

**Uso do ozônio para otimizar o reparo tecidual após complicações em cirurgia oral:
relato de caso**

Use of ozone to optimize tissue repair after complications in oral surgery: case report

**Uso de ozono para optimizar la reparación de tejidos después de complicaciones en
cirugía oral: reporte de caso**

Recebido: 08/11/2020 | Revisado: 16/11/2020 | Aceito: 04/12/2020 | Publicado: 07/12/2020

Izabella Sol

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2384-9819>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: izasol.ufes@gmail.com

Rachel de Freitas Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0876-1766>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: rachelfsilva@hotmail.com

Cristóvão Marcondes de Castro Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0590-9075>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: crstovao-marcondes@hotmail.com

Cláudia Jordão Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7114-4859>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: cjordao1@gmail.com

Flaviana Soares Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6759-2229>

Universidade de Brasília, Brasil

E-mail: flavianasoares.rocha@gmail.com

Resumo

A ozonioterapia tem sido utilizada como terapia adjuvante em múltiplas modalidades terapêuticas na odontologia. Caracterizado por poucos efeitos adversos em doses terapêuticas, o ozônio está associado à formação de moléculas reativas de oxigênio que influenciam o metabolismo celular e desencadeiam uma resposta antioxidante, favorecendo o reparo

tecidual, além de possuir efeito antimicrobiano. Diversos estudos comprovam os benefícios do ozônio para área da saúde. O objetivo deste trabalho é relatar o benefício de uso do ozônio para auxílio de regeneração de tecido gengival avulsionado de forma traumática após a realização de uma exodontia de terceiro molar inferior, onde foi instituído como tratamento a irrigação de água ozonizada em concentração de 8µg/ml e aplicação de gás ozônio por um período de quatro semanas. Após acompanhamento por 14 meses, o tecido gengival se apresentava sem sinais de isquemia, necrose e infecção, com reparo total da área acometida.

Palavras-chave: Ozônio; Cirurgia oral; Gengiva; Reparo tecidual.

Abstract

Ozone therapy has been used as adjuvant therapy in multiple therapeutic modalities in dentistry. Characterized by few adverse effects at therapeutic doses, ozone is associated with the formation of reactive oxygen molecules that influence cellular metabolism and trigger an antioxidant response, favouring tissue repair, in addition to having an antimicrobial effect. Several studies prove the health benefits of ozone. The objective of this work is to report the benefit of using ozone to aid the regeneration of avulsioned gingival tissue in a traumatic way after performing a lower third molar extraction, where the irrigation of ozonized water in a concentration of 8µg / ml was instituted as treatment and application of ozone gas for a period of four weeks. After 14 months of follow-up, the gingival tissue showed no signs of ischemia, necrosis and infection, with total repair of the affected area.

Keywords: Ozone; Oral surgery; Gum; Tissue repair.

Resumen

La ozonoterapia se ha utilizado como terapia adyuvante en múltiples modalidades terapéuticas en odontología. Caracterizado por pocos efectos adversos a dosis terapéuticas, el ozono se asocia a la formación de moléculas reactivas de oxígeno que influyen en el metabolismo celular y desencadenan una respuesta antioxidante, favoreciendo la reparación tisular, además de tener un efecto antimicrobiano. Varios estudios demuestran los beneficios para la salud del ozono. El objetivo de este trabajo es reportar el beneficio de utilizar ozono para ayudar a la regeneración del tejido gengival avulsionado de forma traumática luego de realizar una extracción del tercer molar inferior, donde se instituyó como tratamiento el riego de agua ozonizada en una concentración de 8µg / ml. y aplicación de gas ozono por un período de cuatro semanas. Tras 14 meses de seguimiento, el tejido gengival no mostró signos de isquemia, necrosis e infección, con reparación total de la zona afectada.

Palabras clave: Ozono; Cirurgia oral; Encía; Reparación de tejidos.

1. Introdução

O reparo de feridas orais é um processo dinâmico e complexo de restauração das camadas teciduais, envolvendo eventos biológicos desencadeados por diversas células como plaquetas, células endoteliais, macrófagos, fibroblastos, entre outras (Eroglu, et al, 2015). A reepitelização é o mais importante e mais complexo desses eventos, sendo a reparação secundária sempre mais lenta do que a reparação primária (Eroglu, et al, 2015). O trauma oclusal, microbiota e presença de biofilme representam alguns dos obstáculos ao reparo da mucosa oral, sendo necessário um bom controle microbiano e cuidados com a ferida para favorecer o reparo tecidual (Patel, et al, 2011).

Atualmente, a ozonioterapia tem sido muito utilizada em odontologia no tratamento de infecções agudas e crônicas, atrasos na cicatrização, lesões cariosas iniciais, limpeza de canais radiculares, prevenção e tratamento da osteorradionecrose, tratamento periodontal, úlceras orais, dentre outras patologias (Bocci, 2006; Erdemci, et al, 2014; Elvis & Ekta, 2011; Ozdemir, et al, 2013; Kumar, et al, 2016; Gloria, et al, 2020). O ozônio atua na modulação do estresse oxidativo biológico (Akdeniz, et al., 2018) com poucos efeitos adversos, quando em doses terapêuticas (Bocci, 2006; Gloria, et al, 2020). Em contato com fluidos orgânicos, ele leva à formação de moléculas reativas de oxigênio (ROS), que influenciam o metabolismo celular e desencadeiam uma resposta antioxidante (Kumar, et al, 2016; Bocci, 2006; Elvis & Ekta, 2011; Sagai & Bocci, 2011) otimizando o reparo tecidual (Erdemci, et al, 2014; Akdeniz, et al., 2018). Além disso, o ozônio tem propriedades antimicrobianas importantes (Elvis & Ekta, 2011; Huth, et al, 2006; Akdeniz, et al., 2018), influencia o sistema imune (Elvis & Ekta, 2011; Sagai & Bocci, 2011; Sivalingam, et al, 2017), apresenta efeito anti-hipóxico (Azarpazhooh & Limeback, 2004), estimula a microcirculação (Elvis & Ekta, 2011; Sagai & Bocci, 2011), e ativa os mecanismos de síntese proteica (Gupta & Mansi, 2012) e liberação de fatores de crescimento (Bocci, 2006; Gloria, et al, 2020).

Apesar disso, o número de trabalhos utilizando ozônio em cirurgia oral ainda é limitado (Erdemci, et al, 2014). O objetivo do presente artigo é apresentar um caso de avulsão traumática de tecido gengival após complicações durante a exodontia de terceiro molar onde foi utilizado ozônio para auxiliar o reparo tecidual.

2. Metodologia

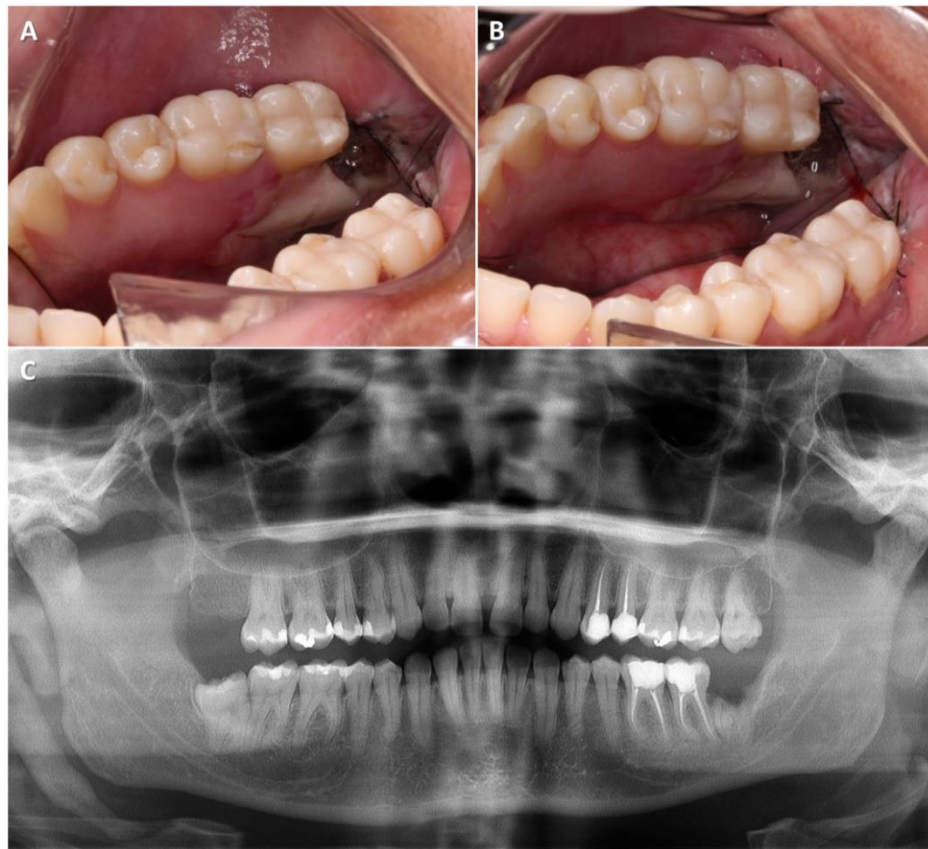
Este relato de caso é um estudo descritivo, retrospectivo e qualitativo realizado por observação direta (Pereira et al., 2018), com especial interesse pelos poucos relatos na literatura sobre a aplicação da ozonioterapia para auxiliar a regeneração epitelial na Odontologia. Os dados foram coletados por meio do acesso ao prontuário, assinatura pelo paciente de termo de consentimento livre e esclarecido para registro e divulgação científica, seguindo os princípios éticos da Declaração de Helsinque.

3. Relato de Caso

Paciente K.B.P., sexo feminino, 40 anos, compareceu ao Pronto Socorro Odontológico no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia em abril/2019 com queixas álgicas em região do terceiro molar inferior esquerdo, relatando exodontia prévia realizada por outro profissional. Paciente apresentava-se afebril, negava alergias e relatou ser hipertensa controlada.

Durante o exame clínico, não foram observados sinais flogísticos, sangramento ativo ou hematomas, porém, notou-se trismo moderado e avulsão do tecido gengival que recobria a tábua óssea lingual do dente 38 causada por outro profissional, durante duas tentativas de exodontia, sem sucesso. Paciente relatou que a primeira tentativa de exodontia havia ocorrido há 14 dias, e a segunda há 7 dias. As suturas do último procedimento ainda estavam presentes. A perda de tecido mole na região lingual envolvia desde a região retromolar esquerda até a mesial do segundo molar inferior esquerdo, envolvendo também parte do assoalho bucal e base mandibular, expondo o tecido ósseo mandibular (Figura 1A-B), onde não era possível visualização clínica do elemento 38. Foi solicitada radiografia panorâmica (Figura 1C) onde notou-se as raízes residuais do 38 ainda presentes.

Figura 1. Aspecto intraoral inicial demonstrando extensa perda de tecido ceratinizado gengival após tentativa de exodontia do 38 (A-B), e aspecto radiográfico inicial com visualização de raízes residuais do elemento 38 (C).



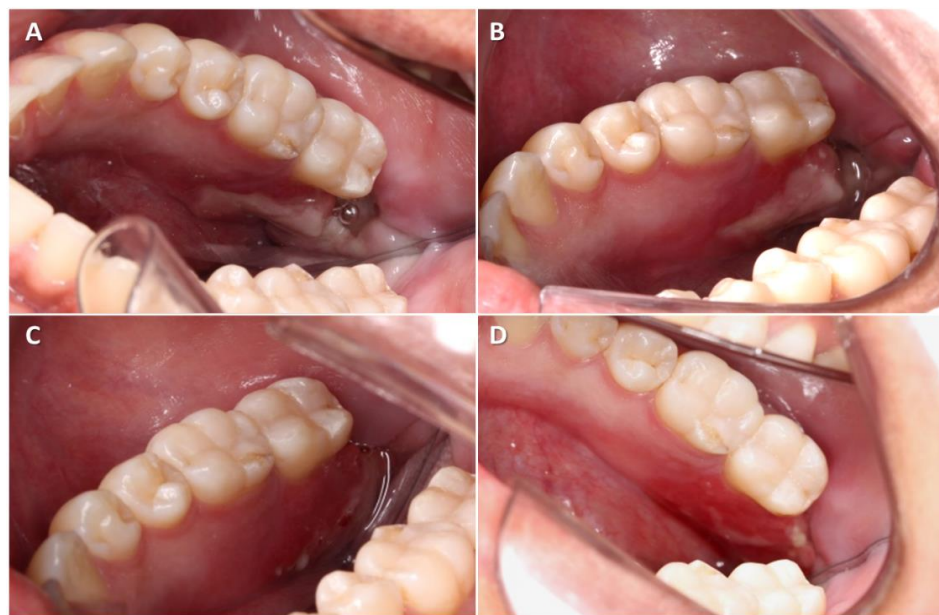
Fonte: Autores.

Como plano de tratamento, inicialmente foi indicado exodontia das raízes residuais do elemento 38, sob anestesia local, e debridamento da região, que foi realizado sem intercorrências. Para o fechamento, realizou-se uma rotação do retalho vestibular para maior recobrimento do sítio cirúrgico e conforto pós-operatório da paciente. Ainda assim, não era possível o recobrimento da tábua óssea lingual, que permanecia completamente exposta. Foi utilizado como medicação pós operatória Amoxicilina 500mg (8/8h por 7 dias), Ibuprofeno 300mg (8/8h por 3 dias) e Dipirona Sódica 500mg (6/6h por 2 dias).

Devido a pouca quantidade de tecido mole, inviabilizando o fechamento apropriado da exposição óssea, foi indicado ozônio como terapia adjuvante até o total recobrimento tecidual da região, em sessões semanais, iniciadas no 1º dia após a cirurgia. Em cada sessão, foi realizada irrigação com 40 mL de água ozonizada em aparelho (Ozone Life, modelo O&L SS 2.0 Digital, São José dos Campos, São Paulo, Brasil) na concentração de 40µg/ml, resultando em concentração final na água de aproximadamente 8µg/ml de ozônio. Em seguida, foi

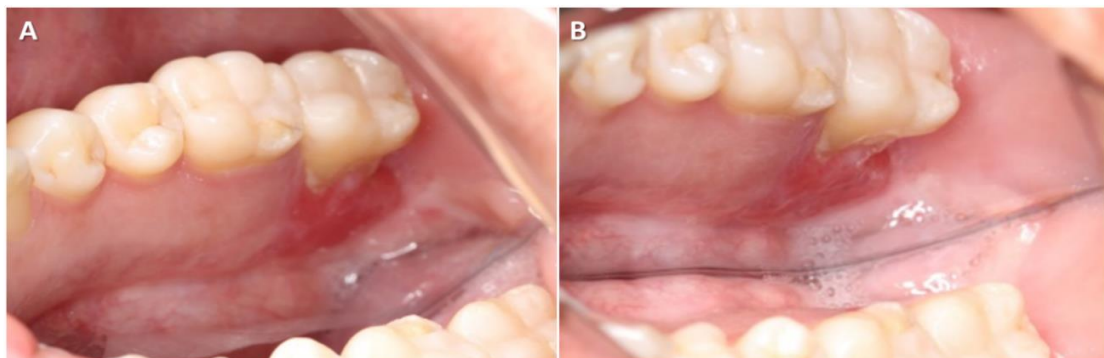
realizada a infiltração do gás ozônio na concentração de 4 µg/ml, em pontos equidistantes, localizados aproximadamente 5 mm das margens da ferida. Foi orientado higienização diária com solução fisiológica 0,9% durante o intervalo entre as sessões. O paciente seguiu em acompanhamento durante quatro semanas, quando já se observava o recobrimento total da tábua óssea lingual (Figura 2A-D), e ausência de queixas álgicas. Após proervação de 14 meses, foi observada discreta recessão gengival do elemento 37 e adequado recobrimento de toda a região lingual, sem sinais de isquemia, necrose ou infecção (Figura 3A-B).

Figura 2. Aspecto intraoral semanal da região do elemento 38 após (A) uma, (B) duas, (C) três e (D) quatro aplicações de água ozonizada associada à aplicação local de gás de ozônio.



Fonte: Autores.

Figura 3. (A-B) Aspecto intraoral após 14 meses de aplicação do ozônio demonstrando recobrimento total de tábua óssea.



Fonte: Autores.

4. Discussão

O ozônio (O₃), descoberto em meados do século XIX, é uma molécula composta por três átomos de oxigênio em uma estrutura dinamicamente cíclica e instável (Elvis & Ekta, 2011). Em diferentes condições de temperatura e pressão, o O₃ rapidamente se decompõe em um radical hidroxila e uma molécula de dióxigênio (O₂) (Kumar, et al, 2016), devendo ser usado imediatamente (Bocci, 2006; Elvis, 2011; Kumar, et al, 2016). Esta reação faz do ozônio um potente oxidante, que pode agir como precursor de radicais livres, tanto in vitro quanto in vivo. Apesar de estar presente na estratosfera absorvendo as radiações ultravioletas B e C (Azarpazhooh & Limeback, 2008; Kumar, et al, 2016), é tóxico para o trato pulmonar na troposfera, e, por isso, não deve ser inalado (Bocci, 2006; Sagai & Bocci, 2011), e sim usado por via endovenosa (Sagai & Bocci, 2011) ou através de solução aquosa e óleos (Kumar, et al, 2016; Gloria, et al, 2020).

Sua eficácia como agente antimicrobiano contra bactérias, fungos, protozoários e vírus é bem relatada na literatura, estando associado a distúrbios funcionais e estruturais causados pelo ozônio na membrana citoplasmática desses microrganismos, alterando sua integridade (Elvis & Ekta, 2011; Nagayoshi, et al, 2004). Em estudo in vitro, Nagayoshi (2004) demonstrou que a água ozonizada em concentração de 0,5 a 4mg/ml foi altamente eficaz na eliminação de microrganismos gram positivos e negativos presentes no biofilme dental, com redução quase total da microbiota quando em contato por 120 segundos com a água ozonizada. Em estudo in vitro comparativo entre ozônio (gás e água) em concentrações de 30 - 450µg/ml-1 e antissépticos estabelecidos na literatura (Clorexidina 2% e 0,2%; NaOCl; H₂O₂), o ozônio se mostrou menos citotóxico à células epiteliais e fibroblastos quando comparados às demais soluções, apresentando melhor biocompatibilidade (Huth, et al, 2006). Essas propriedades antimicrobianas do ozônio também favorecem o reparo tecidual visto que a colonização bacteriana sobre o tecido em reparação pode desencadear uma resposta inflamatória exacerbada, prolongando o processo de cicatrização (Patel, et al, 2011).

Diferentes soluções são empregadas como antissépticos durante o fechamento de feridas. A Clorexidina nas concentrações 0,12% e 2%, apesar de possuir efeitos antimicrobianos por período prolongado (Cabral & Fernandes, 2016; Giannelli, et al, 2008), possui efeito citotóxico dose e tempo-dependente in vitro e in vivo (Borges, et al, 2017; Cabral & Fernandes, 2016; Eren, et al, 2002; Puscher & Daniel, 1992), onde se observa a diminuição de células viáveis e aumento de células apoptóticas e necróticas, especialmente quando em concentrações maiores (variando de 0,001mg/ml a 2mg/ml) e maior tempo de

exposição (Borges, et al, 2017; Cabral & Fernandes, 2016; Coelho, et al, 2019; Eren, et al, 2002). Consequentemente esses efeitos tóxicos sobre fibroblastos gengivais, células endoteliais e osteoblastos alveolares interferem negativamente na fase inicial de cicatrização de feridas orais (Giannelli, et al, 2008), podendo inclusive prejudicar o reparo. Tendo esses mecanismos em vista, e devido ao período prolongado de tratamento previsto até o fechamento completo da ferida, no presente trabalho, optou-se por não utilizar a clorexidina como antisséptico durante o tratamento com ozônio.

O mecanismo pelo qual o ozônio auxilia no reparo tecidual parece estar associado à cascata de mecanismos biológicos que este desencadeia, acelerando a proliferação celular e reparo tecidual (Gloria, et al, 2020; Ozdemir, et al, 2013; Sivalingam, et al, 2017), e estimulando a expressão de fatores de crescimento endógenos no local da ferida (Eroglu, et al, 2015). No caso relatado pode-se observar o ganho de tecido gengival ao longo das semanas de acompanhamento, associado à redução de queixas álgicas pela paciente, além de adequada reparação do alvéolo dentário. Alguns estudos corroboram com estes achados ao demonstrarem redução de dor, edema e trismo após exodontia de terceiros molares quando associados à aplicação tópica de óleo de ozônio (Sivalingman, et al, 2017).

A re-epitelização acelerada com aplicação local de ozônio é corroborada por vários estudos (Borges, et al, 2017; Patel, 2011; Soares, 2019; Sahin, 2016). Entretanto, há uma grande variabilidade de concentrações e forma de aplicação do ozônio utilizada pelos autores, variando de 0,25µg/ml (Borges, 2017) a 70µg/ml (Sahin, 2016), e em diferentes veículos (água, gás e óleo). Entretanto, todos esses estudos corroboram com o aumento de migração celular encontrado após tratamento com ozônio, observando redução do tempo para fechamento das feridas, modulação das citocinas, redução das células inflamatórias na região (Borges, et al, 2017; Patel, et al, 2011; Sahin, et al, 2016; Soares, et al, 2019), e aumento na deposição de colágeno (Soares, et al, 2019). Neste relato de caso foi utilizado o ozônio em forma de água ozonizada e gás aplicados semanalmente em concentração de 4µg/ml, observando-se adequado reparo tecidual em um período de quatro semanas. Após proervação de 14 meses, o tecido neoformado se encontrava sem sinais de necrose e isquemia e de aspecto semelhante à mucosa.

No presente caso, a escolha da aplicação da ozonioterapia através do gás e da água ozonizada é justificada pelas suas múltiplas vantagens, como facilidade de manipulação e aplicação, poucos efeitos colaterais. Além disso, a água ozonizada apresenta efeito microbiológico rápido e é adequada para uso como solução antisséptica (Brozoski, et al, 2013; Nagayoshi, et al, 2004), tornando-a uma ótima modalidade de aplicação. Entretanto, na

literatura, a periodicidade de tratamento ainda é controversa, com protocolos variando desde múltiplas aplicações diárias a aplicações únicas semanais. Estudos multicêntricos a longo prazo são necessários para o desenvolvimento de protocolos de aplicação, bem como sedimentação do tratamento efetivo da ozonioterapia como opção terapêutica eficaz e não invasiva para a prevenção e tratamento de sequelas ocasionadas por diversas abordagens cirúrgicas odontológicas. O desfecho satisfatório deste caso clínico demonstra a eficácia do uso de ozônio para o reparo tecidual.

5. Considerações Finais

O ozônio em baixas concentrações mostrou efeito benéfico ao reparo tecidual após complicações durante a exodontia de terceiro molar, com recobrimento da exposição óssea. Apesar do resultado satisfatório, estudos clínicos randomizados de longo prazo são necessários para melhor definição de protocolos de tratamento e ampliação do conhecimento relacionado a aplicação do gás ozônio em suas diferentes formas e concentrações.

Referências

- Akdeniz, S. S., Beyler, E., Korkmaz, Y., Yurtcu, E., Ates, U., Araz, K., Sahin, F. I., & Torun, O. Y. (2018). The effects of ozone application on genotoxic damage and wound healing in bisphosphonate-applied human gingival fibroblast cells. *Clinical oral investigations*, 22(2), 867–873. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2163-6>
- Azarpazhooh, A., & Limeback, H. (2008). The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *Journal of dentistry*, 36(2), 104–116. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.11.008>
- Bocci V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*, 37(4), 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006>
- Borges, G. Á., Elias, S. T., da Silva, S. M., Magalhães, P. O., Macedo, S. B., Ribeiro, A. P., & Guerra, E. N. (2017). In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European*

Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery, 45(3), 364–370.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.01.005>

Brozoski, M. A., Lemos, C. A., Da Graça Naclério-Homem, M., & Deboni, M. C. (2014). Adjuvant aqueous ozone in the treatment of bisphosphonate induced necrosis of the jaws: report of two cases and long-term follow-up. *Minerva stomatologica*, 63(1-2), 35–41.

Cabral, C. T., & Fernandes, M. H. (2007). In vitro comparison of chlorhexidine and povidone-iodine on the long-term proliferation and functional activity of human alveolar bone cells. *Clinical oral investigations*, 11(2), 155–164. <https://doi.org/10.1007/s00784-006-0094-8>

Coelho, A. S., Laranjo, M., Gonçalves, A. C., Paula, A., Paulo, S., Abrantes, A. M., Caramelo, F., Ferreira, M. M., Silva, M. J., Carrilho, E., & Botelho, M. F. (2020). Cytotoxic effects of a chlorhexidine mouthwash and of an enzymatic mouthwash on human gingival fibroblasts. *Odontology*, 108(2), 260–270. <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00465-z>

Elvis, A. M., & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 2(1), 66–70. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319>

Erdemci, F., Gunaydin, Y., Sencimen, M., Bassorgun, I., Ozler, M., Oter, S., Gulses, A., Gunal, A., Sezgin, S., Bayar, G. R., Dogan, N., & Gider, I. K. (2014). Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 43(6), 777–783. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.12.007>

Eren, K., Ozmeriç, N., & Sardaş, S. (2002). Monitoring of buccal epithelial cells by alkaline comet assay (single cell gel electrophoresis technique) in cytogenetic evaluation of chlorhexidine. *Clinical oral investigations*, 6(3), 150–154. <https://doi.org/10.1007/s00784-002-0168-1>

Eroglu, Z. T., Kurtis, B., Altug, H. A., Sahin, S., Tuter, G., & Baris, E. (2018). Effect of topical ozonotherapy on gingival wound healing in pigs: histological and immunohistochemical analysis. *Journal of applied oral science: revista FOB*, 27, e20180015. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0015>

Giannelli, M., Chellini, F., Margheri, M., Tonelli, P., & Tani, A. (2008). Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: a molecular and ultrastructural investigation. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 22(2), 308–317. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.09.012>

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. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1029-5>

Gupta, G., & Mansi, B. (2012). Ozone therapy in periodontics. *Journal of medicine and life*, 5(1), 59–67.

Huth, K. C., Jakob, F. M., Saugel, B., Cappello, C., Paschos, E., Hollweck, R., Hickel, R., & Brand, K. (2006). Effect of ozone on oral cells compared with established antimicrobials. *European journal of oral sciences*, 114(5), 435–440. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2006.00390.x>

Kumar, T., Arora, N., Puri, G., Aravinda, K., Dixit, A., & Jatti, D. (2016). Efficacy of ozonized olive oil in the management of oral lesions and conditions: A clinical trial. *Contemporary clinical dentistry*, 7(1), 51–54. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.177097>

Nagayoshi, M., Fukuizumi, T., Kitamura, C., Yano, J., Terashita, M., & Nishihara, T. (2004). Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral microbiology and immunology*, 19(4), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.2004.00146.x>

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. <https://doi.org/10.1111/jre.12060>

Patel, P. V., Kumar, V., Kumar, S., Gd, V., & Patel, A. (2011). Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological

study. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 2(4), 248–258.
<https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2011.00072.x>

Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria: UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf.

Pucher, J. J., & Daniel, J. C. (1992). The effects of chlorhexidine digluconate on human fibroblasts in vitro. *Journal of periodontology*, 63(6), 526–532.
<https://doi.org/10.1902/jop.1992.63.6.526>

Sagai, M., & Bocci, V. (2011). Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress?. *Medical gas research*, 1, 29.
<https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-29>

Sahin, H., Simsek, T., Turkon, H., Kalkan, Y., Ozkul, F., Ozkan, M. T., Erbas, M., Altinisik, U., & Demiraran, Y. (2016). The acute effects of preoperative ozone therapy on surgical wound healing. *Acta cirurgica brasileira*, 31(7), 472–478. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020160070000007>

Sivalingam, V. P., Panneerselvam, E., Raja, K. V., & Gopi, G. (2017). Does Topical Ozone Therapy Improve Patient Comfort After Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molar? A Randomized Controlled Trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 75(1), 51.e1–51.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.014>

Soares, C. D., Morais, T., Araújo, R., Meyer, P. F., Oliveira, E., Silva, R., Carreiro, E. M., Carreiro, E. P., Belloco, V. G., Mariz, B., & Jorge-Junior, J. (2019). Effects of subcutaneous injection of ozone during wound healing in rats. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 37(1-2), 95–103. <https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1643339>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Izabella Sol – 30%

Rachel de Freitas Silva – 20%

Cristóvão Marcondes de Castro Rodrigues – 10%

Cláudia Jordão Silva – 10%

Flaviana Soares Rocha – 30%