos na revisão integrativa (título, tipo de estudo e principais resultados).

TÍTULO DOS ARTIGOS, AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS
<p>Kazancioglu, Ezirganli e Aydin (2013)</p> <p>“Effects of Laser and Ozone Therapies on Bone Healing in the Calvarial Defects.”</p>	<p>30 ratos machos do tipo Wista foram divididos em 3 grupos, sendo o primeiro (grupo de controle), onde não foi aplicada nenhuma terapia; o segundo que recebeu apenas Laserterapia (120 segundos, 3 vezes por semana durante 2 semanas); e o terceiro grupo que recebeu ozonioterapia (120 segundos, 3 vezes por semana durante 2 semanas).</p> <p>1.Ozonioterapia</p> <p>A terapia com ozônio foi realizada usando um gerador de ozônio (Biozonix GmbH, Munique, Alemanha) com uma sonda de tecido estéril (AL sonda), anexada à peça de mão, guiada manualmente sobre toda a área do defeito, como em um procedimento clínico. Foi aplicado com 80% oxigênio por 120 segundos por dia, 3 dias por semana, durante 2 semanas.</p> <p>2.Laserterapia</p> <p>Os animais do grupo LLLT foram tratados por irradiação a laser</p>	<p>Análise histomorfométrica: As áreas totais de osso novo foram significativamente maiores no grupo ozônio do que nos grupos controle e LLLT (PG 0,05). Além disso, o grupo LLLT apresentou maior quantidade de área óssea total neoformada do que o grupo controle (P 0,05). No grupo ozonizado, as áreas ósseas recém-organizadas foram recobertas por células osteoblásticas e as áreas ósseas regeneradas continham maior quantidade de osteócitos.</p>

	(densidade de energia, 4 J/cm ² por sessão; diâmetro do feixe de 0,028 cm ²). A irradiação foi aplicada durante 120 segundos por dia, 3 dias por semana, durante 2 semanas.	
Ozdemir, Toker, Balci e Ozer (2013) “Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats.”	Dividiu-se 27 animais em três grupos de nove elementos cada: o primeiro grupo com enxerto ósseo autógeno (n = 9); o segundo grupo de enxerto ósseo autógeno com ozônio (80%, 30 s, 3 dias por 2 semanas, n = 9); O terceiro grupo sem tratamento (controle) (n = 9). Os animais foram mortos após 8 semanas. Foram realizadas avaliações histomorfométricas, utilizando software de análise de imagens, e análises histológicas. O desfecho primário foi a área óssea total. Os resultados secundários (número de osteoblastos, formação de osso novo) também foram medidos.	A área óssea total do grupo osso autógeno e terapia com ozônio (9,3 ± 2,2) foram significativamente maiores do que o grupo apenas com enxerto ósseo autógeno (5,1 ± 1,8) (p < 0,05). Além disso, a ozonioterapia aumentou significativamente a porcentagem de área óssea total em comparação com o grupo enxerto ósseo autógeno (p < 0,05). O número de osteoblastos significativamente aumentou no enxerto ósseo autógeno no grupo de ozonioterapia (58 ± 12,3) em comparação com o grupo de enxerto ósseo autógeno (9,3 ± ,5) (p < 0,05). Além disso, observou-se que o enxerto ósseo autógeno com ozonioterapia apresentou neoformação óssea significativa quando comparado ao grupo enxerto ósseo autógeno (p < 0,05).
Buyuk, Ramoglu e Sonmez (2016) “The effect of	Quarenta e oito ratos Wistar foram divididos aleatoriamente em quatro grupos (n = 12). Nos grupos I, II e III, 1ml de O ₃ a 10, 25 e 40 µg/ml foi injetado na sutura pré-maxilar, respectivamente. No grupo IV (grupo controle), foi injetado 1ml	A área de osso novo, a área fibrótica, os números de osteoblastos e osteoclastos e a quantidade de vascularização foram significativamente maiores nos grupos experimentais em comparação com o grupo controle (P < 0,001). A densidade de osso recém-formado (P < 0,001),

<p>different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats.”</p>	<p>de solução salina no mesmo ponto durante o procedimento de expansão por 5 dias. A regeneração óssea na sutura foi avaliada histomorfometricamente. A área de osso novo e área fibrótica, o número de osteoblastos e osteoclastos e a quantidade de vascularização foram medidos e comparados. A densidade do osso recém-formado na área de expansão foi medida usando tomografia computadorizada de feixe cônico. Os dados foram analisados usando a análise de variância de uma via de Kruskal-Wallis e testes post hoc de Student-Newman-Keuls.</p>	<p>formação de osso novo (P = 0,009), número de capilares (P < 0,001), número de osteoclastos (P = 0,016) e número de osteoblastos (P < 0,001) no suturas maxilares foram maiores no grupo de 25 µg/ml O3 em comparação com os outros grupos experimentais e grupo controle.</p>
<p>Taşdemir, Banu Arzu Alkan, Haydar Albayrak (2016)</p> <p>“The Effects of Ozone Therapy on the Early Healing Period of Deepithelialized Gingival Grafts: A Randomized Placebo-</p>	<p>Trinta e três pacientes foram divididos em grupos de estudo: 1) teste: período de cicatrização precoce de enxertos gengivais desepitelizados (DGG) + efeitos do ozônio (OT); ou 2) grupo controle: DGG sozinho. Trinta pacientes completaram o estudo. O ozônio foi aplicado em DGGs colocados no leito receptor e no local doador imediatamente após a cirurgia e nos dias 1 e 3 após a cirurgia. A perfusão sanguínea no local receptor foi medida por fluxometria</p>	<p>O aumento nas unidades de perfusão sanguínea no grupo de teste foi significativamente maior do que no grupo controle em 1, 2, 3, 6 e 8 dias após a cirurgia (P <0,001). Diferenças significativas ocorreram entre os grupos de teste e controle em termos de valores da escala analógica visual durante a primeira semana pós-cirurgia para os locais doador e receptor (P <0,05). O grupo tratado com ozônio apresentou qualidade de vida significativamente maior do que o grupo controle no 6º dia de pós-operatório (P = 0,002).</p>

<p>controlled Clinical Trial.”</p>	<p>a laser Doppler (LDF) no dia da cirurgia e em 1, 2, 3, 6, 8, 10 e 13 dias após a cirurgia. A qualidade de vida (avaliada pelo Oral Health Impact Profile-14) e a dor nas áreas doadoras/receptoras (avaliada pela escala analógica visual) também foram investigadas.</p>	
<p>Juliana Rico Pires et al. (2018)</p> <p>“Efeito da ozonioterapia sistêmica como biomodulador da regeneração tecidual e resposta inflamatória em ratos.”</p>	<p>Lesões teciduais com circunferência de 1,0 cm foram induzidas na pele do dorso de 24 ratos Wistar machos. Os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 1) Grupo C (controle; n = 12): com simulação da aplicação de gás ozônio pelo reto e, 2) Grupo O₃ (teste; n = 12): com aplicação de gás ozônio por meio de insuflação retal na concentração de 50 µg / mL, durante 3 dias. Os animais foram sacrificados com sete e 15 dias, e as amostras foram retiradas, fixadas em formalina e submetidas às análises macroscópica, histológica e histométrica.</p>	<p>Os animais do grupo O₃ apresentaram inflamação mista aos sete dias, que se traduziu em ausência de inflamação aos 15 dias. O grupo C apresentou inflamação aguda no 7º dia, traduzindo-se em inflamação crônica, que aumentou significativamente do 7º para o 15º dia. Os achados mostraram que o grupo O₃ apresentou maior contração da ferida (P <0,05) e maior grau de neovascularização no 7º dia (P <0,05) quando comparado ao grupo C. No 15º dia, ambos os grupos (O₃ e C) apresentaram completa reepitelização, entretanto, o grupo O₃ demonstrou completa regeneração muscular.</p>
<p>Eroglu, Hasan, Altug, Sahin, Tuter, e Baris. (2019)</p> <p>“Effect of topical ozonotherapy on gingival wound healing</p>	<p>Oito (8) porcos saudáveis foram utilizados neste estudo. Seis feridas com 10 mm de diâmetro foram criadas através da técnica de punção na gengiva palatina de cada porco. O gás ozônio foi aplicado em apenas 3 feridas (grupo teste) e</p>	<p>Nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os grupos teste e controle em termos de fibras colágenas, formação epitelial e escores de inflamação. O fator de expressão de VEGF encontrada no grupo de teste foi estatisticamente maior do que as</p>

<p>in pigs: histological and immuno-histochemical analysis.”</p>	<p>as 3 restantes foram deixadas para cicatrização natural (grupo controle). Amostras de biópsia foram retiradas de uma das feridas de cada grupo no terceiro dia; de outra ferida de cada grupo no sétimo dia, e de outra no décimo dia. Análise histológica de rotina e coloração imuno-histoquímica foram realizadas para investigar as expressões do fator de crescimento transformador beta (TGF-β) e (VEGF).</p> <p>O gás ozônio foi aplicado utilizando um molde de silicone previamente preparado com (Zeta Plus®, Zhermack, Itália) antes de criar a ferida nas áreas palatinas. A ozonoterapia tópica foi aplicada através do gerador de ozônio por dez dias consecutivos (grupo de teste). Foi aplicado 60 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ de plasma gasoso de ozônio por 120 segundos (modo de estimulação de cicatrização gengival do aplicador).</p>	<p>amostras do grupo de controle coletadas no 3° e 7° dia. Não houve diferença estatística entre os grupos teste e controle em termos de expressão de TGF-β em nenhum dos dias de amostragem.</p>
<p>Pchepiorka e colaboradores (2020)</p> <p>“Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of rats.”</p>	<p>Duas feridas cirúrgicas foram geradas nas bochechas de 24 ratos Wistar, bilateralmente. Metade dos animais foi submetida à ozonioterapia em ambas as feridas (grupo experimental) e a outra metade não recebeu nenhum</p>	<p>No dia 1, as feridas eram semelhantes em ambos os grupos, as lesões estavam abertas e com sangue, com sangramento ligeiramente menor no grupo de terapia com ozônio. No dia 3, o grupo com ozonioterapia estava quase todo remodelado e com maior angiogênese,</p>

	<p>tratamento (grupo controle). No grupo experimental, as feridas foram expostas ao gás ozônio 1, 2 ou 3 (60 $\mu\text{g/mL}$) vezes. A avaliação da cicatrização da mucosa bucal foi acompanhada por 1, 3 e 7 dias. A distribuição de neutrófilos, fibroplasia e angiogênese foram analisados. As amostras foram classificadas em uma escala numérica de cicatrização de acordo com a intensidade inflamatória. Os dados foram submetidos aos testes de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis ($\alpha = 0,05$).</p>	<p>enquanto o grupo controle ainda apresentava mais pontos sangrentos e vasos sanguíneos mais baixos. No dia 7, ambas as feridas estavam remodeladas, com maior fibroplasia no grupo que recebeu ozonioterapia.</p>
<p>Shekhar e colaboradores (2021)</p> <p>“An evaluation of the effect of ozone therapy on tissues surrounding dental implants.”</p>	<p>Foi realizado um estudo clínico em 60 pacientes sistematicamente saudáveis - 30 pacientes tratados com ozônio (grupo experimental) e 30 pacientes sem tratamento com ozônio (grupo controle). No grupo controle o procedimento de osteotomia foi realizado com irrigação salina e no grupo experimental a irrigação foi feita com água ozonizada na concentração de 25 $\mu\text{g/mL}$, juntamente com gás ozônio. A avaliação clínica foi feita pela avaliação da Proteína C-reativa (CRP) para inflamação, dor usando o escore da Escala Visual</p>	<p>O incremento pós-operatório nos níveis de PCR foi de 0,10 e 0,63 mg/dl nos grupos experimental e controle, respectivamente ($p < 0,001$). Nos intervalos pós-operatórios de 24 horas, 48 horas e 7 dias, os escores VAS médios para dor foram significativamente maiores no grupo controle em comparação com o grupo experimental ($p < 0,001$). No dia 7, os escores VAS médios para dor foram $3,50 \pm 0,63$ e $37,70 \pm 4,17$ nos grupos experimental e controle, respectivamente ($p < 0,001$). Os índices médios de cicatrização tecidual foram significativamente maiores no dia 7 e no dia 14 no grupo experimental ($4,23 \pm 0,43$ e $4,97 \pm 0,18$) em</p>

	Analógica (VAS) e cicatrização de feridas teciduais usando o índice de cicatrização de feridas.	comparação ao grupo controle ($3,07 \pm 0,45$ e $4,03 \pm 0,18$) ($p < 0,001$). Nenhum efeito colateral potencial foi observado em nenhum dos dois grupos.
--	---	--

O estudo feito por Buyuk, Ramoglu e Sonmez (2016)¹⁸ apresentou resultados promissores quanto a utilização do ozônio líquido para regeneração óssea, visto que a área de osso novo, área fibrótica, bem como, os números de osteoblastos e osteoclastos aumentaram consideravelmente após a aplicação do ozônio. Associado a isso, a vascularização foi significativamente maior no grupo experimental (com ozônio) em comparação ao grupo controle (sem ozônio). Assim, a densidade de osso recém-formado, bem como, o número de capilares, localizados nas suturas maxilares foram maiores no grupo experimental com ozônio em comparação com o grupo controle. Dessa forma, o estudo concluiu que a aplicação da terapia com O₃ pode estimular a regeneração óssea em uma sutura interpré-maxilar ortopedicamente expandida durante os períodos de expansão óssea.¹⁸

Resultados semelhantes também foram encontrados no estudo de Taşdemir, Alkan e Albayrak (2016)²⁰, em que através da fluxometria a laser Doppler (LDF) foi constatado os benefícios da ozonioterapia para o aumento nas unidades de perfusão sanguínea no grupo teste. Assim, o grupo tratado com ozônio apresentou qualidade de vida significativamente superior ao do grupo controle, através da melhora na cicatrização de feridas, e diminuição da dor pós-operatória.²⁰

Pchepiorka (2020)²¹ descreve que quando o ozônio é utilizado como um irrigante, ocorre a estimulação da regeneração de tecidos e cicatrização óssea. Assim, vale salientar, que para uma adequada formação óssea, se faz necessário alta perfusão de sangue e oxigênio, sendo esse o papel da ozonioterapia, visto que esta terapia melhora a capacidade de oxigenação e conseqüentemente contribui para a formação de novo osso, mesmo quando aplicada em tecidos moles.²¹

Pires e colaboradores (2021)²² destacam que o mecanismo de ação do ozônio é resultado do metabolismo celular e da oxigenação dos tecidos periféricos. De acordo com o estudo, a Ozonioterapia possui ação anti-inflamatória, garantindo uma ação hidrofílica, que resulta na melhora da oxigenação do tecido, e circulação no local, diminuindo também a morte celular. Somado a isso, os autores afirmam que o uso sistêmico tem efeito biomodulador, reduzindo as características de inflamação aguda e aumentando a reparação e regeneração tecidual na pele de ratos.²²

Somado a isso, e associando sua utilização a instalação de implantes dentários, o estudo Shekhar e colaboradores (2021)²³ demonstrou que usando o ozônio nos procedimentos de osteotomias, os índices médios de cicatrização tecidual foram significativamente maiores no grupo experimental em comparação ao grupo controle, e que nenhum efeito colateral

potencial foi observado. Dessa forma, o estudo afirma que a terapia com ozônio acelerou a cicatrização tecidual, minimizou a inflamação tecidual e diminuiu a dor, quando associado a instalação de implantes dentários.²³

Assim, levando em consideração os benefícios esperados quanto a regeneração ossea, o estudo de Kazancioglu, Ezirganli e Aydin (2013)¹⁴ demonstrou que as terapias com ozônio e laser de baixa potência, tiveram um efeito positivo na formação óssea no defeito da calvária de ratos, em comparação com o grupo controle; no entanto, a ozonioterapia foi mais eficaz do que a LLLT.

E concordando com este estudo, o trabalho de Ozdemir e colaboradores (2013)¹⁵ demonstrou histomorfometricamente, que a área óssea total no grupo do enxerto ósseo autógeno com ozonioterapia, foi significativamente maior do que no grupo apenas de enxerto ósseo autógeno. O número de osteoblastos aumentou significativamente no grupo de enxerto ósseo autógeno com ozonioterapia em comparação com o grupo de enxerto ósseo autógeno, concluindo que a terapia com ozônio aumentou a formação de osso novo por enxerto ósseo autógeno no modelo de defeito da calvária.

Por outro lado, Eroglu e colaboradores (2019)¹⁹ apresentam que nenhuma diferença estatística fora encontrada entre os grupos teste e controle em termos de fibras colágenas, formação epitelial e escores de inflamação. Porém, em relação ao importante fator de expressão de VEGF, encontrada no grupo de teste, foi estatisticamente maior do que as amostras do grupo de controle coletadas no 3º e 7º dia.

Assim, os autores concluíram que a aplicação tópica de gás ozônio pode ser indicada nos estágios iniciais da cicatrização de feridas, aumentando a vascularização, mas estatisticamente, não houve diferença que demonstrasse a melhora quanto a cicatrização com o uso do ozônio.¹⁹

Os resultados dos estudos descritos acima, podem ser vistos com detalhes no quadro 2.

QUADRO 2- Características dos artigos incluídos na revisão integrativa (título e conclusão).

TÍTULO DOS ARTIGOS	CONCLUSÕES
<p>“Effects of Laser and Ozone Therapies on Bone Healing in the Calvarial Defects.” (2013)</p>	<p>A conclusão do presente estudo é que as terapias com ozônio e laser aumentam a formação óssea em relação ao grupo controle no modelo de defeito de calvária de rato. No entanto, a terapia com ozônio foi mais eficaz do que o LLLT (808 nm; 0,1 W; 4 J/cm² ; 0,028 cm² modo de onda contínua) na cicatrização óssea.</p>
<p>“Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats.” (2013)</p>	<p>A ozonioterapia aumentou a formação de osso novo, através do enxerto ósseo autógeno no modelo de defeito de calvária de rato.</p>
<p>“The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats.” (2016)</p>	<p>A aplicação da terapia com O₃ pode estimular a regeneração óssea em uma sutura interprémaxilar ortopedicamente expandida durante os períodos de expansão e retenção.</p>
<p>“The Effects of Ozone Therapy on the Early Healing Period of Deepithelialized Gingival Grafts: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial.” (2016)</p>	<p>A terapia com ozônio melhorou as unidades de perfusão sanguínea na primeira semana pós-operatória. Este resultado também é consistente com a melhora na cicatrização de feridas acompanhada de um aumento na qualidade de vida e diminuição da dor pós-operatória no grupo de teste.</p>

<p>“Efeito da ozonioterapia sistêmica como biomodulador da regeneração tecidual e resposta inflamatória em ratos.”</p> <p>(2018)</p>	<p>A ozonioterapia sistêmica teve efeito biomodulador, reduzindo as características de inflamação aguda e aumentando a reparação e regeneração tecidual na pele de ratos.</p>
<p>“Effect of topical ozonotherapy on gingival wound healing in pigs: histological and immunohistochemical analysis.”</p> <p>(2019)</p>	<p>Houve em relação ao fator de expressão (VEGF) um acréscimo considerado nas amostras do grupo de controle coletadas no 3º e 7º dia. Entretanto, nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os grupos teste e controle em termos de fibras colágenas, formação epitelial e escores de inflamação.</p>
<p>“Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of Rats.”</p> <p>(2020)</p>	<p>A terapia com ozônio foi eficaz em melhorar a angiogênese e a contagem de fibroblastos na mucosa bucal de ratos.</p>
<p>“An evaluation of the effect of ozone therapy on tissues surrounding dental implant.”</p> <p>(2021)</p>	<p>A ozonioterapia acelerou a cicatrização de feridas teciduais, minimizou a inflamação tecidual e diminuiu a dor.</p>

5 CONCLUSÃO

A ozonioterapia afirma-se como uma abordagem promissora de caráter preventivo e terapêutico, com ampla aplicação na Odontologia. Quando utilizado como um irrigante, o ozônio estimula a regeneração dos tecidos e a cicatrização óssea.

Contudo, ainda se faz necessário a realização de estudos randomizados a fim de determinar ação específica na regeneração óssea, bem como, seus riscos potenciais, principalmente frente à toxicidade, e a viabilidade de seu uso comparado às terapêuticas já existentes.

Ainda, os protocolos utilizados foram diversos, não existindo um modelo padrão para aplicação da ozonioterapia, sendo necessário a realização de estudos que identifique quais os melhores métodos de aplicação do ozônio mediante a regeneração óssea dos maxilares, para que assim, seja definido os parâmetros de uso, bem como, os critérios de segurança.

REFERÊNCIAS

1. Nogueira, A. C., Rodrigues, K. M. P. C., Resende, D. C. (2022). A APLICAÇÃO DO OZÔNIO NAS DIVERSAS ESPECIALIDADES DA ODONTOLOGIA: REVISÃO DE LITERATURA. *REVISTA SAÚDE MULTIDISCIPLINAR*, 11(1).
2. Prestes, L. V., Turci, R. F. P., Grunow, A. C. D. S., Peressin, H. M., Tecilla, K., & Boleta-Ceranto, D. D. C. F. (2020). Aplicabilidade da ozonioterapia na odontologia: uma revisão de literatura. *Arq. ciências saúde UNIPAR*, 203-208.
3. Ferreira Filho, M. J. S., Marques, T. P., Nogueira, L. M., da Silva Pimenta, Y., Carlos, A. M. P., do Nascimento, J. R., ... & Milério, L. R. (2020). A utilização do óleo ozonizado no processo de cicatrização pós cirurgia de implante dental imediato-revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 6(11), 93559-93567.
4. Bhateja, S. (2012). The miraculous healing therapy– “Ozone therapy” in dentistry. *Indian Journal of Dentistry*, 3(3), 150-155.
5. Ferreira, M. B. (2011). Efeito na reparação óssea periapical da ozonioterapia como coadjuvante ao tratamento endodôntico. Estudo clínico-radiográfico (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
6. De Souza DC, Costa MDMdeA, Nascimento F, Martins VdaM, Dietrich L. Ozonioterapia em odontologia: E suas aplicabilidades-Research, Society and Development, v. 10, n. 6, e11410615517, 2021
7. Ferreira, R., Sant'ana, A. C. P., Rezende, M. L. R. D., Gregghi, S. L. A., Zangrando, M. S. R., & Damante, C. A. (2014). Ozonioterapia: uma visão crítica e atual sobre sua utilização em periodontia e implantodontia: revisão de literatura. *Innovations Implant Journal: Biomaterials and Esthetics*, 9(2/3), 35-39.
8. Damante, C. A., & Brisola, A. O. P. Ozonioterapia: uma visão crítica e atual sobre sua utilização em periodontia e implantodontia-revisão de literatura.
9. PRAIZNER, M. (2020). Ozonioterapia: aplicações do ozônio de forma auxiliar no cotidiano odontológico.
10. Casagrande, B. L. (2020). O uso da ozonioterapia no pós-operatório de implantes Dentários: revisão de literatura.
11. da Silva, P. M., & Dietrich, L. (2018). Ozonioterapia: capacidade antimicrobiana frente a bactérias da cavidade oral. *Psicologia e Saúde em debate*, 4(Suppl1), 88-88.
12. Campos, G., Ferreira, R., Sant'Ana, A. C. P., Gregghi, S. L. A., Zangrando, M. S. R., & Damante, C. A. (2014). A ozonioterapia no tratamento periodontal e peri-implantar: revisão de literatura. *Anais*.

13. dos Santos, B. B., Leal, W. R. S., Nascimento, F., Viana, H. C., de Oliveira Andrade, C. M., & Dietrich, L. (2022). Controle de infecção bucal utilizando a ozonioterapia: revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 11(7), e14811729739-e14811729739.
14. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Aydin MS. Effects of laser and ozone therapies on bone healing in the calvarial defects. *J Craniofac Surg*. 2013 Nov;24(6):2141-6. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a244ae. PMID: 24220424.
15. Ozdemir, H., Toker, H., Balci, H., & Ozer, H. (2013). Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats. *Journal of periodontal research*, 48(6), 722-726.
16. Meira, A. B. A., Santos, A. L., Lima, C. R. D. S., Milhomens, F. H. L., Araujo-Silva, G., Cardoso, M. D. S. O., & Travassos, R. M. C. (2022). Uso y Aplicabilidad de la Ozonoterapia en la Práctica Clínica en Odontología: Una Revisión Integradora. *International journal of odontostomatology*, 16(4), 468-474.
17. Shekhar A, Srivastava S, Bhati LK, Chaturvedi A, Singh S, Bhaskar A, Arora K- An evaluation of the effect of ozone therapy on tissues surrounding dental implants, *International Immunopharmacology-India 2021*
18. Buyuk SK, Ramoglu SI, Sonmez MF. The effect of different concentrations of topical ozone administration on bone formation in orthopedically expanded suture in rats. *Eur J Orthod*. 2016 Jun;38(3):281-5. doi: 10.1093/ejo/cjv045. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26136437; PMCID: PMC4914903.
19. Eroglu ZT, Kurtis B, Altug HA, Sahin S, Tuter G, Baris E. Effect of topical ozonotherapy on gingival wound healing in pigs: histological and immuno-histochemical analysis. *J Appl Oral Sci [Internet]*. 2018;27(J. Appl. Oral Sci., 2019 27):e20180015. Available from: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0015>
20. Taşdemir Z, Alkan BA, Albayrak H. Effects of Ozone Therapy on the Early Healing Period of Deepithelialized Gingival Grafts: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. 2016 Jun;87(6):663–71.
21. Pchepiorka R, Moreira MS, Lascane NA da S, Catalani LH, Allegrini Jr S, de Lima NB, et al. Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of rats. *Archives of Oral Biology*. 2020 Nov; 119:104889.
22. PIRES JR, KARAM AM, GARCIA VG, RIBEIRO FS, PONTES AEF, ANDRADE CR de et al. Effect of systemic ozone therapy as a biomodulator of tissue regeneration and inflammatory response in rats. *Revista de Odontologia da UNESP*. 2021;50.
23. Shekhar A, Srivastava S, Kumar Bhati L, Chaturvedi A, Singh S, Agarwal B, Arora K. An evaluation of the effect of ozone therapy on tissues surrounding dental implants. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jul;96:107588. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107588. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33812261.