

Ozonioterapia na odontologia: revisão sistemática de literatura

Ozone therapy in dentistry: a systematic review of literature

Ozonoterapia en odontología: revisión sistemática de la literatura

Recebido: 27/02/2022 | Revisado: 09/03/2022 | Aceito: 16/03/2022 | Publicado: 24/03/2022

Poliana Lima Bastos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4896-8435>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: polibastos@ufc.br

Guilherme Salles Ottoboni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5802-6807>
Bastos & Ottoboni Omni Solutions, Brasil
E-mail: guiottoboni@hotmail.com

Alexandre Melo Karam

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3054-1177>
Studio Karam, Brasil
E-mail: dr_akaram@hotmail.com

Marcelo Bonifácio da Silva Sampieri

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7942-6642>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: mar_sampieri@hotmail.com

Elane Fernandes de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3054-1177>
Universidade Federal do Ceará, Brasil
E-mail: elanemel@gmail.com

Resumo

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão sistemática para avaliar os efeitos da Ozonioterapia na Odontologia. As bases de dados utilizadas foram Pubmed, Embase, Web of Science, e OpenGrey. A palavra-chave: “Ozone” combinada com uma das seguintes palavras chave: “Dentistry”, “Teeth”, “Tooth”, “Enamel” e “Mouth” foram utilizadas para fazer a busca, apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos. A ferramenta ROB2.0 foi usada para avaliação do risco de viés. 36 artigos foram incluídos, 7 foram classificados com um baixo risco de viés, 17 com um risco incerto e 12 com alto risco. Em sua maioria, os artigos apresentaram bons resultados nas mais diversas áreas da Odontologia e o ozônio mostrou uma ampla aplicabilidade, porém a grande quantidade de artigos classificados com um alto risco de viés ou risco incerto pode ser um fator limitante das evidências encontradas. A Ozonioterapia mostrou resultados satisfatórios em sua aplicação na Odontologia, porém, devido ao grande número de artigos com risco de viés alto ou incerto, nossas evidências são limitadas. É necessária uma maior quantidade de ensaios clínicos randomizados para avaliar os reais benefícios da Ozonioterapia na Odontologia.

Palavras-chave: Ozônio; Odontologia; Dente; Dentes; Esmalte; Boca.

Abstract

The aim of this study was to perform a systematic review to assess the effects of ozone therapy in dentistry. The databases used were Pubmed, Embase, Web of Science, and OpenGrey. The keyword: “Ozone” combined with one of the following keywords: “Dentistry”, “Teeth”, “Tooth”, “Enamel” and “Mouth” were used to search, only randomized clinical trials were included. The ROB2.0 tool was used to assess the risk of bias. 36 articles were included, 7 were classified as a low risk of bias, 17 as an uncertain risk and 12 as a high risk. For the most part, the articles dispelled results in the most diverse areas of dentistry and ozone has broadly broad applicability, however the large number of articles classified as having a high risk of bias or uncertain risk may be a limiting factor in the evidence found. Ozone therapy shows satisfactory results in its application in dentistry, however, due to the large number of articles with high or uncertain risk of bias, our evidence is limited. More randomized clinical trials are needed to assess the real benefits of ozone therapy in dentistry.

Keywords: Ozone; Dentistry; Teeth; Tooth; Enamel; Mouth.

Resumen

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática para evaluar los efectos de la ozonoterapia en odontología. Las bases de datos utilizadas fueron Pubmed, Embase, Web of Science y OpenGrey. La palabra clave: “Ozono” combinada con una de las siguientes palabras clave: “Odontología”, “Dientes”, “Diente”, “Esmalte” y “Boca” se utilizaron para realizar la búsqueda, solo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados. Se utilizó la herramienta ROB2.0 para evaluar el riesgo de sesgo. Se incluyeron 36 artículos, 7 se clasificaron como de bajo riesgo de sesgo, 17

como de riesgo incierto y 12 como de alto riesgo. La mayoría de los artículos mostraron buenos resultados en las más diversas áreas de la odontología y el ozono mostró una amplia aplicabilidad, pero la gran cantidad de artículos clasificados como de alto riesgo de sesgo o riesgo incierto puede ser un factor limitante en la evidencia encontrada. La ozonoterapia mostró resultados satisfactorios en su aplicación en odontología, sin embargo, debido a la gran cantidad de artículos con alto o incierto riesgo de sesgo, nuestra evidencia es limitada. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorios para evaluar los beneficios reales de la ozonoterapia en odontología.

Palabras clave: Ozono; Odontología; Diente; Dientes; Esmalte; Boca.

1. Introdução

O ozônio é um gás natural com diversas aplicações nos campos da atividade humana, estando presente na natureza, mais especificamente na estratosfera e funciona como uma camada de proteção contra a energia ultravioleta (UV). Representado como O₃, é um gás instável e reativo, ou seja, logo volta a oxigênio (O₂). É considerado um dos oxidantes naturais mais potentes e é também um poderoso germicida de mínimos ou quase nulos efeitos adversos (Nuvolone et al., 2018).

Documentalmente, o primeiro registro bibliográfico do uso do ozônio como terapia auxiliar, ocorreu entre 1915 e 1918, na Alemanha. O ozônio era utilizado como agente bactericida e germicida para tratamento em humanos no período que coincidiu com a Primeira Guerra Mundial. O médico Dr. Albert Wolff, do exército alemão, relatou os benefícios do uso do ozônio medicinal durante a guerra para tratamento de feridas e infecções, pés congelados, gangrena e úlceras de decúbito. Nesse contexto, médicos alemães e ingleses utilizaram o ozônio para o tratamento dos soldados. A descoberta das propriedades antibacterianas do ozônio permitiu aos pesquisadores aprofundar o conhecimento de seus benefícios. Publicações científicas sobre Ozonioterapia em revistas respeitadas datam de 1916 e 1917 (Aguiar et al., 2010; Arenciba et al., 2006; Martins et al., 2012).

No Brasil, os primeiros relatos de uso do ozônio datam de 1975 nas áreas médicas, pelo Dr. Henz Konrad. Em 2018, o ozônio como terapia auxiliar foi anexado ao Sistema Único de Saúde como uma prática Integrativa e Complementar, oferecendo tratamento gratuito quando prescrito por um profissional credenciado. A Ozonioterapia foi reconhecida como um procedimento odontológico em 2015 pelo Conselho Federal de Odontologia. Sendo só possível ser exercida pelos profissionais que possuem a atualização em Ozonioterapia na área odontológica (CFO, 2018).

Diferente do ozônio utilizado para fins industriais, o ozônio medicinal é obtido a partir do oxigênio medicinal puro (MedO₂), do qual se obtém uma mistura de oxigênio/ozônio em concentrações e doses exatas. Sua concentração varia de 1 a 100 microgramas por mililitro (µg/ml), correspondendo a uma mistura de oxigênio/ozônio em relações entre 0.05% de ozônio e 99.95% de oxigênio a 5% de ozônio e 95% de oxigênio (ABOZ, 2017).

Atualmente, após um século da descoberta dos reais benefícios, a Ozonioterapia é reconhecida como uma modalidade terapêutica coadjuvante ou protagonista de escolha em tratamentos diversos em muitos países. A Ozonioterapia é reconhecida e incorporada pelo sistema de saúde da China, Rússia, Cuba, Portugal, Espanha, Grécia, Turquia, Dubai e de cerca de 50 países em todo o mundo, além de ser praticada em 23 estados dos Estados Unidos da América (ABOZ, 2017).

Por ter uma abundância de possibilidades de uso e formas de administração, diversos países aderiram a fabricação dos geradores de ozônio, sendo eles regulamentados e credenciados pela agência de vigilância sanitária. Assim, as formas mais simples de uso da Ozonioterapia se dá principalmente por meio do óleo ozonizado, creme ozonizado, água ozonizada e gás de ozônio (Bulies & César, 2005; Oliveira, 2007).

Por seu superior poder oxigenante, o ozônio ativa inúmeros sistemas enzimáticos protetores do organismo, aprimorando e potencializando a circulação sanguínea através de aumento da pressão arterial e condicionamento dos capilares e propriedades sanguíneas o que faz com que melhore a capacidade de distribuição e absorção de oxigênio nos eritrócitos apresentando grandes resultados na microcirculação e na oxigenação dos tecidos, logo, potencializando a regeneração tecidual (Wang, 2018).

Já como benéfico à Odontologia, o ozônio tem ação inibitória do acúmulo e formação de biofilme dental, devido a sua poderosa ação antimicrobiana. Outra propriedade conhecida é a aplicação do ozônio com finalidade de elevar atividade metabólica dos fibroblastos de recuperação e reduzir o número de patógenos presentes na cavidade oral. Seu potente efeito bactericida resulta de ataque direto de microrganismos com a oxidação do material biológico. O ozônio pode servir como um agente antimicrobiano potente atuando em áreas como dentística, periodontia, endodontia, pediatria, microbiologia e cirurgia oral (Domb, 2014).

Por seu uso em diversas áreas, o ozônio não relata casos de efeitos adversos graves, logo é uma prática muito bem aceita e segura, dessa forma pode ser aplicado com segurança de várias maneiras: retal, intramuscular e tópica, oral. (Amaral et al., 2013).

Tratamentos com ozônio apresentam um grau de complicação baixíssimo quando realizado em pequenas concentrações para fins terapêuticos. Contudo, a aspiração do ozônio em quantidades elevadas pode ser danosa para o sistema respiratório, assim como a superdosagem pode ser tóxica a diversos órgãos. Efeitos secundários também podem ser observados em seu mal uso, como olhos lacrimejantes, irritação do trato respiratório, rinite, tosse, enxaqueca, náuseas e vômito. No caso de uma intoxicação causada pelo ozônio durante o atendimento, é de encargo do cirurgião-dentista ou médico colocar o paciente em posição supina, disponibilizar máscara de oxigênio e oferecer ácido ascórbico (vitamina C), vitamina E e N-acetilcisteína (Nogales & Ferrari, 2008).

As principais contraindicações relatadas no uso de ozônio na literatura são: intoxicação aguda por álcool, pacientes com problemas cardíacos, gestantes ou lactantes, anemia severa, miastenia severa, trombocitopenia, hipertireoidismo, deficiência da enzima glucose-6-fosfato desidrogenase. Apesar de atestado sua eficiência e seguridade, é sempre necessário conhecimento da técnica e a substância manuseada, visto que por mais que a descoberta do ozônio tenha sido um grande passo para as ciências da saúde por ter uso eficiente e benéfico e ser uma alternativa com ótimo custo-benefício, ele é altamente tóxico e ataca diretamente os tecidos pulmonares, ocorrendo o risco de óbito, o que depende da sua concentração e seu tempo de exposição indiscriminado (Seidler, 2008).

Diante disso, este estudo justifica-se pela necessidade de discutir acerca da temática, já que existe uma deficiência de publicações e conhecimento específicos por parte dos profissionais de saúde diante do tema. Por isso, se faz relevante reconhecer que se trata de um interesse não apenas acadêmico, mas social e de gestão, pois a partir do uso dessa tecnologia na prática clínica, podem-se reduzir gastos que oneram os serviços de saúde pública, oferecendo um efetivo tratamentos para patologias, favorecendo usuários, gestores e todos os cidadãos que sustentam o Sistema Único de Saúde (SUS) no país assim como oferecer uma alternativa aos tratamentos tradicionais. Assim, o objetivo geral deste estudo é discutir o uso da Ozonioterapia na Odontologia a fim de esclarecer os conceitos e aplicabilidade da Ozonioterapia prática odontológica.

2. Metodologia

Estratégia de busca

As bases de dados utilizadas como fonte primária de busca foram Pubmed, Embase e Web of Science, e a base de dados OpenGrey foi utilizada para fazer a busca da “literatura cinzenta”. A palavra-chave: “Ozone” combinada com uma das seguintes palavras chave: “Dentistry”, “Teeth”, “Tooth”, “Enamel” e “Mouth” foram utilizadas para fazer a busca. Em seguida, foi feita uma busca manual das referências dos artigos selecionados. Após isso, as referências de cada banco de dados foram exportadas para a ferramenta Rayyan.

Critérios de elegibilidade e seleção dos estudos.

Foi utilizada a estratégia PICOT para delinear a pesquisa bibliográfica de evidências (Figura 1). Foram incluídos estudos realizados em humanos que utilizaram a Ozonioterapia como meio complementar ou alternativo no tratamento de diversas condições bucais, buscando abranger todas as áreas da Odontologia para avaliar a eficácia dessa terapia. Foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados sem restrição de ano ou idioma para essa revisão. Dois revisores analisaram títulos e resumos provenientes das estratégias de busca.

Os estudos inicialmente selecionados foram lidos na íntegra para verificar se atendiam aos critérios de inclusão e às variáveis selecionadas. Para auxílio da seleção e remoção de artigos duplicados nessa revisão foi utilizada a ferramenta online Rayyan, discordâncias entre os dois avaliadores foram resolvidas em reunião de consenso.

Figura 1: Estratégia PICOT utilizada para delinear a pesquisa.

P (população): humanos
I (intervenção): tratamentos na odontologia em que a ozonioterapia foi utilizada de forma complementar ou alternativa
C (comparador): placebo, soluções e materiais utilizados no tratamento convencional odontológico, medicamentos, ozonioterapia aplicada com outros protocolos
O (desfecho): eficácia e benefícios do uso da ozonioterapia como meio complementar ou alternativo no tratamento odontológico
T (tipo de estudo): ensaios clínicos randomizados

Fonte: Autores.

Avaliação do risco de viés

Foi usada uma ferramenta da colaboração Cochrane (ROB2.0) para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados. Essa ferramenta se baseia em cinco pontos: 1) Randomização; 2) Desvio das intervenções; 3) Falta de dados; 4) Medição dos resultados; 5) Seleção do resultado relatado. Cada ponto foi avaliado em todos os artigos por dois autores de modo independente, as divergências foram resolvidas em reunião de consenso. Os pontos avaliados foram classificados como: 1) Alto risco de viés; 2) Baixo risco de viés; 3) Risco de viés incerto.

3. Resultados

Seleção de artigos

Com as estratégias de busca, foram encontrados 2.559 artigos, após remover os duplicados, restaram 1.202 artigos, cujos títulos e resumos foram lidos para analisar os que tinham potencial para entrar nesse estudo, após isso, restaram 68 artigos, 32 foram excluídos devido a impossibilidade de leitura na íntegra, 36 foram incluídos no estudo. Foi utilizado o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA) para identificação e seleção de evidências, como demonstrado na Figura 2.

Avaliação do risco de viés dos estudos

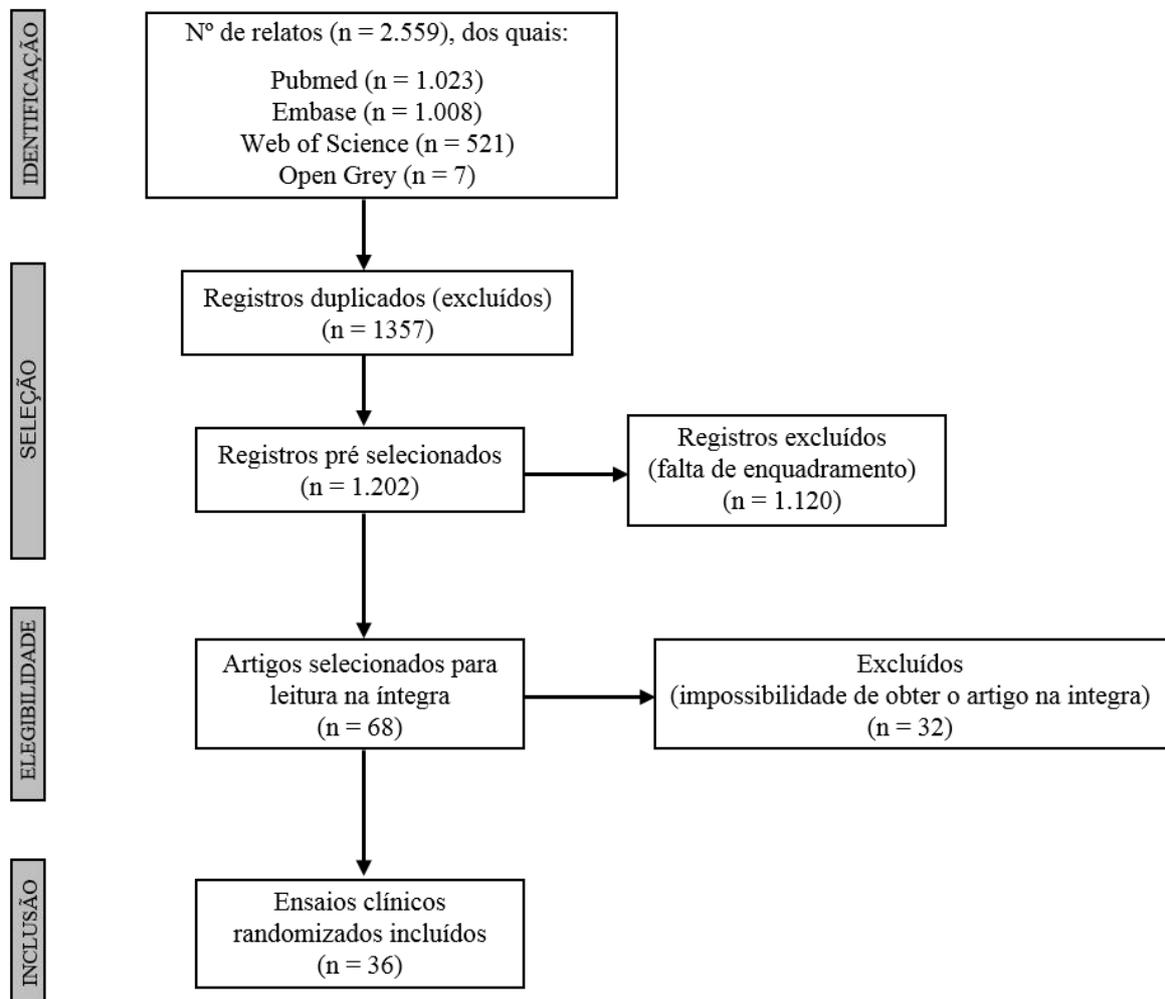
O risco de viés dos estudos foi analisado como: alto risco de viés, baixo risco de viés e risco incerto de viés de acordo com as recomendações da ferramenta Rob 2.0. Foram avaliados 5 domínios em cada estudo para avaliar o risco geral.

1. Randomização: de 36 artigos selecionados, 12 apresentaram um risco de viés baixo, pois relataram o uso de um computador ou alguma ferramenta de randomização confiável para os grupos de estudos, além de ocultar a sequência de randomização até que os grupos tenham sido atribuídos de forma irreversível aos participantes. 21 apresentaram um

risco incerto viés, pois apesar de terem realizado a randomização e fornecido algumas informações, a sequência não foi ocultada e/ou não relataram informações suficientes para esse sigilo. 3 apresentaram um alto risco de viés pois a randomização foi realizada de modo não confiável ou o estudo não forneceu informações suficientes sobre o processo de randomização e ocultação da sequência, de modo a existir a possibilidade de interferências no desenvolvimento do estudo.

2. Desvio das intervenções pretendidas: 13 estudos apresentaram um risco de viés baixo por informarem e descreverem como foi realizado o cegamento de participantes e profissionais envolvidos no estudo, de modo a não prejudicar a qualidade metodológica do mesmo. 15 apresentaram um risco incerto de viés incerto, pois não realizaram cegamento de participantes e/ou profissionais de modo a haver a possibilidade de desvios que surgiram devido ao contexto do estudo. 8 apresentaram um alto risco, pois não houve cegamento de profissionais e/ou participantes de modo a haver desvios de intervenção atribuída que são inconsistentes com o protocolo do estudo e que não houve uma análise apropriada para estimar os desvios do estudo.
3. Falta de dados: 34 estudos demonstraram baixo risco de viés por não apresentarem perda de participantes durante o seguimento, ou as perdas serem justificadas de modo a não interferir nos resultados finais do estudo. Enquanto 2 estudos foram considerados com risco de viés incerto por haver grande perda de participantes no decorrer da pesquisa e/ou não ser informado a sua saída.
4. Medição dos resultados: 27 apresentaram um baixo risco de viés por terem um método de mensuração adequado dos resultados. 7 apresentaram um risco incerto de viés pois, apesar de utilizarem um método de mensuração adequado dos resultados, utilizaram um método de medição que pode ter diferido entre os grupos. 2 apresentaram um risco de viés alto por não apresentarem um método de mensuração dos resultados adequado e que a medição do resultado diferiu entre os grupos e/ou os avaliadores dos desfechos provavelmente estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes.
5. Seleção dos resultados: 28 apresentaram um baixo risco pois todos os desfechos da temática do estudo foram explorados, com um planejamento pré-especificado antes que os resultados estivessem disponíveis. 7 apresentaram um risco incerto pois não informaram se os resultados foram escolhidos em um conjunto de resultados possíveis e/ou entre múltiplas análises de dados elegíveis. 1 apresentou um alto risco pois os resultados foram selecionados entre um conjunto de medidas coletadas e entre múltiplas análises de dados.
6. Risco geral: 7 demonstraram um baixo risco de viés, 17 um risco incerto e 12 um alto risco.

Figura 2: Fluxograma do processo de seleção de artigos, de acordo com o protocolo PRISMA.



Fonte: Autores.

Ozonioterapia nos tecidos periodontais

Dos 36 artigos selecionados, 13 estão relacionados a tratamentos utilizando a Ozonioterapia nos tecidos periodontais detalhados no Quadro 1. As características dos grupos, bem como o delineamento dos estudos, resultados e conclusão dos autores está disponível no quadro 1. Dos 13 artigos, 4 apresentaram um baixo risco de viés, 5 um risco incerto de viés e 4 um alto risco de viés, assim como demonstrado na Figura 3.

Vasthavi et al. (2020); Hayakumo et al. (2013); Habashneh et al. (2015) realizaram estudo para avaliar a eficácia da água ozonizada em comparação com água destilada na irrigação durante o procedimento de raspagem e alisamento radicular em pacientes com doença periodontal. Vasthavi et al. (2020), Hayakumo et al. (2013), observaram que houve uma melhora significativa nos parâmetros clínicos e microbiológicos avaliados nos grupos que utilizaram a água ozonizada como irrigante, em contrapartida, Habashneh et al. (2015) não encontraram diferenças entre o grupo que utilizou água ozonizada e o que utilizou água destilada, apesar de os dois grupos apresentarem uma melhora nos parâmetros avaliados. Os três estudos avaliados apresentaram um risco incerto de viés.

Em estudos semelhantes, Kshitish e Laxman (2010); Gandhi et al. (2019), realizaram estudo para avaliar a eficácia da irrigação com ozônio em comparação com clorexidina 0,2% durante raspagem e alisamento em pacientes com doença periodontal. O ozônio mostrou-se como uma boa alternativa em ambos os estudos, uma vez que apresentou resultado superior,

como no estudo de Kshitish e Laxman (2010) ou semelhante, no estudo de Gandhi et al. (2019) aos efeitos da clorexidina 0,2% na melhora dos parâmetros clínicos da doença periodontal. Os dois estudos mostraram na análise um alto risco de viés.

Em relação ao ozônio gasoso, Tasdemir et al. (2019); Uraz et al. (2019); Skurska et al. (2010); Seydanur et al. (2019), realizaram estudo para avaliar seus efeitos na doença periodontal comparando com um grupo placebo durante raspagem e alisamento radicular ou em aplicação de bolsas periodontais como no estudo de Tasdemir et al. (2019). Todos os autores tiveram resultados semelhantes, em que apesar de haver melhoras clínicas nos pacientes tratados, o ozônio gasoso não se mostrou superior ao grupo placebo. Os estudos de Tasdemir et al. (2019) e Seydanur et al. (2019) apresentaram um baixo risco de viés, o estudo de Uraz et al. (2019) um risco incerto e o de Skurska et al. (2010) um alto risco de viés.

Em estudos com enxertos gengivais, Taşdemir et al. (2016); Isler et al. (2018); Patel et al. (2011) avaliaram os efeitos do ozônio na cicatrização de feridas palatinas após cirurgia periodontal, comparando a aplicação de ozônio após cirurgia com grupo controle ou com fotobiomodulação como no estudo de Isler et al. (2018). Os autores dos três estudos chegaram a resultados semelhantes, onde houve uma melhora significativa no desconforto pós operatório dos pacientes e na cicatrização das feridas nos grupos tratados com ozônio. O estudo de Taşdemir et al. (2016) mostrou um alto risco de viés, Isler et al. (2018) baixo risco de viés e o de Pate et al. (2011) um risco incerto.

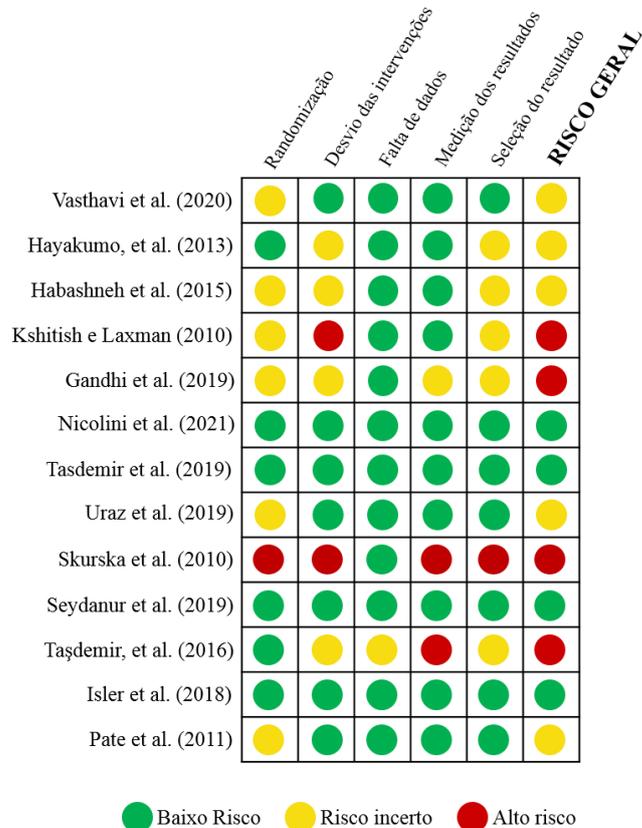
Quadro 1: Extração de informações dos artigos que utilizaram Ozonioterapia nos tecidos periodontais.

Autor, ano	Objetivo	Grupos, N°	Metodologia	Resultados	Conclusão
Vasthavi et al. (2020)	Avaliar a eficácia da irrigação com água ozonizada na raspagem e alisamento radicular no tratamento da periodontite.	Água ozonizada, n = 12 Água destilada, n = 12	Pacientes receberam irrigação após raspagem e alisamento radicular. A placa na superfície da raiz foi coletada e foram avaliados parâmetros clínicos e microbiológicos no início do estudo, 14, 21 dias e 2 meses após o tratamento.	Redução estatisticamente significativa no índice de placa no grupo ozônio. Redução dos patógenos periodontais em ambos os grupos.	Irrigação com ozônio é uma modalidade promissora de tratamento.
Hayakumo, et al. (2013)	Avaliar os efeitos da irrigação com água ozonizada como adjuvante ao tratamento periodontal	Água ozonizada, n= 11 Água destilada, n = 11	Raspagem de boca inteira em ambos os grupos. O exame clínico avaliou profundidade de sondagem e ganho de inserção clínica. Além disso, foi realizado exame microbiológico.	Melhoras significativas em ambos os grupos. A redução da profundidade de sondagem, ganho de inserção clínica e redução de bactérias na formação do biofilme no grupo ozônio foram significativamente maiores.	Irrigação com água ozonizada pode ser um complemento para o tratamento periodontal.
Habashneh et al. (2015)	Determinar o efeitos clínicos do ozônio como irrigante no tratamento periodontal.	Água ozonizada, n = 20 Água destilada, n = 21	Foi realizado raspagem e alisamento radicular seguido de irrigação em ambos os grupos. Parâmetros clínicos avaliados: índice de placa, índice gengival, sangramento a sondagem, profundidade de sondagem, recessão gengival e perda de inserção clínica.	Houve melhora estatisticamente significativa nos parâmetros do estudo em ambos os grupos. No entanto, não houve diferenças significativas em qualquer parâmetro entre os grupos.	Água ozonizada não produz nenhum benefício estatisticamente significativo em comparação com com água destilada.
Kshitish e Laxman (2010)	Avaliar o efeito da irrigação com água ozonizada e clorexidina 0,2% em bolsas periodontais moderadamente profundas.	Água ozonizada, n = 16 Clorexidina 0,2%, n = 16	Realizou-se estudo de boca dividida para irrigação com ozônio ou clorexidina em cada lado. Avaliando índice de placa, índice gengival e índice de sangramento gengival, após 4 dias os parâmetros clínicos foram avaliados.	Observou-se maior porcentagem de redução do índice de placa, índice gengival e índice de sangramento na irrigação com ozônio em comparação com a clorexidina	O ozônio pode ser considerado uma estratégia alternativa devido à sua capacidade de inativar microorganismos.
Gandhi et al. (2019)	Avaliar a eficácia do ozônio e da clorexidina como adjunto a raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite.	Água ozonizada, n = 25 Clorexidina, n = 25	Realizou-se estudo de boca dividida, onde utilizou-se ozônio e clorexidina em um dos lados. Foram avaliados, índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e perda de inserção clínica. Amostras de placa foram submetidas a análise microbiológica.	Ambos os grupos demonstraram melhora significativa em todos os parâmetros clínicos e nos aspectos microbiológicos. Não houve diferença significativas entre os dois grupos.	O ozônio pode ser usado como irrigante subgengival adjuvante em pacientes com periodontite.
Nicolini et al. (2021)	Avaliar o efeito da água ozonizada e enxaguatório bucal na formação de placa e inflamação gengival	Enxaguatório bucal com água ozonizada, n = 21 Enxaguatório bucal com água destilada, n = 21	Os participantes foram instruídos a não realizar higiene oral e utilizar enxaguatório bucal uma vez ao dia. Para a investigação da formação do biofilme, o índice de placa foi avaliado durante 4 dias consecutivos.	Não houve diferenças significantes entre os dois grupos na redução de formação de placa e inflamação gengival	Água ozonizada parece não afetar a formação de biofilmes, bem como inflamação gengival
Tasdemir et al. (2019)	Avaliar os efeitos do ozônio em pacientes com periodontite após terapia periodontal.	Ozônio, n = 36 Placebo, n = 36	Foi realizado um estudo de boca dividida, o ozônio gasoso foi aplicado em bolsas periodontais duas vezes por semana durante 2 semanas em um dos lados da boca. Foram avaliados sangramento a sondagem, porcentagem de bolsas mais profundas que 5mm e perda de inserção clínica.	Todos os parâmetros clínicos foram melhorados nos dois grupos e não houve diferença significativa. Também houve melhoras nos aspectos microbiológicos de ambos os grupos.	A terapia com ozônio não teve nenhum efeito adicional sobre a doença periodontal.
Uraz et al. (2019)	Avaliar a eficácia do tratamento com ozônio após raspagem e alisamento em pacientes com periodontite crônica.	Ozônio, n = 18 Placebo, n = 18	Foi realizado estudo de boca dividida, o ozônio gasoso foi aplicado após raspagem e alisamento radicular. parâmetros clínicos e microbiológicos foram analisados no início e após 3 meses do tratamento.	Melhorias significativas em todos os parâmetros clínicos e microbiológicos foram observadas em ambos os grupos. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos.	A terapia com ozônio não forneceu benefícios adicionais.
Skurska et al. (2010)	Avaliar os efeitos do ozônio após raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite agressiva e crônica.	Ozonioterapia (periodontite crônica), n = 25 Ozonioterapia (periodontite agressiva), n = 15 Placebo, n= 12	Foi realizada raspagem e alisamento radicular em todos os pacientes, após isso, foi aplicado ozônio nos grupos teste. Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados: índice de placa, sangramento a sondagem, índice de sangramento gengival, profundidade de sondagem e perda de inserção clínica.	Todos os parâmetros clínicos avaliados nos grupos de estudo foram reduzidos após o tratamento. O grupo com ozonioterapia mostrou um efeito adicional, houve aumento nos níveis de metaloproteinases em pacientes com periodontite crônica e uma redução das mesmas em pacientes com periodontite agressiva.	Raspagem e alisamento radicular seguido por ozonioterapia não leva a uma melhoria adicional em pacientes com periodontite agressiva e crônica.
Seydanur et al. (2019)	Avaliar os efeitos do gás ozônio acompanhado de raspagem e alisamento	Ozônio, n = 20 Placebo, n = 20	Raspagem e alisamento radicular foi realizada em todos os grupos. O	Houve melhora nas características clínicas e microbiológicas de ambos	Raspagem e alisamento mais

	radicular em pacientes com periodontite.		exame periodontal avaliou: índice de placa, índice gengival, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica. Parâmetros microbiológicos também foram avaliados.	os grupos, porém não houve diferença significativa entre eles.	ozônio gasoso não se correlaciona a uma melhoria significativa na recuperação periodontal.
Taşdemir, et al. (2016)	Avaliar os efeitos do ozônio na cicatrização de enxertos gengivais em aumento de coroa.	Ozônio, n = 15 Controle, n = 15	O ozônio foi aplicado em enxertos gengivais no leito receptor e doador imediatamente, 1 e 3 dias após a cirurgia. A perfusão sanguínea, dor e qualidade de vida foram avaliadas.	Aumento nas unidades de perfusão sanguínea, redução da dor e melhora na qualidade de vida foi significativamente maior no grupo ozônio.	Ozônio mostrou ótimos resultados na cicatrização de enxertos
Isler et al. (2018)	Comparar os efeitos da fotobiomodulação a laser e da terapia com ozônio tópico na reepitelização de feridas palatinas de enxerto gengival.	Laser, n = 12 Ozônio, n = 12 Controle, n = 12	A reepitelização foi avaliada por imagem digital (ImageJ), parâmetros em relação à morbidade do paciente foram avaliados por meio da escala visual analógica nos primeiros 3, 7, 14 e 30 dias pós-operatório.	A avaliação das feridas por imagem digital não revelou diferenças entre os grupos. Observou-se que os desconforto das feridas foram bem maiores no grupo controle do que no grupo ozônio e no grupo laser.	Ozônio pode ter um efeito benéfico na aceleração da cicatrização de feridas palatinas de enxerto gengival.
Pate et al. (2011)	Avaliar o efeito do óleo ozonizado em feridas palatinas.	Ozônio, n = 8 Controle, n = 10	A cirurgia de enxerto gengival livre foi realizada e as feridas palatinas pós-colhidas foram tratadas com 2 mL de óleo ozonizado ou substância controle diariamente por 1 semana. Foi realizada análise de imagem digital para o tamanho da ferida. A análise citológica utilizou os índices de queratinização de células superficiais no início do estudo.	Os resultados mostraram uma melhoria significativa no tamanho da ferida no grupo ozônio. Os resultados citológicos mostraram melhora na cicatrização epitelial nos dias após a aplicação do óleo ozonizado em comparação com o óleo de controle.	Melhora significativa no tamanho da ferida e cura epitelial após aplicação de óleo ozonizado tópico em comparação com óleo de controle em feridas palatinas.

Fonte: Autores.

Figura 3: Risco de viés dos estudos que utilizaram Ozonioterapia nos tecidos periodontais.



Fonte: Autores.

Ozonioterapia no clareamento dental

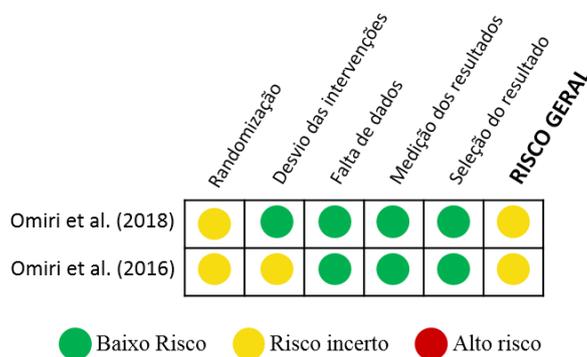
Omiri et al. (2016, 2018) realizaram dois estudos avaliando o efeito da combinação do peróxido de hidrogênio com ozônio, mostrando que essa combinação apresenta tons de cores mais claros quando comparada com o peróxido de hidrogênio isolado. As informações dos estudos estão disponíveis no Quadro 2. Os dois estudos apresentaram um risco de viés incerto (Figura 4).

Quadro 2: Extração de informações dos estudos que aplicaram a Ozonioterapia no clareamento dental.

Autor, ano	Objetivo	Grupos, N°	Metodologia	Resultados	Conclusão
Omiri et al. (2018)	Avaliar a eficácia do peróxido de hidrogênio combinado com ozônio no clareamento dental.	Ozônio + peróxido de hidrogênio em sequência, n = 15 Peróxido de hidrogênio + ozônio em sequência, n = 15 Apenas peróxido de hidrogênio, n = 15	Pacientes do grupo teste receberam aplicação de ozônio e peróxido de hidrogênio. O clareamento foi avaliado através de uma escala de cor antes e após 24 horas do clareamento, além disso também foi avaliada a sensibilidade dentária.	Os grupos que aplicaram ozônio tiveram dentes mais claros independente do seu uso (antes ou depois do peróxido de hidrogênio).	A aplicação de ozônio com peróxido de hidrogênio mostrou ser preferível no clareamento.
Omiri et al. (2016)	Avaliar a eficiência do ozônio combinado com peróxido de hidrogênio no clareamento dental.	Ozônio + peróxido de hidrogênio, n = 13 Apenas peróxido de hidrogênio, n = 13	Aplicação de ozônio por 60 segundos e logo após aplicação de peróxido de hidrogênio a 38% por 20 minutos. A cor foi avaliada através da escala Vitta.	Os dentes clareados com ozônio e peróxido de hidrogênio apresentaram tons mais claros.	Aplicação de ozônio com peróxido de hidrogênio mostrou ser eficaz.

Fonte: Autores.

Figura 4: Risco de viés dos estudos que aplicaram a Ozonioterapia no clareamento dental.



Fonte: Autores.

Exodontia de terceiro molar utilizando Ozonioterapia

Sivalingam et al. (2017).; Glória et al. (2018); Kazancioglu et al. (2014a); Kazancioglu et al. (2014b) avaliaram os efeitos da Ozonioterapia após extração de terceiros molares. Sivalingam et al. (2017) observaram que o ozônio associado ao analgésico foi mais eficaz que o antibiótico sistêmico na melhora do conforto pós-operatório dos pacientes, entretanto seu estudo foi classificado com alto risco de viés. Glória et al. (2020), avaliaram a irrigação com ozônio em comparação com água após as extrações e observaram que houve melhora significativa na dor dos pacientes no grupo ozônio, onde o trismo e edema, apesar de haver melhoras significativas, em comparação com os dois grupos não houve diferenças significativas, esse estudo foi classificado com baixo risco de viés. Kazancioglu et al. (2014a, 2014b) realizaram dois estudos, em um deles comparou ozônio e laserterapia, além de um grupo controle, observaram que a aplicação com ozônio apesar de ter um efeito positivo, reduzindo a dor, não mostrou diferenças significativas em relação ao laser de baixa potência e apresentou resultado inferior no trismo, seu estudo foi classificado com alto risco de viés. Em outro estudo, avaliaram a terapia com ozônio em um dos lados após extrações bilaterais e não foram encontradas diferenças significativas no que se refere a abertura de boca e edema em ambos os lados da

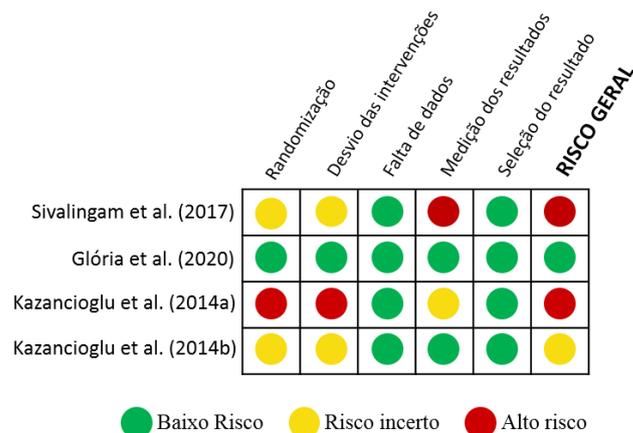
extração, porém a dor foi reduzida no grupo ozônio, esse estudo foi classificado com um risco incerto de viés. A informações referentes aos estudos estão no Quadro 3. O risco de viés desses estudos encontra-se na Figura 5.

Quadro 3: Extração de informações dos artigos que utilizaram a ozonioterapia em remoção de terceiros molares.

Autor, ano	Objetivo	Grupos, Nº	Metodologia	Resultados	Conclusão
Sivalingam et al. (2017)	Avaliar se a ozonioterapia melhora o conforto dos pacientes após exodontia de terceiro molar	Ozônio + analgésico, n = 33 Antibiótico sistêmico, n = 33	Estudo de boca dividida. Em um lado foi aplicado ozônio e do outro lado foi prescrito antibiótico sistêmico com intervalo de uma semana entre as extrações. Nos dois grupos foi prescrito analgésico. Foram avaliados: abertura de boca pós-operatória, dor e inchaço.	Houve melhora significativa nos parâmetros clínicos avaliados no grupo ozônio em comparação com o antibiótico.	O gel de ozônio foi considerado um agente tópico eficaz que consideravelmente melhora o conforto do paciente no pós-operatório.
Glória et al. (2020)	Avaliar a eficácia da água ozonizada após cirurgias de terceiros molares	Ozônio, n = 10 Água destilada, n = 10	Pacientes com terceiros molares foram incluídos e a extração cirúrgica foi realizada. A irrigação foi feita com água ozonizada ou água bidestilada. Dor, edema e trismo foram avaliados.	Houve uma redução estatisticamente significativa da dor, edema e trismo em ambos os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.	Concluiu-se que a água ozonizada teve efeitos satisfatórios no manejo da dor, edema e trismo após a remoção cirúrgica do terceiro molar.
Kazancioglu et al. (2014a)	Avaliar a eficácia da aplicação de ozônio e laser no manejo da dor, edema e trismo após cirurgia do terceiro molar.	Laser de baixa potência, n = 20 Ozônio, n = 20 Controle, n = 20	Foram feitas avaliações da dor pós-operatória, do número de comprimidos analgésicos ingeridos, trismo, edema e qualidade de vida.	Este estudo mostrou que as terapias de ozônio e laser de baixa potência tiveram um efeito positivo na qualidade de vida. O trismo no grupo laser foi significativamente menor do que nos grupos ozônio e controle.	Terapias com ozônio e laser são úteis na redução da dor pós-operatória e aumentam a qualidade de vida após a cirurgia do terceiro molar.
Kazancioglu et al. (2014b)	Avaliar a eficácia do ozônio no tratamento da dor, edema e trismo associados à remoção cirúrgica de terceiros molares.	Ozônio, n = 30 Controle, n = 30	A terapia com ozônio foi aplicada em um dos lados das extrações bilaterais de terceiros molares. Foram avaliados abertura de boca, edema, dor e número de analgésicos.	Não foram encontradas diferenças entre os dois lados para a abertura de boca ou edema. O grau de dor e o número de comprimidos analgésicos tomados foi significativamente menor para o grupo ozônio.	O ozônio tem um impacto previamente não apreciado, mas promissor nas complicações pós-operatórias associadas aos procedimentos cirúrgicos orais.

Fonte: Autores.

Figura 5: Risco de viés dos artigos que utilizaram a Ozonioterapia em remoção de terceiros molares.



Fonte: Autores.

Ozônio na atividade de cárie e remineralização do dente

Foram encontrados 7 artigos a respeito da remineralização do dente na cárie dental. Entre os estudos, o ozônio foi comparado com diferentes métodos de remineralização e remoção de cárie. Informações dos estudos estão disponíveis no Quadro 4, a avaliação do risco de viés encontra-se na Figura 6.

Grocholewic et al. (2020) utilizaram ozônio gasoso e compararam com o efeito da nano-hidroxiapatita na regressão de lesões cáries, além de utilizar uma combinação de ozônio e nano-hidroxiapatita para avaliar esse efeito. Esse estudo mostrou que o grupo em que foi utilizado a combinação de ozônio e nano-hidroxiapatita acarretou em melhores resultados, onde houve regressão em 69,3% das lesões cáries após 1 ano, e após dois anos de 45,4%. Esse estudo foi classificado com um risco incerto de viés.

Mese et al. (2020); Krunic et al. (2019) compararam o efeito da Ozonioterapia na redução bacteriana de lesões cáries em comparação com o uso de clorexidina 2%. Mese et al. (2020) observaram uma redução de 82% no grupo em que foi aplicado Ozonioterapia, uma redução menor que a do grupo clorexidina (93%), porém maior do que o grupo controle (78%), em que foi realizada apenas escavação gradativa sem o uso de soluções. Krunic et al. (2019) observaram uma redução de 68% no grupo ozônio e 34,5% no grupo em que foi aplicada clorexidina 2% após remoção incompleta de cárie. Os dois estudos mostraram um risco incerto de viés.

Safwat et al. (2017), avaliaram o efeito do ozônio na redução de lesões após escavação gradativa e observou não há diferença significativa após sua aplicação, o estudo mostrou um alto risco de viés. Unal & Oztas (2015) avaliaram três marcas diferentes de selantes e compararam de forma isolada e combinada com ozônio e observaram que a combinação de ozônio com duas marcas de selantes (Fuji Triage e Aegis FS) mostraram um bom efeito de remineralização dental após escavação gradativa de cárie. Esse estudo mostrou um risco incerto de viés. Johansson et al. (2014) compararam aplicação de ozônio e verniz durante 12 meses em lesões cáries e observaram que nenhum dos dois foi eficaz para impedir a progressão de cárie. Atabek & Oztas (2011) observaram uma melhora significativa na redução da progressão de cárie após 6 meses utilizando ozônio isoladamente e ozônio juntamente com solução remineralizante. Os dois estudos apresentaram um alto risco de viés.

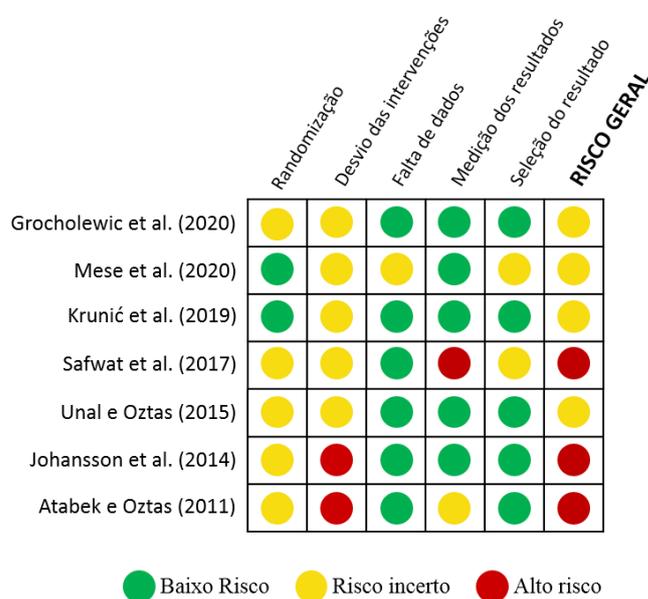
Quadro 4: Extração de informações dos artigos que avaliaram a Ozonioterapia na redução da atividade de cárie e remineralização do dente.

Autor, ano	Objetivo	Grupos, N°	Metodologia	Resultados	Conclusão
Grocholewic et al. (2020)	Avaliar a eficácia do ozônio gasoso na remineralização de cárie.	Gás ozônio, n = 30 Gel de nano-hidroxiapatita, n = 31 Combinação nano-hidroxiapatita com ozônio, n = 31	Ozônio e nano hidroxiapatita foram aplicados em lesões de cáries iniciais. O período de tratamento foi de 6 meses em todos os grupos e os exames de acompanhamento foram realizados entre 1 e 2 anos.	Grupo ozônio com nanohidroxiapatita apresentou melhores resultados (regressão em 69,3% das lesões), seguido do grupo ozônio (60%) e grupo nano-hidroxiapatita (18%).	A combinação de ambos os métodos produz o melhor efeito em comparação com a nano-hidroxiapatita ou a terapia com ozônio isoladamente.
Mese et al. (2020)	Investigar os efeitos da aplicação de ozônio na escavação gradual de molares decíduos.	Controle, n = 35 Clorexidina, n = 35 Ozônio, n = 35	Foi realizada escavação convencional gradativa em todos os grupos. As amostras de dentina foram coletadas em 4 momentos diferentes para análise microbiológica durante 4 meses.	A dentina tornou-se mais dura e seca após 4 meses em todos os grupos. A redução bacteriana foi maior no grupo clorexidina, e no grupo ozônio maior que no grupo de controle.	A escavação gradual dos dentes decíduos proporcionou resultados bem-sucedidos em todos os grupos.
Krunic et al. (2019)	Avaliar o efeito do ozônio gasoso na redução de bactérias em lesões cáries após remoção incompleta de cárie	Ozônio, n = 24 Clorexidina, n = 24	Após a remoção incompleta da cárie, foi aplicado ozônio ou clorexidina como desinfetante.	Ambos os grupos apresentaram redução significativa e semelhante no número de bactérias.	O efeito antibacteriano do ozônio foi semelhante ao da clorexidina a 2%.
Safwat et al. (2017)	Avaliar as alterações de lesões cáries em molares permanentes,	Ozônio, n = 81 Controle, n = 81	Foi realizada escavação gradativa da cárie em todos os grupos, as avaliações de cor e consistência da	Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no início do	A aplicação de ozônio através da escavação gradativa não teve efeito significativo na cor e

	após a aplicação de ozônio com e sem o uso de solução remineralizante.		dentina foram avaliadas após 6 e 12 meses.	estudo, após 6 meses e após 12 meses.	consistência da dentina em molares
Unal e Oztas (2015)	Avaliar a remineralização da aplicação de três selantes de fissura, isoladamente ou com ozônio gasoso, em cáries iniciais não cavitadas.	Ozônio, n = 60 Selante de fissura, n = 60	Ozônio gasoso foi aplicado nos dentes em um lado e, em seguida, a mesma marca de selante de fissuras selecionados aleatoriamente foi aplicada nos dentes em ambos os lados. Todos os selantes foram examinados durante 12 meses.	A aplicação de ozônio com duas marcas de selantes foi eficaz (Fuji Triage e Aegis FS). No entanto, a aplicação juntamente com um dos selantes (Helioseal) não foi eficaz.	O ozônio gasoso pode ser útil junto com selantes de fissuras para prevenção inicial prevenção da cárie.
Johansson et al. (2014)	Avaliar o efeito do ozônio e do verniz fluoretado na cárie oclusal em molares decíduos.	Ozônio, n = 50 Verniz, n = 50	Estudo de boca dividida, em um dos lados foi aplicado ozônio e no outro verniz fluoretado. No início do estudo, as lesões foram avaliadas por inspeção visual e fluorescência induzida por laser. Os tratamentos e avaliações foram repetidos em 3, 6, 9 e 12 meses.	Nenhuma melhora ou diferenças foram encontradas ao longo do tempo entre as lesões de cárie tratadas com ozônio ou verniz fluoretado.	Nem os tratamentos com ozônio nem com verniz fluoretado impediram a progressão da cárie nas lesões cavitadas.
Atabek e Oztas (2011)	Avaliar a eficiência do ozônio sozinho e com uma solução remineralizante após aplicação em lesões iniciais de cárie em molares permanentes.	Ozônio, n = 20 Ozônio + solução remineralizante, n = 20	No primeiro grupo, o ozônio foi aplicado isoladamente. No segundo grupo, o ozônio foi aplicado com o uso de solução remineralizante. A progressão ou melhora da cárie foi avaliada no início do estudo, após o tratamento e em acompanhamento de 1, 2, 3 e 6 meses.	Houve uma melhora significativa nos dois grupos. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.	O tratamento com ozônio sozinho ou combinado com uma solução remineralizante foi considerado eficaz para a remineralização de lesões de cárie de fase inicial.

Fonte: Autores.

Figura 6: Risco de viés dos artigos que avaliaram a Ozonioterapia na redução da atividade de cárie e remineralização do dente.



Fonte: Autores.

Ozonioterapia no tratamento da disfunção temporomandibular

Doğan et al. (2014) compararam a Ozonioterapia e o uso de cetoprofeno em pacientes com disfunção temporomandibular, avaliando dor e abertura bucal. A média de abertura bucal no grupo ozônio aumentou de 46.51 para 48.78 e no grupo do cetoprofeno aumentou de 46.30 para 46.9 mm após 1 semana. Houve redução da dor em 87% dos pacientes no grupo ozônio e de 80% no grupo do cetoprofeno utilizando a Escala Visual Analógica (EVA) após palpação dos músculos da mastigação. Celakil et al. (2019) compararam a aplicação de ozônio e placas oclusais, e observou que houve melhoras nos movimentos mandibulares e na redução da dor nos músculos da mastigação em ambos os grupos de forma que uma comparação

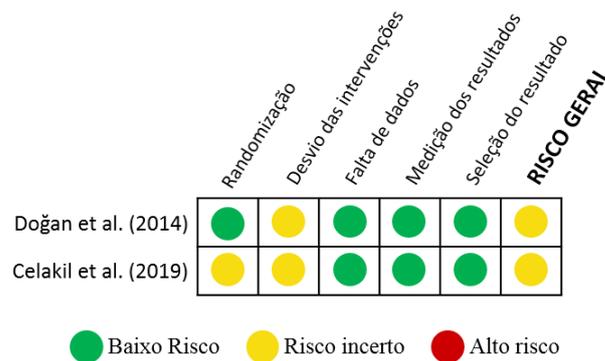
entre os grupos não mostrou uma diferença significativa. Informações sobre os estudos estão disponíveis no Quadro 5. Ambos os estudos apresentaram um risco incerto de viés (Figura 7).

Quadro 5: Extração de informações dos artigos que avaliaram a Ozonioterapia em pacientes com disfunção temporomandibular.

Autor, ano	Objetivo	Grupos, N°	Metodologia	Resultados	Conclusão
Doğan et al. (2014)	Comparar a eficácia da ozonioterapia e do tratamento medicamentoso em pacientes com disfunção temporomandibular (DTM).	Ozônio, n = 33 Cetoprofeno, n = 30	A abertura bucal máxima interincisiva voluntária foi medida em milímetros. Os pacientes avaliados tiveram sua dor subjetiva medida pela escala visual analógica.	A média de abertura bucal no grupo ozônio aumentou em 2mm e no grupo da medicação a média foi de 0,6mm após 1 semana. Houve redução da dor em 87% dos pacientes no grupo ozônio e de 80% no grupo da medicação.	A terapia com ozônio foi um método mais eficaz para o tratamento da dor em DTM, do que a terapia medicamentosa.
Celakil et al. (2019)	Comparar os efeitos de aplicação de ozônio com placas oclusais em pacientes com disfunção temporomandibular.	Ozônio, n = 20 Placa oclusal, n = 20	Pacientes do grupo ozônio foram tratados durante duas semanas com três sessões por semana e os pacientes do grupo placa oclusal foram tratados usando a placa todas as noites por quatro semanas. Dor e movimentos mandibulares foram avaliados.	Houve melhora significativa nos movimentos mandibulares e redução da dor em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre ambos.	Ozônio mostrou ser promissor, mas a placa oclusal ainda é o padrão ouro para alívio da dor em pacientes com disfunção temporomandibular.

Fonte: Autores.

Figura 7. Risco de viés dos artigos que avaliaram a Ozonioterapia em pacientes com disfunção temporomandibular.



Fonte: Autores.

Ozonioterapia na endodontia

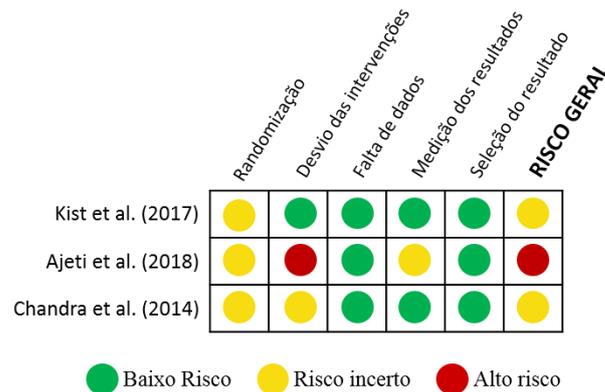
Kist et al. (2017); Ajeti et al. (2018) avaliaram a eficácia do ozônio em comparação com hipoclorito de sódio na desinfecção de canais radiculares. Kist et al. (2017) observaram que as duas soluções mostraram uma boa taxa de sucesso: 95,5% e 95,2% respectivamente para os grupos ozônio e NaOCl, onde na comparação entre os grupos, não houveram diferenças estatisticamente significantes, esse estudo mostrou um risco incerto de viés. No estudo de Ajeti et al. (2018) foi possível observar uma melhora quando o ozônio foi associado ao hipoclorito de sódio a 2,5%, resultando em um melhor efeito na diminuição do número de bactérias do canal radicular, o estudo apresentou um alto risco de viés. Chandra et al. (2014) utilizaram óleo ozonizado com óxido de zinco na obturação de canais radiculares, os dentes obturados com essa mistura, mostraram boa taxa de sucesso (93,3%), em comparação com o óxido de zinco isoladamente (63,3%). Esse estudo apresentou um risco incerto de viés. As informações sobre os estudos estão presentes no Quadro 6 e sobre o risco de viés na Figura 8.

Quadro 6: Extração de informações dos artigos que avaliaram a ozonioterapia em tratamento de canais radiculares.

Autor, ano	Objetivo	Grupos, N°	Metodologia	Resultados	Conclusão
Kist et al. (2017)	Avaliar a eficácia do ozônio gasoso no tratamento de canais radiculares.	Ozônio, n = 30 Hipoclorito de sódio, n = 30	Em ambos os grupos, o canal radicular foi limpo mecanicamente e irrigado com NaCl ou gás ozônio.	Não houve diferenças significativas entre as taxas de sucesso (grupo do ozônio: 95,5%; grupo NaOCl: 95,2% após 12 meses). As diferenças nas diminuições nos tamanhos das lesões apicais também foram insignificantes após 12 meses.	Nenhuma diferença nos resultados radiográficos e clínicos entre os grupos foi revelada no período de 1 ano (período de observação de curto prazo).
Ajeti et al. (2018)	Avaliar a irrigação de ozônio e hipoclorito de sódio no tratamento de canais radiculares.	Hipoclorito de sódio e ozônio, n = 20 Hipoclorito de sódio, n = 20	Os autores decidiram desinfetar o canal radicular com os irrigantes, da seguinte forma: NaOCl 2,5%, e NaOCl 2,5% com ozônio gasoso.	Houve diminuição significativa no número de colônias de bactérias no grupo ozônio + hipoclorito de sódio	Ozônio gasoso, combinado com NaOCl, tem um melhor efeito antibacteriano em comparação com NaCl isolado.
Chandra et al. (2014)	Avaliar a taxa de sucesso da mistura de óleo ozonizado e óxido de zinco como material obturador de raízes de dentes decíduos.	Óleo ozonizado com óxido de zinco, n = 30 Óxido de zinco, n = 30	Foi realizado procedimento de pulpectomia e as crianças foram acompanhadas em intervalos regulares por 12 meses, os dentes foram avaliados quanto ao sucesso ou fracasso com base em critérios clínicos e radiográficos.	Os dentes obturados com óleo ozonizado e óxido de zinco demonstraram boa taxa de sucesso (93,3%) em comparação com óxido de zinco eugenol (63,3%). Porém, não há variação estatisticamente significativa entre os grupos.	Óleo ozonizado com óxido de zinco demonstrou um bom sucesso clínico e radiográfico.

Fonte: Autores.

Figura 8: Risco de viés dos artigos que avaliaram a Ozonioterapia em tratamento de canais radiculares.



Fonte: Autores.

Ozonioterapia no tratamento de lesões da cavidade oral

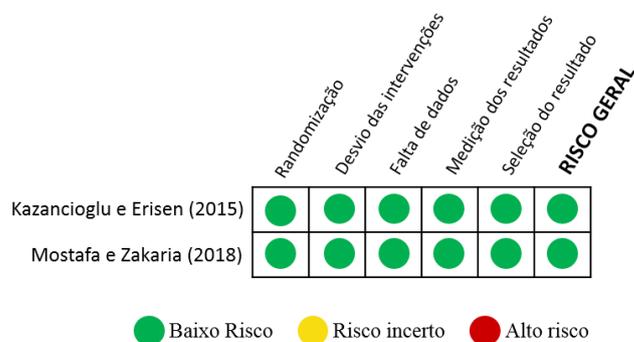
Kazancioglu e Erisen (2015); Mostafa e Zakaria (2018) avaliaram a influência do ozônio no tratamento do líquen plano oral. Kazancioglu e Erisen (2015); avaliaram o uso da Ozonioterapia em comparação com laserterapia de baixa potência e corticoesteróides, observaram uma redução nos escores de dor de 4,76 no grupo ozônio, 3,77 no grupo laserterapia e 4,78 no grupo corticosteroide. Mostafa e Zakaria (2018) compararam a aplicação de Ozonioterapia e corticosteroides de forma isolada e combinada, os resultados revelaram que a maior porcentagem de mudança e melhoria subsequente na dor e nos sinais clínicos foram registrados no grupo combinado (Ozonioterapia e corticosteroide). Ambos os estudos apresentaram um baixo risco de viés. Informações sobre a extração de informações estão disponíveis no Quadro 7, avaliação do risco de viés está listado na Figura 9.

Quadro 7: Extração de informações dos estudos que avaliaram a Ozonioterapia em patologia oral.

Autor, ano	Objetivo	Grupos, N°	Metodologia	Resultados	Conclusão
Kazancioglu e Erisen (2015)	Comparar a influência do ozônio tratamento do líquen plano oral.	Ozônio, n = 40 Laserterapia, n = 40 Corticosteroides, n = 40	Pacientes diagnosticados com líquen plano oral foram tratados com três diferentes terapias.	Houve melhora dos sinais clínicos em todos os grupos, entretanto, uma melhora estatisticamente significativa foi encontrada nos grupos ozônio e corticosteroides.	As terapias com ozônio e corticosteroide foram mais eficazes do que o laser terapia no tratamento do líquen plano oral.
Mostafa e Zakaria (2018)	Avaliar o efeito da combinação de ozônio tópico e corticosteroide no tratamento de líquen plano oral.	Ozônio, n = 22 Ozônio com corticosteroide, n = 22 Corticosteroide, n = 22	Pacientes diagnosticados com líquen plano foram divididos em três grupos com terapias diferentes, foram avaliados dor e sinais clínicos.	Houve melhora significativa nos pacientes tratados com ozônio e corticosteroide.	Ozônio combinado com corticosteroides parecem ser uma terapia adjuvante promissora e eficaz.

Fonte: Autores.

Figura 9: Avaliação do risco de viés dos estudos que avaliaram a Ozonioterapia em patologia oral.



Fonte: Autores.

Ozonioterapia na ortodontia

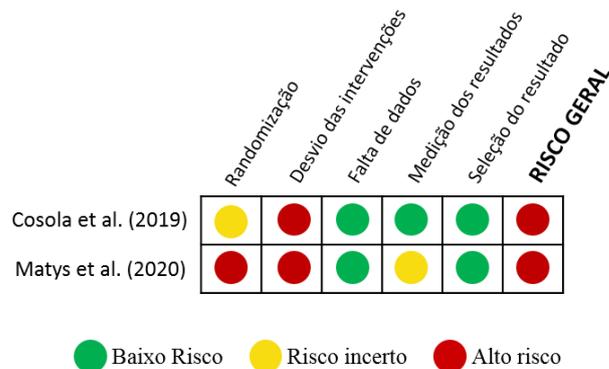
Cosola et al. (2019) compararam ozônio e clorexidina na higienização bucal com enxaguatórios em pacientes que utilizavam aparelho ortodôntico. Houve redução no índice de placa de 2,2% no grupo clorexidina e 3,92% no grupo ozônio. E no índice de sangramento redução de 3% no grupo clorexidina e 5,29% no grupo ozônio, onde o grupo tratado com ozônio mostrou melhores resultados em comparação com o grupo clorexidina. Matys et al. (2020) avaliaram o efeito do ozônio na redução de dor após instalação de aparelho ortodôntico fixo em comparação com laser de diodo e uso de corticosteroide. Os valores médios de dor foi de 3.6 para o grupo laser, 5.25 para o grupo ozônio e 5.75 para o grupo controle (corticosteroides). O grupo laser apresentou melhores resultados, não houveram diferenças significativas entre o grupo tratado com ozônio e o tratado com corticosteroides. Os dois estudos apresentaram um alto risco de viés. As informações dos estudos estão disponíveis no Quadro 8 e o risco de viés na Figura 10.

Quadro 8: Extração de informações dos estudos que avaliaram a Ozonioterapia na ortodontia.

Autor, ano	Objetivo	Grupos, Nº	Metodologia	Resultados	Conclusão
Cosola et al. (2019)	Comparar o eficácia clínica da clorexidina e água ozonizada na manutenção da higiene de pacientes ortodônticos.	Ozônio, n = 15 Clorexidina, n = 15	Pacientes fizeram higienização bucal utilizando enxaguatórios com clorexidina ou ozônio e foram acompanhados por um mês. Foram avaliados profundidade de sondagem, índice de placa e escore de sangramento.	O grupo de teste tratados com ozônio exibiram uma maior melhora no índice de placa e sangramento. E houve melhora de ambos os grupos na profundidade de sondagem	O ozônio rendeu melhores resultados do que clorexidina no manejo da gengivite em pacientes ortodônticos.
Matys et al. (2020)	Avaliar o efeito do ozônio e do laser de diodo na redução da dor de origem ortodôntica na arcada superior.	Corticosteroide, n = 25 Ozônio, n = 26 Laser, n = 26	Imediatamente após a instalação do aparelho ortodôntico fixo, os pacientes foram expostos a um tratamento de alívio da dor (uma única sessão), usando ozônio ou laser de diodo	Foi observada maior redução da dor no grupo laser. Não houveram diferenças entre o grupo ozônio e controle na redução da dor	Melhores efeitos no alívio da dor foram obtidos com um laser de comprimento de onda de 635 nm. O uso de ozônio não teve efeitos significativos.

Fonte: Autores.

Figura 10: Risco de viés dos estudos que avaliaram a Ozonioterapia na ortodontia.



Fonte: Autores.

Ozonioterapia em implantes dentários

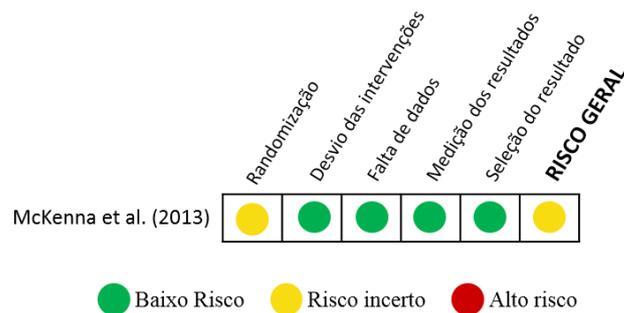
McKenna et al. (2013) avaliaram os efeitos do ozônio combinado com peróxido de hidrogênio ou com solução salina em mucosite peri-implantar. Observaram que no grupo que aplicou ozônio houve uma melhora significativa na saúde gengival, como observado no Quadro 9 e os riscos de viés na Figura 11.

Quadro 9: Extração de informações do estudo que avaliou a Ozonioterapia no tratamento de mucosite em implantes dentários.

Autor, ano	Objetivo	Grupos, Nº	Metodologia	Resultados	Conclusão
McKenna et al. (2013)	Avaliar o efeito do ozônio gasoso) e / ou peróxido de hidrogênio (H2O2) no desenvolvimento de mucosite peri-implantar.	Solução salina, n = 26 implantes Ozônio e H2O2, n = 26 implantes Ozônio e solução salina, n = 26 implantes	Uma fase pré-julgamento de 2 semanas ocorreu para obter gengiva saudável. Posteriormente, foram construídos protetores gengivais parciais para a área experimental, os sujeitos foram solicitados a evitar escovar nessa área, usando o protetor bucal. Os tratamentos foram aplicados em 0, 7 e 14 dias.	Ozônio + solução salina e ozônio + H2O2 produziram escores de saúde gengival ideais e foram igualmente eficazes.	O ozônio apresentou grande potencial para o manejo da mucosite peri-implantar.

Fonte: Autores.

Figura 11: Risco de viés do estudo que avaliou a Ozonioterapia no tratamento de mucosite em implantes dentários.



Fonte: Autores.

4. Discussão

A Ozonioterapia aparenta ser um método de tratamento seguro, não houveram relatos de complicações nos estudos avaliados, além disso, mostrou grande aplicabilidade na Odontologia devido às suas formas de apresentação e métodos que podem ser usados para fins terapêuticos, abrangendo as mais diversas áreas da Odontologia.

Em sua maioria, os estudos que avaliaram a Ozonioterapia na forma de água ozonizada para irrigação após raspagem e alisamento radicular em pacientes com periodontite, mostrou resultados favoráveis nos aspectos clínicos e microbiológicos avaliados. Em contrapartida, quando o ozônio foi avaliado na forma gasosa também combinado da raspagem e alisamento radicular, não resultou em efeitos adicionais em todos os estudos encontrados nessa revisão sistemática, poucos estudos foram classificados com baixo risco de viés, onde a maioria foi classificada com um risco incerto ou alto. Em uma outra revisão sistemática realizada por Moraschini et al. (2020) para avaliar os efeitos do ozônio em procedimento de raspagem e alisamento radicular, o autor concluiu que o uso do ozônio não apresentou resultados favoráveis tanto na forma de aplicação em água como gás quando comparado com a raspagem e alisamento de forma isolada, sem uso de ozônio. Tratando-se de tratamento periodontal cirúrgico, a Ozonioterapia apresentou bons resultados na cicatrização e no conforto pós operatório dos pacientes que realizaram enxerto gengival.

Tratando-se de clareamento dental, apesar da pouca quantidade de ensaios clínicos randomizados e dos estudos selecionados serem do mesmo autor, além do risco de viés ter sido incerto nos dois estudos encontrados, o ozônio mostrou bons resultados quando aplicado de forma conjunta ao peróxido de hidrogênio, com tons mais claros após tratamento quando comparado ao peróxido de hidrogênio isolado. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar seus efeitos no clareamento dental.

O ozônio mostrou ser favorável para melhora no pós-operatório de pacientes que passaram por cirurgia de extração do terceiro molar, todos os estudos apresentaram bons resultados na redução da dor após a cirurgia. Entretanto, apenas um dos quatro estudos selecionados foi considerado com um baixo risco de viés, além disso, dois estudos se enquadraram com um alto risco de viés, tornando incertas as evidências encontradas. Mais estudos com uma qualidade metodológica mais rigorosa são necessários para avaliar seus reais benefícios.

Os estudos realizados para avaliar a aplicação do ozônio em dentes com cárie, mostraram redução da quantidade de bactérias associadas a essa condição e uma contribuição na remineralização dos dentes, no entanto, as pesquisas de Safwat et al. (2017); Johansson et al. (2014) não mostraram efeitos adicionais na melhora de condição da cárie dentária. Vale ressaltar que os dois estudos em que não houve melhora no grupo ozônio foram classificados com alto risco de viés, outro ponto importante, é que nenhum dos 7 estudos que avaliaram a Ozonioterapia no tratamento de cárie foi considerado com baixo risco de viés, o que pode prejudicar a confiabilidade das evidências. Santos et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para

investigar a eficácia e segurança da terapia com ozônio no tratamento de cárie dentária. Seus resultados mostraram uma redução no número de bactérias equivalente ao efeito da clorexidina, porém, concluiu que ainda são necessários mais ensaios clínicos randomizados para recomendar ou não o uso da Ozonioterapia adjunta ao tratamento de cárie.

A Ozonioterapia mostrou bons resultados no tratamento da dor em pacientes com disfunção temporomandibular (DTM), apesar da pouca quantidade de estudos e uma heterogeneidade considerável entre eles, o que dificulta a comparação dos resultados, além disso, os dois estudos selecionados apresentaram um risco incerto de viés. Saraiva et al. (2019), realizaram uma revisão sistemática para avaliar o uso da Ozonioterapia em DTMs e concluiu que pode ser um método seguro e eficaz para redução da dor nos pacientes em comparação com as modalidades tradicionais de tratamento das DTMs, no entanto, mais estudos são necessários para definir concentrações eficazes e o tempo de tratamento, já que isso pode ter sido um fator limitante na comparação dos estudos.

Os estudos que avaliaram a eficácia da aplicação de ozônio na desinfecção de canais radiculares, não mostraram superioridade quando comparado ao hipoclorito, porém no estudo de Ajeti et al (2018), quando combinado com o hipoclorito, apresentou resultado adicional no efeito antibacteriano, entretanto, seu estudo foi classificado com alto risco de viés. Silva et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia do ozônio em comparação com o hipoclorito na desinfecção de canais radiculares e observou que o ozônio, apesar de reduzir a quantidade de bactérias, mostrou uma redução menor do que o hipoclorito.

Apenas dois estudos foram encontrados no tratamento de patologias orais utilizando a aplicação de ozônio, em que o líquen plano oral foi a lesão avaliada nessas pesquisas. O ozônio mostrou melhora nos sinais clínicos de forma isolada e quando associado com o uso de corticoesteróides, sendo uma alternativa de tratamento promissora para essa condição, vale ressaltar que os dois estudos foram classificados com baixo risco de viés, no entanto, mais estudos são necessários para avaliar os benefícios da Ozonioterapia, não apenas no tratamento do líquen plano oral, como também de outras lesões que acometem a região bucal. Em uma revisão sistemática com metanálise realizada por Sridharan & Sivaramakrishnan (2021) para avaliar diferentes intervenções para o líquen plano oral, o ozônio foi uma das modalidades de tratamento e mostrou uma melhora clínica nos pacientes em comparação com os grupos controle analisado nos estudos, em que não foi realizada intervenção nenhuma.

Dois estudos que utilizaram Ozonioterapia em pacientes com aparelhos ortodônticos foram selecionados, o ozônio mostrou bons resultados no manejo da dor após a instalação de aparelho ortodôntico e na higienização de pacientes que já utilizavam os aparelhos. Os dois estudos foram classificados com alto risco de viés, o que pode prejudicar as evidências encontradas nas pesquisas avaliadas. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários utilizando a Ozonioterapia em pacientes com aparelhos ortodônticos, além de uma maior qualidade metodológica nesses ensaios.

O ozônio apresentou bom potencial para manejo de mucosite peri-implantar e redução da dor pós operatória após instalação de implantes no único estudo selecionado sobre Ozonioterapia em implantes dentários, além disso, essa pesquisa apresentou um risco incerto de viés. Mais estudos são necessários utilizando a Ozonioterapia em implantes dentários para avaliar seus possíveis benefícios e indicações.

A maior parte dos estudos analisados mostraram ser favoráveis para o uso da Ozonioterapia nas mais diversas áreas da odontologia, porém com a ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane (ROB 2.0), a maioria dos estudos se mostrou com risco incerto de viés. Falhas na randomização e possíveis desvios de intervenção devido ao não cegamento de pesquisadores e participantes foram os tópicos de maior risco, por não deixar claro se foram executados ou como isso foi feito. Mais ensaios clínicos randomizados com maior qualidade metodológica são necessários para avaliar as indicações e definir protocolos mais sólidos da aplicação de ozônio na Odontologia.

As principais limitações na realização dessa revisão sistemática encontram-se na combinação de palavras-chaves utilizadas terem sido semelhantes, o que pode ter resultado em uma grande quantidade de artigos duplicados durante nossas

buscas. Além disso, devido a heterogeneidade dos estudos, com os mais variados protocolos de aplicação de ozônio e modalidades de tratamento usadas como comparação entre os grupos, não foi possível realizar uma metanálise, o que poderia melhorar a qualidade metodológica dessa revisão. O alto risco de viés pode ser um fator limitante dessa pesquisa, além da impossibilidade de adquirir na íntegra alguns estudos. Sugerimos que a alocação e o cegamento de participantes e pesquisadores sejam levados em consideração para a formação de novas pesquisas que possam indicar ou contraindicar o uso da Ozonioterapia nas mais diversas áreas da Odontologia.

5. Conclusão

A Ozonioterapia mostrou resultados satisfatórios em sua aplicação na Odontologia, porém, devido ao grande número de artigos com risco de viés alto ou incerto, nossas evidências são limitadas. É necessária uma maior quantidade de ensaios clínicos randomizados para avaliar os reais benefícios da Ozonioterapia na Odontologia.

Referências

- ABOZ - Associação Brasileira de Ozonioterapia - NOTA DE ESCLARECIMENTO SOBRE A OZONIOTERAPIA - Notícias - 2017). <https://www.aboz.org.br/noticias/nota-de-esclarecimento-sobre-a-oz%20onioterapia/74/>.
- Aguiar, L. J. P., Báez, O. G., González, C. R. & Cepero, S. M. (2010). Ozonoterapia y electroestimulación en retinosis pigmentaria. *Revista Cubana de Oftalmología*, 23(1), 57-66. de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762010000100006&lng=es&tlng=es.
- Ajeti, N. N., Pustina-Krasniqi, T., & Apostolska, S. (2018). The Effect of Gaseous Ozone in Infected Root Canal. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(2), 389–396. doi.org/10.3889/oamjms.2018.102.
- Al Habashneh, R., Alsaman, W., & Khader, Y. (2015). Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of periodontal research*, 50(1), 37–43. doi.org/10.1111/jre.12177.
- Al-Omiri, M. K., Al Nazeh, A. A., Kielbassa, A. M., & Lynch, E. (2018). Randomized controlled clinical trial on bleaching sensitivity and whitening efficacy of hydrogen peroxide versus combinations of hydrogen peroxide and ozone. *Scientific reports*, 8(1), 2407. doi.org/10.1038/s41598-018-20878-0.
- Al-Omiri, M. K., Hassan, R. S., AlZarea, B. K., & Lynch, E. (2016). Effects of combining ozone and hydrogen peroxide on tooth bleaching: A clinical study. *Journal of dentistry*, 53, p.88–93. doi.org/10.1016/j.jdent.2016.08.002.
- Amaral, A., Medeiros, M., & Parada, A. (2013). Feridas não são doenças do corpo, são doenças da alma. <https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/revista-praticas-interativas/article/view/249>.
- Atabek, D., & Oztas, N. (2011). Effectiveness of Ozone with or without the Additional Use of Remineralizing Solution on Non-Cavitated Fissure Carious Lesions in Permanent Molars. *European journal of dentistry*, 5(4), 393–399.
- Buliés, C. J. C. E. (2005). Oxígeno-ozonoterapia como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones óseas. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*, 19(1) http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2005000100002&lng=es&tlng=es.
- Celakil, T., Muric, A., Gökçen Roehlig, B., & Evlioglu, G. (2019). Management of pain in TMD patients: Bio-oxidative ozone therapy versus occlusal splints. *Cranio the journal of craniomandibular practice*, 37(2), 85–93. doi.org/10.1080/08869634.2017.1389506.
- Chandra, S. P., Chandrasekhar, R., Uloopi, K. S., Vinay, C., & Kumar, N. M. (2014). Success of root fillings with zinc oxide-ozonated oil in primary molars: preliminary results. *European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, 15(3), 191–195. doi.org/10.1007/s40368-013-0094-8.
- Conselho Federal de Odontologia. (Brasil). Portaria nº 702, de 13 de março de 2018. Inclusão da ozonioterapia, e de mais nove tratamentos, chamados de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html.
- Cosola, S., Giammarinaro, E., Genovesi, A. M., Pisante, R., Poli, G., Covani, U., & Marconcini, S. (2019). A short-term study of the effects of ozone irrigation in an orthodontic population with fixed appliances. *European journal of paediatric dentistry*, 20(1), 15–18. doi.org/10.23804/ejpd.2019.20.01.03.
- Doğan, M., Ozdemir Doğan, D., Düger, C., Ozdemir Kol, I., Akpınar, A., Mutaf, B., & Akar, T. (2014). Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain. Medical principles and practice: *International journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 23(6), 507–510. doi.org/10.1159/000365355.
- Domb W. C. (2014). Ozone therapy in dentistry. A brief review for physicians. *Interventional neuroradiology: Journal of peritherapeutic neuroradiology surgical procedures and related neurosciences*, 20(5), 632–636. doi.org/10.15274/INR-2014-10083.
- Gandhi, K.K., Cappetta, E.G. & Pavaskar, R. (2019). Effectiveness of the adjunctive use of ozone and chlorhexidine in patients with chronic periodontitis. *BDJ Open* 5, 17 doi.org/10.1038/s41405-019-0025-9.

- Glória, J., Douglas-de-Oliveira, D. W., E Silva, L., Falci, S., & Dos Santos, C. (2020). Influence of ozonized water on pain, oedema, and trismus during impacted third molar surgery: a randomized, triple blind clinical trial. *BMC oral health*, 20(1), 41. doi.org/10.1186/s12903-020-1029-5.
- Grocholewicz, K., Matkowska-Cichočka, G., Makowiecki, P., Drożdżdzik, A., Ey-Chmielewska, H., Dziewulska, A., Tomasiak, M., Trybek, G., & Janiszewska-Olszowska, J. (2020). Effect of nano-hydroxyapatite and ozone on approximal initial caries: a randomized clinical trial. *Scientific reports*, 10(1), 11192. doi.org/10.1038/s41598-020-67885-8.
- Hayakumo, S., Arakawa, S., Mano, Y., & Izumi, Y. (2013). Clinical and microbiological effects of ozone nano-bubble water irrigation as an adjunct to mechanical subgingival debridement in periodontitis patients in a randomized controlled trial. *Clinical oral investigations*, 17(2), 379–388. doi.org/10.1007/s00784-012-0711-7.
- Isler, S. C., Uraz, A., Guler, B., Ozdemir, Y., Cula, S., & Cetiner, D. (2018). Effects of Laser Photobiomodulation and Ozone Therapy on Palatal Epithelial Wound Healing and Patient Morbidity. *Photomedicine and laser surgery*, 36(11), 571–580. doi.org/10.1089/pho.2018.4492.
- Johansson, E., van Dijken, J. W., Karlsson, L., & Andersson-Wenckert, I. (2014). Treatment effect of ozone and fluoride varnish application on occlusal caries in primary molars: a 12-month study. *Clinical oral investigations*, 18(7), 1785–1792. doi.org/10.1007/s00784-013-1160-7.
- Jorge, R. A., Rodríguez, Y.L., Rodríguez, A. C., & Ruiz, J. A.A. (2006). Producción científica sobre aplicaciones terapéuticas del ozono en el Web of Science. ACIMED, 14(1) de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352006000100007&lng=es&tlng=es.
- Kazancioglu, H. O., & Erisen, M. (2015). Comparison of Low-Level Laser Therapy versus Ozone Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus. *Annals of dermatology*, 27(5), 485–491. doi.org/10.5021/ad.2015.27.5.485.
- Kazancioglu, H. O., Ezirganli, S., & Demirtas, N. (2014a). Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. *Lasers in medical science*, 29(4), 1313–1319. doi.org/10.1007/s10103-013-1300-y.
- Kazancioglu, H. O., Kurklu, E., & Ezirganli, S. (2014b). Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 43(5), 644–648. doi.org/10.1016/j.ijom.2013.11.006.
- Kist, S., Kollmuss, M., Jung, J., Schubert, S., Hickel, R., & Huth, K. C. (2017). Comparison of ozone gas and sodium hypochlorite/chlorhexidine two-visit disinfection protocols in treating apical periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Clinical oral investigations*, 21(4), 995–1005. doi.org/10.1007/s00784-016-1849-5.
- Krunić, J., Stojanović, N., Đukić, L., Roganović, J., Popović, B., Simić, I., & Stojić, D. (2019). Clinical antibacterial effectiveness and biocompatibility of gaseous ozone after incomplete caries removal. *Clinical oral investigations*, 23(2), 785–792. doi.org/10.1007/s00784-018-2495-x.
- Kshitish D, Laxman VK. The use of ozonated water and 0.2% chlorhexidine in the treatment of periodontitis patients: A clinical and microbiologic study. *Indian J Dent Res* 2010; 21:341-8.
- Martins, A., Silva, J. T. da, Graciola, L., Fréz, A. R., Ruaro, J. A., & Marquetti, M. da G. K. (2012). Efeito bactericida do gerador de alta frequência na cultura de *Staphylococcus aureus*. *Fisioterapia E Pesquisa*, 19(2), 153-157. doi.org/10.1590/S1809-29502012000200011.
- Matys, J., Jaszczak, E., Flieger, R., Kostrzewska-Kaminiarz, K., Grzech-Leśniak, K., & Dominiak, M. (2020). Effect of ozone and diode laser (635 nm) in reducing orthodontic pain in the maxillary arch—a randomized clinical controlled trial. *Lasers in medical science*, 35(2), 487–496. doi.org/10.1007/s10103-019-02896-0.
- McKenna, D. F., Borzabadi-Farahani, A., & Lynch, E. (2013). The effect of subgingival ozone and/or hydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 28(6), 1483–1489. doi.org/10.11607/jomi.3168.
- Mese, M., Tok, Y. T., Kaya, S., & Akcay, M. (2020). Influence of ozone application in the stepwise excavation of primary molars: a randomized clinical trial. *Clinical oral investigations*, 24(10), 3529–3538. doi.org/10.1007/s00784-020-03223-6.
- Moraschini, V., Kischinhevsky, I., Calasans-Maia, M. D., Shibli, J. A., Sartoretto, S. C., Figueredo, C. M., & Granjeiro, J. M. (2020). Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Clinical oral investigations*, 24(6), 1877–1888. doi.org/10.1007/s00784-020-03289-2.
- Mostafa, B., & Zakaria, M. (2018). Evaluation of Combined Topical Ozone and Steroid Therapy in Management of Oral Lichen Planus. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6(5), 879–884. doi.org/10.3889/oamjms.2018.219.
- Nicolini, A. C., Rotta, I., Langa, G., Friedrich, S. A., Arroyo-Bonilla, D. A., Wagner, M. C., Weidlich, P., Rösing, C. K., & Cavagni, J. (2021). Efficacy of ozonated water mouthwash on early plaque formation and gingival inflammation: a randomized controlled crossover clinical trial. *Clinical oral investigations*, 25(3), 1337–1344. doi.org/10.1007/s00784-020-03441-y.
- Nogales, C. G., Ferrari, P. H., Kantorovich, E. O., & Lage-Marques, J. L. (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. *The journal of contemporary dental practice*, 9(4), 75–84.
- Nuvolone, D., Petri, D., & Voller, F. (2018). The effects of ozone on human health. *Environmental science and pollution research international*, 25(9), 8074–8088. doi.org/10.1007/s11356-017-9239-3.
- Oliveira, J. T. C. (2007). Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas. Dissertação de Mestrado, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo. doi:10.11606/D.7.2007.tde-20122007-094050. www.teses.usp.br.
- 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. doi.org/10.1111/j.2041-1626.2011.00072.x.

- Safwat, O., Elkateb, M., Dowidar, K., & El Meligy, O. (2017). Clinical Evaluation of Ozone on Dentinal Lesions in Young Permanent Molars using the Stepwise Excavation. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 41(6), 429–441. doi.org/10.17796/1053-4628-41.6.3.
- Santos, G. M., Pacheco, R. L., Bussadori, S. K., Santos, E. M., Riera, R., Latorraca, C. O. C., Mota, P., Bellotto, E. F. B. C., & Martimbianco, A. L. C. (2020). Effectiveness and Safety of Ozone Therapy in Dental Caries Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *The journal of evidence-based dental practice*, 20(4), 101472. doi.org/10.1016/j.jebdp.2020.101472.
- Seidler, V., Linetskiy, I., Hubáľková, H., Stanková, H., Smucler, R., & Mazánek, J. (2008). Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. *Prague medical report*, 109(1), 5–13.
- Seydanur Dengizek, E., Serkan, D., Abubekir, E., Aysun Bay, K., Onder, O., & Arife, C. (2019). Evaluating clinical and laboratory effects of ozone in non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Journal of applied oral science*, 27, e20180108. doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0108.
- Silva, E., Prado, M. C., Soares, D. N., Hecksher, F., Martins, J., & Fidalgo, T. (2020). The effect of ozone therapy in root canal disinfection: a systematic review. *International endodontic journal*, 53(3), 317–332. doi.org/10.1111/iej.13229.
- 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: Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 75(1), 51.e1–51.e9. doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.014.
- Skurska, A., Pietruska, M. D., Paniczko-Drężek, A., Dolińska, E., Zelazowska-Rutkowska, B., Zak, J., Pietruski, J., Milewski, R., & Wysocka, J. (2010). Evaluation of the influence of ozonotherapy on the clinical parameters and MMP levels in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Advances in medical sciences*, 55(2), 297–307. doi.org/10.2478/v10039-010-0048-x.
- Sridharan, K., & Sivaramkrishnan, G. (2021). Interventions for oral lichen planus: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Australian dental journal*, 10.1111/adj.12835. Advance online publication. doi.org/10.1111/adj.12835.
- Taşdemir, Z., Alkan, B. A., & Albayrak, H. (2016). Effects of Ozone Therapy on the Early Healing Period of Deepithelialized Gingival Grafts: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of periodontology*, 87(6), 663–671. doi.org/10.1902/jop.2016.150217.
- Tasdemir, Z., Oskaybas, M. N., Alkan, A. B., & Cakmak, O. (2019). The effects of ozone therapy on periodontal therapy: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Oral diseases*, 25(4), 1195–1202. doi.org/10.1111/odi.13060.
- Unal, M., & Oztas, N. (2015). Remineralization Capacity of Three Fissure Sealants with and without Gaseous Ozone on Non-Cavitated Incipient Pit and Fissure Caries. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 39(4), 364–370. doi.org/10.17796/1053-4628-39.4.364.
- Uraz, A., Karaduman, B., Isler, S. Ç., Gönen, S., & Çetiner, D. (2019). Ozone application as adjunctive therapy in chronic periodontitis: Clinical, microbiological and biochemical aspects. *Journal of dental sciences*, 14(1), 27–37. doi.org/10.1016/j.jds.2018.06.005.
- Vasthavi, C., Babu, H. M., Rangaraju, V. M., Dasappa, S., Jagadish, L., & Shivamurthy, R. (2020). Evaluation of ozone as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A randomized clinico-microbial study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 24(1), 42–46. doi.org/10.4103/jisp.jisp_162_19.
- Wang X. (2018). Emerging roles of ozone in skin diseases. *Journal of Central South University*, 43(2), 114–123. doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.002.