

Aplicabilidade da terapia de ozônio no tratamento de lesões orais: Uma revisão integrativa

Applicability of ozone therapy in the treatment of oral lesions: An integrative review

Aplicabilidad de la ozonoterapia en el tratamiento de lesiones orales: Una revisión integradora

Recebido: 11/08/2022 | Revisado: 19/08/2022 | Aceito: 27/08/2022 | Publicado: 04/09/2022

Nubia Moreira Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4118-0282>
Universidade Estadual de Feira de Santana, Brasil
E-mail: fnubia904@gmail.com

Zélia de Albuquerque Seixas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7843-9134>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: zeliaaseixas@gmail.com

Luíz Pedro Rodrigues de Oliveira Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9114-3829>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: luizpedrorodriguesdeoliveira@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a aplicabilidade e efeitos adversos da terapia com ozônio na Estomatologia, através da análise de algumas lesões orais. **Método:** Trata-se de uma revisão com abordagem qualitativa com estudos primários controlados, estratégia de pergunta PICO e pergunta norteadora: a ozonioterapia é eficaz e segura no tratamento de lesões orais? A busca pelos artigos foi realizada nos portais virtuais BVS, PubMed, Scielo, e Cochrane Library. **Resultados:** Foram encontradas 65 produções científicas, excluídas 32 indexados repetidamente e 21 por não cumprirem os critérios de inclusão: artigos íntegros publicados no período de 2000 a 2020, estudos primários experimentais e observacionais controlados com indivíduos com líquen plano, candidíase oral e estomatite aftosa recorrente ou protética que usaram a ozonioterapia para tratamento. E os critérios de exclusão: artigos indexados repetidos, estudos da literatura cinzenta, por serem produções não controladas por editores científicos ou comerciais, ensaios com animais e *in vitro*, e relatos ou séries de casos. Ao final 11 artigos foram selecionados. **Conclusões:** O ozônio em forma gasosa, aquosa ou oleosa, promove cicatrização das lesões orais analisadas sem efeitos adversos significativos.

Palavras-chave: Ozonioterapia; Líquen plano bucal; Estomatite; Candidíase bucal.

Abstract

Objective: To evaluate the applicability and adverse effects of ozone therapy in Stomatology, through the analysis of some oral lesions. **Method:** This is a review with a qualitative approach with controlled primary studies, PICO question strategy and guiding question: is ozone therapy effective and safe in the treatment of oral lesions? The search for articles was performed on the virtual portals VHL, PubMed, Scielo, and the Cochrane Library. **Results:** 65 scientific productions were found, 32 were excluded, 32 were repeatedly indexed and 21 did not meet the inclusion criteria: complete articles published between 2000 and 2020, primary experimental and observational controlled studies with individuals with lichen planus, oral candidiasis and recurrent aphthous stomatitis or prosthetics who used ozone therapy for treatment. And the exclusion criteria: repeated indexed articles, studies of the gray literature, as they are productions not controlled by scientific or commercial editors, animal and in vitro tests, and case reports or series. In the end 11 articles were selected. **Conclusions:** Ozone in gaseous, aqueous or oily form promotes healing of the analyzed oral lesions without significant adverse effects.

Keywords: Ozone therapy; Oral lichen planus; Stomatitis; Oral candidiasis.

Resumen

Objetivo: Evaluar la aplicabilidad y los efectos adversos de la ozonoterapia en Estomatología, a través del análisis de algunas lesiones orales. **Método:** Se trata de una revisión con enfoque cualitativo con estudios primarios controlados, estrategia de pregunta PICO y pregunta guía: ¿la ozonoterapia es efectiva y segura en el tratamiento de las lesiones orales? La búsqueda de artículos se realizó en los portales virtuales BVS, PubMed, Scielo y Cochrane Library. **Resultados:** se encontraron 65 producciones científicas, 32 fueron excluidas, 32 fueron indexadas repetidamente y 21 no cumplieron con los criterios de inclusión: artículos completos publicados entre 2000 y 2020, estudios primarios experimentales y observacionales controlados con individuos con líquen plano, candidiasis bucal y aftosa recurrente.

estomatitis o prótesis que usaron ozonoterapia para el tratamiento. Y los criterios de exclusión: artículos indexados repetidos, estudios de literatura gris, por tratarse de producciones no controladas por editores científicos o comerciales, ensayos en animales e in vitro, y reportes de casos o series. Al final se seleccionaron 11 artículos. Conclusiones: El ozono en forma gaseosa, acuosa o oleosa favorece la cicatrización de las lesiones orales analizadas sin efectos adversos significativos.

Palabras clave: Ozonoterapia; Líquen plano oral; Estomatitis; Candidiasis oral.

1. Introdução

Nas últimas décadas, estudos vêm demonstrando as propriedades terapêuticas do ozônio em diversas patologias. Essa técnica alternativa desenvolveu-se lentamente ao longo dos séculos estimulada em especial pelas propriedades desinfetantes do ozônio (Bocci, 2005). A ozonioterapia consiste em uma mistura gasosa de 5% de ozônio (O₃) e 95% de oxigênio (O₂) usando um gerador através de oxigênio puro, mediante um gradiente de alta tensão de 5 a 13 mV (Suh et al., 2019). Na área odontológica, tem sido utilizado para o tratamento de cáries, redução da halitose, hipersensibilidade, implantes, gerenciamento de infecções periodontais, cicatrização de feridas, tratamentos endodônticos, disfunção temporomandibular, e em osteonecrose, principalmente da mandíbula (Sen & Sen, 2020).

Os fármacos empregados para o tratamento das lesões orais tais como líquen plano, candidíase e estomatite, apresentam-se em sua maioria eficazes, entretanto, possuem limitações, motivando estudos no sentido de encontrar terapias mais eficientes. Apesar das poucas publicações sobre a temática, destacam-se as propriedades terapêuticas do ozônio que podem melhorar a qualidade de vida de indivíduos que convivem com as comorbidades e no desenvolvimento do conhecimento sobre o assunto.

Além disso, estudos indicam que o ozônio possui propriedades moduladora da dor, antifúngica, antibacteriana e anti-inflamatória ao reduzir citocinas pró-inflamatórias e ativando as anti-inflamatórias IL-10 (de Andrade et al., 2019; Gupta & Brintnell, 2012; Krunic et al., 2018; Tartari et al., 2020). Contraindicado em casos de gravidez, hipertiroidismo, trombocitopenia, pacientes imunocomprometidos, anemia grave, deficiência de desidrogenase de fosfato de glicose 6, intoxicação alcoólica, infração do miocárdio, hemorragia, alergia ao ozônio, infarto recente do miocárdio e intoxicação alcoólica aguda (Sen & Sen, 2020).

O líquen plano é uma doença dermatológica crônica relativamente comum, que afeta frequentemente a mucosa bucal, com prevalência em adultos de meia-idade, sendo as mulheres normalmente mais acometidas (Neville et al., 2016). É uma patologia com potencial maligno, com incidência estimada de 0,5 a 1,5%, o líquen Plano Oral (LPO) possui etiologia desconhecida, porém acredita-se que seja resultado de uma resposta imune envolvendo células de defesa como os linfócitos T CD4 e CD8, responsáveis pela produção de citocinas, interleucinas-2, fator de necrose tumoral no epitélio oral que induzem a uma resposta inflamatória crônica e apoptose de queratinócitos (Shavit et al., 2020). Um estudo realizado em 2020, sugere que genótipos específicos de *C. albicans* podem estar envolvidos na ocorrência e progressão de LPO (He et al., 2020). O LPO possui diferentes classificações sendo a forma reticular a mais comum, geralmente assintomática. Há também as formas erosiva e atrófica que podem causar aos pacientes sintomas desagradáveis tais como dor, ardência e inflamação.

A terapia indicada para o tratamento de LPO atrófico/erosivo, ulcerativo ou bolhoso por se tratar de uma doença imunológica mediada é o uso de corticosteroides, para alívio dos sintomas e melhorar a qualidade de vida. Porém, terapia de longo prazo com corticosteroides, pode resultar em efeitos colaterais adversos, como supressão adrenocortical, hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, alteração do humor, insônia, irritação gastrointestinal e osteoporose (Chiang et al., 2018). Em casos de persistência da doença, inibidores de calcineurina, foram introduzidos como segunda opção, no entanto, devem ser usados com cautela (Shavit et al., 2020).

A candidíase é uma infecção oportunista comum em humanos, causada pelo fungo leveduriforme dimórfico *Candida*, em condições de normalidade não é patogênica, as infecções por candidíase ocorrem devido o comprometimento imunológico,

ruptura de barreiras naturais da pele ou mucosa e distúrbios internos e externos (Telles et al., 2017). Existem diferentes classificações de candidíase orofaríngea dentre elas, a atrófica crônica também conhecida como estomatite aftosa e protética, caracterizando-se por eritema crônico em tecidos recobertos pela dentadura, com taxa de incidência de 65%. As lesões geralmente se localizam no palato e no maxilar superior (Akpan & Morgan, 2002).

Medicamentos antifúngicos se comparado aos antibióticos, possuem menor disponibilidade, pela dificuldade em se desenvolver um agente com atividade contra um tipo de célula eucariótica sem gerar problemas inerentes à toxicidade ao hospedeiro (Lewis & Williams, 2017). Os agentes antifúngicos sistêmicos fluconazol e itraconazol, comumente prescritos estão associadas a interações medicamentosas graves e fatais. Outros tipos como o clotrimazol, são bem tolerados, mas em alguns casos náuseas e diarreias podem ocorrer, o azole cetoconazol podem gerar lesões hepáticas graves, interações medicamentosas e problemas antiandrogênicos (Hellstein & Marek, 2019).

A estomatite aftosa recorrente (RAS) é uma doença inflamatória crônica que acomete a cavidade oral, sua etiologia é desconhecida, mas é considerada multifatorial (Sánchez-Bernal et al., 2020). Vários fatores como predisposição genética, infecção virais e bacteriana, estresse oxidativo, lesões mecânicas, doenças sistêmicas, alergias alimentares e deficiência de vitaminas e micronutrientes tem sido proposto como agentes causadores (Giannetti et al., 2018). Os corticoides orais, tem sido utilizado com eficácia como medicamento de primeira linha. Quando o paciente não responde ao tratamento com corticosteroides ou que eles não sejam indicados, imunomoduladores e antifibróticos são usados (Sánchez-Bernal et al., 2020).

A ozonioterapia tem mostrado amplos benéficos para áreas da saúde humana, entretanto, seu uso causa divergências entre especialistas, visto que é uma molécula altamente tóxica que deve ser empregada com cuidado. No tratamento de lesões orais faz-se necessário entender melhor sua eficácia e possíveis efeitos adversos. Considerando a importância do tema para a Estomatologia, o presente artigo tem como hipótese, que a terapia com ozônio é eficaz no tratamento do líquen plano oral, estomatite aftosa, estomatite protética e candidíase oral.

Nesse sentido, objetivou-se avaliar a aplicabilidade da terapia com ozônio na Estomatologia, analisando dentre as várias lesões orais as mais comuns e sintomáticas como o líquen plano oral atrófico e erosivo, candidíase oral, estomatite protética e estomatite aftosa recorrente.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo para elaboração de uma revisão integrativa sobre o tema ozonioterapia e lesões bucais prevalentes, realizada nos meses de janeiro e março de 2022, fundamentada nas 6 fases clássicas da elaboração desse tipo de revisão de literatura, proposta por Tavares De Souza et al (2010) a partir de estudos primários controlados.

Para determinação da questão de pesquisa foi utilizado a estratégia PICO cujas fases são: POPULAÇÃO: indivíduos adultos com líquen plano, candidíase oral, estomatite aftosa recorrente e estomatite sub prótese; INTERVENÇÃO: técnica de ozonioterapia; CONTROLE: o não uso da ozonioterapia; DESFECHO: verificar se a técnica é eficaz e os seus possíveis efeitos colaterais. Mediante a pergunta norteadora: a ozonioterapia é uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de lesões orais? realizou-se o levantamento dos artigos nos seguintes portais: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed, Brasil *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Cochrane Library. Foram usados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *Medical Subject Headings* (MeSH), operador booleano AND e OR, e a truncagem “()”, resultando nas seguintes combinações de busca: ozone therapy AND (Lichen Planus, Oral OR Oral Lichen Planus), ozone therapy AND (Candidiasis, Oral OR Oral Moniliasis), ozone therapy AND Stomatitis.

Como critérios de inclusão foram adotados: artigos íntegros publicados entre 2000 a 2020, estudos primários experimentais e observacionais controlados com indivíduos com líquen plano, candidíase oral e estomatite aftosa ou protética que usaram a ozonioterapia para tratamento, independente do sexo, idade e etnia. Os critérios de exclusão foram: artigos

indexados repetidos, estudos da literatura cinzenta, por serem produções não controlados por editores científicos ou comerciais (teses, relatórios, documentos técnicos e comerciais, anais de conferências, bibliografias, traduções não comerciais, documentos oficiais e ensaios clínicos não publicados etc), ensaios com animais e *in vitro*, e relatos ou séries de casos.

Após a busca nos portais os resultados foram exportados para o Software Rayyan - Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews, onde ocorreu a exclusão das duplicatas, em seguida os artigos foram selecionados conforme os critérios de inclusão/exclusão a partir da leitura prévia de títulos e resumos e posterior leitura integral. Na etapa de análise, o processo se deu por meio da utilização do instrumento para coleta de dados Ursi, 2005, onde foi possível realizar a síntese dos dados extraídos de modo descritivo, possibilitando uma avaliação e classificação das publicações científicas criteriosamente. Os níveis de evidência foram avaliados de acordo com o tipo de estudo, segundo o Instituto Joanna Briggs (JBI) (Karino & Felli, 2012), com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

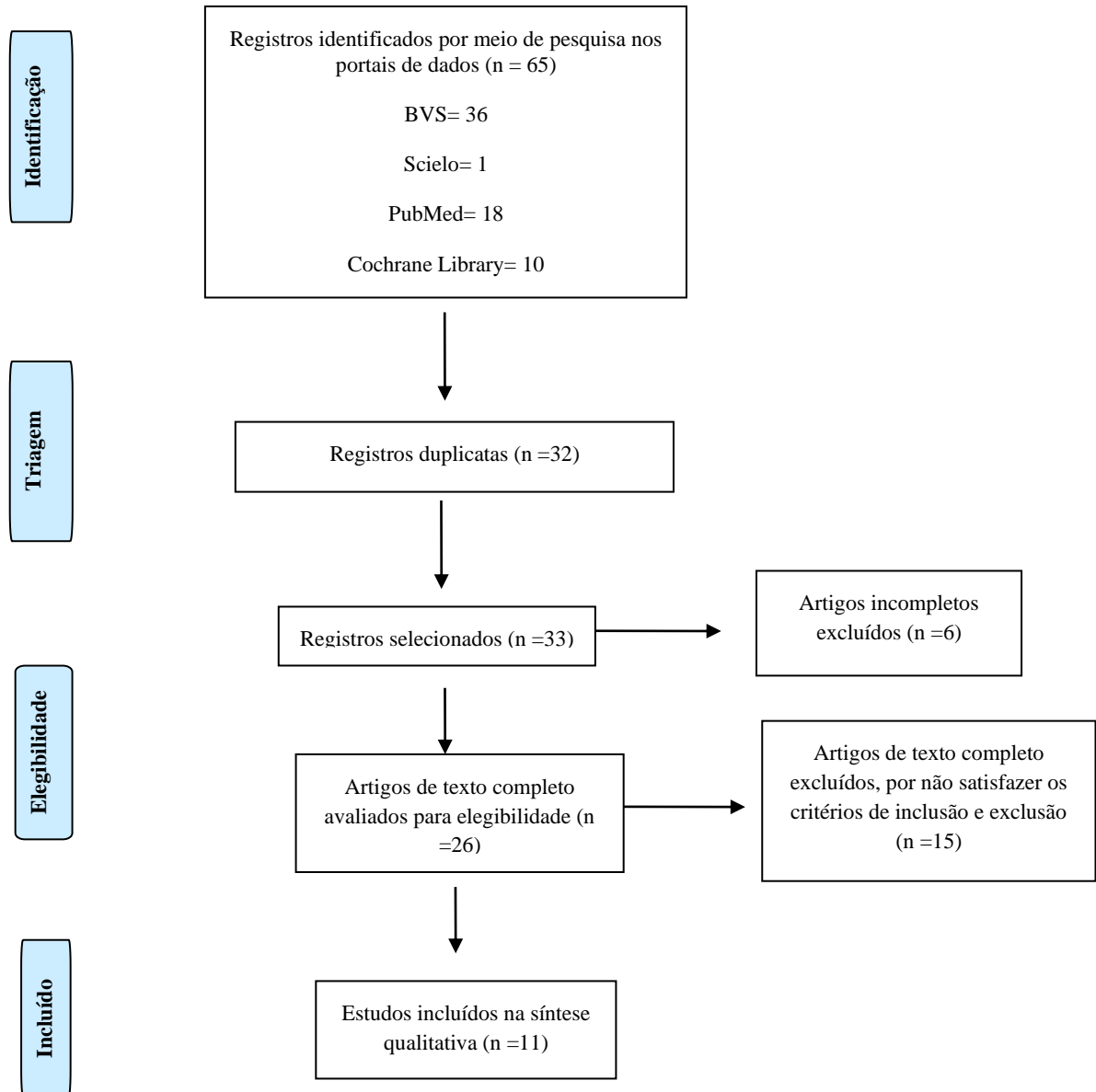
3. Resultados

O resultado das estratégias de busca foi de 65 produções científicas. Desses foram excluídos 32 indexados repetidamente, e 21 por não cumprirem os critérios de inclusão e exclusão: 6 artigos com textos incompletos, 3 revisões da literatura, 5 ensaios com animais, 2 não correspondiam ao objetivo da pesquisa, 2 ensaios em *in vitro*; 1 ensaio clínico não controlado e 3 relatos e séries de caso. Ao final 11 artigos foram selecionados (conforme a figura 1). Os artigos incluídos 6 estavam na língua inglesa e 5 na espanhola.

Para auxiliar a visualização dos estudos anexados a essa pesquisa foi elaborado o Quadro 1 com as principais informações de cada estudo: título; autor (es); país e ano; metodologia; principais resultados; e níveis de evidência científica, segundo o JBI. No qual observa-se o tipo de estudos controlados empregada por cada autor, as lesões tratadas com ozônio e seus desfechos, além de identificar os possíveis efeitos colaterais.

Das 11 publicações analisadas, 2 tratavam da estomatite aftosa, 4 sobre a estomatite protética grau I e II, 1 ambas as estomatites (aftosa e sub prótese), 3 líquen plano oral e 1 candidíase oral.

Figura 1: Sumarização da seleção dos artigos



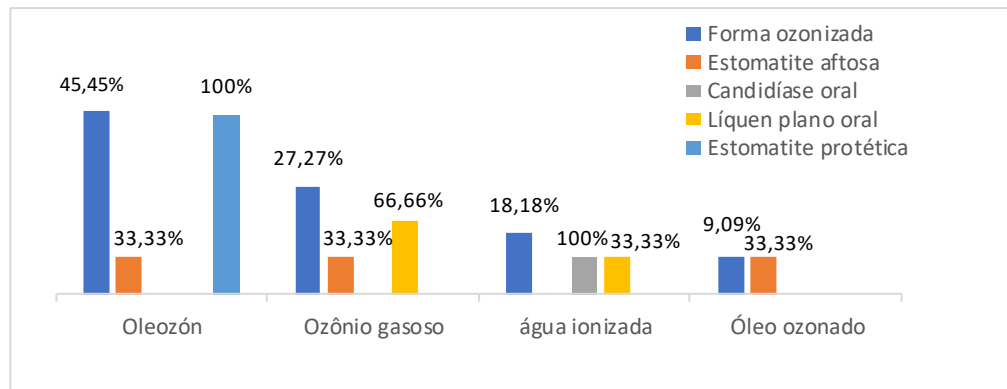
Fonte: Autores (2022).

Os resultados demonstram que os estudos apresentam níveis de evidência variável. A maioria das pesquisas controladas foram produzidas em Cuba em anos distintos (2000, 2008, 2017, 2018, 2020), seguida pela Índia (2015). A Itália (2020), Egito (2018), Jordânia (2016) e Turquia (2015) também produziram estudos sobre o tema nos últimos anos, o maior fluxo de publicações, ocorreram entre 2015 a 2020.

O Gráfico 1 representa a distribuição em porcentagem da forma ozonizada utilizada em cada pesquisa para o tratamento das lesões orais analisadas nesse estudo, onde é possível visualizar como os autores destinaram-se a pesquisar o uso da ozonioterapia em suas diferentes formas. O oleozón (óleo de girassol orgânico enriquecido por ozônio) e o ozônio gasoso foram as formas mais utilizadas 45,45% e 27,27% respectivamente. O oleozón mostrou-se a alternativa de escolha em 100% dos estudos para o tratamento da estomatite protética, na candidíase oral foi usado a água ozonada. Para condição oral líquen

plano fez o uso de água ozonada (33,33%) e ozônio gasoso (66,66%), na estomatite aftosa em igual porcentagem empregou-se o oleozón, ozônio gasoso e óleo ozonado.

Gráfico 1: Distribuição da forma ozonizada utilizado nas pesquisas.



Fonte: Autores (2022).

Quadro 1: Demonstração dos principais resultados dos artigos selecionados.

Título	Autores	País/ano	Metodologia	Principais resultados	Nível de evidencia
Eficácia da água ozonizada para o tratamento do líquen plano oral erosivo: um estudo controlado randomizado	Veneri et al	Itália, 2020	Ensaio clínico controlado randomizado por placebo	O grupo teste (terapia de ozônio e corticoide) apresentou melhora significativa no escore de dor, tamanho da lesão, sinais e eficácia quando comparada ao grupo controle (corticoide e placebo). Efeitos adversos: Não informados.	N- II
Avaliação de Ozônio Tópico Combinado e Terapia esteroide em Gestão de Líquen Planos oral.	Mostafa & Zakaria	Egito, 2018	Ensaio Clínico controlado randomizado.	O grupo combinado (ozônio e corticoide) e o grupo esteroide apresentou melhora significativa quando comparado com o grupo que utilizou ozônio. Efeitos adversos: Ausente.	N-II
Comparação da Laser Terapia de Baixo Nível versus Terapia de Ozônio no Tratamento do Líquen Plano oral	Kazancioglu & Erisen	Turquia, 2015	Ensaio clínico controlado randomizado	A melhora em termos de pontuação de sinais, sintomas e pontuações de índice de eficácia é significativamente maior nos grupos tratados com ozônio e corticosteroide do que nos grupos tratados com laser e controle negativo. Efeitos adversos: Ausentes nos grupos tratado com ozônio e laser.	N- II
Avaliação do efeito da terapia tópica de ozônio no transporte candidal salivar em candidíase oral	Khatri et al	Índia, 2015	Ensaio clínico controlado randomizado	Ao final do tratamento, a contagem de UFC <i>Candidal</i> no grupo de ozônio (redução de 60,5%) foi maior do que o grupo clotrimazol (redução de 32,3%). Após o tratamento, 14 pacientes (70%) com candidíase no grupo de ozônio foram reduzidos para 6 (30%), enquanto apenas 8 pacientes (40%) de 13 (65%) no grupo clotrimazol. Efeitos adversos: Ausentes em ambos os grupos.	N-II
Efetividade da terapia de ozônio no tratamento de doenças bucais em pacientes em área da saúde	Díaz-Couso	Cuba, 2020	Estudo de intervenção controlado, método probabilístico	Ambos os grupos, de invenção e controle tiveram resultados favoráveis, no entanto, o grupo que utilizou ozônio obteve melhoras em menos dias do que o grupo controle que utilizou terapias convencionais para as doenças bucais. Efeitos adversos: Odor e sabor desagradável.	N-III-1
“Ozônio” - O Novo Nêmesis do Afta	Ayeshathabusum et al	Índia, 2015	Estudo randomizado cego controlado por placebo	Ambos os grupos de invenção tratado com óleo ozonizado e óleo de gergelim houve redução significativa da cicatrização geral da úlcera quando comparado ao grupo placebo, no	N-II

				entanto, a taxa de redução da dor foi mais rápida no grupo do óleo ozonizado. Efeito adversos: Sensação amarga transitória após aplicação do óleo ozonizado.	
Eficácia do oleozon no tratamento da estomatite subprotética	Carreira Piloto & Almagro Urrutía	Cuba, 2000	Estudo controlado	Tanto o oleozón como a nistatina foi eficaz no tratamento da estomatite grau I e II, embora com o oleozón à cura das lesões foram mais rápidas. Efeitos adversos: Sabor desagradável da nistatina e odor do oleozón.	N-III-1
Eficácia do óleo de girassol ozonizado no tratamento da estomatite subprótese grau I e II	Ley Sifontes et al	Cuba, 2008	Ensaio clínico inicial, multicêntrico, de marca aberta, sequencial e grupos paralelos	O oleozón foi eficaz no tratamento da estomatite subprótese grau I e II 81,7% dos pacientes resolveram a doença com menos de sete dias de tratamento e com a prótese colocada. Efeito adversos: Ausente.	N-III-1
Ozonioterapia na prótese de estomatite, 2016	Sosa et al	Cuba, 2017	Estudo clínico fase III, aberto, sequencial e controlada	O oleozón, foi eficaz no tratamento de estomatite subprótese grau I e II. Efeitos adversos: Ardor e calor	N-III-1
Eficácia do Oleozon® Tópico em Estomatite Subprotética	Jiménez López et al	Cuba, 2018	Ensaio clínico controlado	A aplicação diária de Oleozon® foi eficaz para o tratamento da estomatite subprótese entre quatro e sete consultas, de modo que o tempo necessário para desaparecer os sinais clínicos da doença foi menor do que quando o creme de nistatina foi aplicado no grupo controle. Efeitos adversos: Não informado.	N-III-1
Tratamento com ozônio da estomatite aftosa recorrente: um estudo duplo-cego	Al-Omiri et al	Jordânia, 2016	Estudo observacional de coorte controlado, duplo-cego não randomizado	A aplicação do ozônio em lesões de RAS por 60 segundos leva a uma redução nos níveis de dor, bem como melhora a cicatrização das úlceras, reduzindo o tamanho e a duração quando comparado ao grupo controle. Efeitos adversos: Ausente.	N-III-2

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

Os achados dessa revisão integrativa demonstram que a terapia com ozônio possui efeitos terapêuticos para o tratamento das lesões orais analisadas, sem reações adversas danosas ao ser humano. Portanto, a hipótese desse estudo foi confirmada. Bocci (2005), o “pai” da ozonioterapia moderna acredita que apesar da toxicidade intrínseca do ozônio, se for usado em doses adequadas, é um fármaco versátil que pode ser surpreendentemente útil em várias patologias. O conhecimento fisiológico dos mecanismos de ação do ozônio no organismo humano por profissionais de saúde certamente é um importante fator para seguridade dessa prática.

Várias estratégias são utilizadas para o tratamento do LPO, estomatite aftosa recorrente, candidíase oral e estomatite protética, com corticosteroides e antifúngicos como medicamentos de primeira linha, no entanto, podem manifestar alguns efeitos adversos. Logo, novas terapias alternativas e confortáveis aos pacientes se fazem necessárias. O conhecimento do potencial terapêutico do ozônio apesar de antigo, pesquisas sobre sua aplicação em lesões orais tem ganhado destaque nos últimos anos, em especial pelos autores de Cuba.

As formas ozonizadas combinadas a corticosteroides apresentaram maior taxa de melhora no tratamento do líquen plano oral erosivo, com maiores percentuais de alterações nos scores de sinais, dor e tamanho da lesão quando comparado o uso do ozônio não associado. Esses resultados foram similares aos de Sridharam & Sivaramakrishnan (2021), na revisão sistemática foi visto que a adição de vitamina D ou água ozonizada aos corticosteroides mostrou escores clínicos significativamente mais baixos do que os corticosteroides isolados.

Pacientes com LPO, tratados com ozônio foram menos acometidos por candidíase. A ozonioterapia e corticoides em termos de sinais, sintomas, e índice de eficácia apresentam resultados significativos quando comparado a terapia a laser. A

eficácia no tratamento do LPO pode ser atribuída a exposição ao ozônio associada à ativação do fator de transcrição NF-κB, importante nos mecanismos de cicatrização das feridas e resposta inflamatória (Mauro et al., 2019).

O grupo ozonizado que realizou tratamento da candidíase oral obteve melhores resultados quanto a redução da contagem média de espécies cândidas (65,5%) quando comparado ao grupo controle (32,2%). No pós-tratamento a contagem de UFC dos 14 pacientes foi de 6 no grupo ozonizado e clorimazol de 8. A estomatite sub prótese é multifatorial, os fatores causais podem ser protéticos e infecciosos, a espécie cândida é um dos principais agentes etiológicos. São divididas em graus, o I é caracterizado pela presença de petéquias e inflamação em pequenas áreas delimitadas; a tipo II, possui superfícies com áreas eritematosas difusas e podem estar cobertas parcial ou total por um exsudado branco e no grau III, a mucosa com hiperplasia granular hiperémica, está presente em toda região coberta pela prótese (Neves, 2015).

As mulheres são as mais afetadas pela estomatite protética, o oleozón foi a escolha unânime pelos pesquisadores para a terapia, com eficácia para o grau I e II, o tempo médio de cura para lesões da estomatite grau I varia de 11-14 dias, onde a estomatite grau II leva tempo superior a 23 dias, o tempo médio de cura variou entre os estudos. O oleozón apresentou tempo de cura menor que o antibiótico nistatina, sendo necessário menos aplicações. Um estudo *in vitro* demonstrou atividade antifúngica do ozônio nas espécies cândidas consideradas (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*) (Monzillo et al., 2020), corroborando com o estudo realizado com água da bolha de ozônio ultrafina na formação de biofilmes de cândida, no qual o ozônio suprimiu significativamente a formação e crescimento de biofilme de *C. albicans* na resina da base da prótese, além de indicar que a ozônio desempenha papel inibitório sobre função e metabolismo da *C. albicans* (Shichiri-Negoro et al., 2021).

A doença crônica estomatite aftosa, a terapia com as formas ozonizada apresentou melhora nas lesões orais e foi superior ao óleo de gergelim com tempo médio de cura entre 4 e 6 dias. Aplicação por 60 segundos, resultou em melhora da dor e cicatrização da lesão. Tecidos da mucosa oral com estomatite aftosa crônica recorrente de animais jovens, tratados com terapia ozonada tiveram alterações nos componentes celulares das células inflamatórias, sendo útil na redução da inflamação, edema e cicatrização das feridas (I Kovach 1, L Kravchenko 2, Yu Khotimska 1, R Nazaryan 1, 2022). Ao utilizar a mesma estratégia de busca para seleção dos artigos nos portais não foi encontrada revisões sistêmicas sobre o uso da ozonoterapia nas lesões orais avaliadas, exceto para o líquen plano oral.

Os efeitos benéficos do ozônio na cicatrização das feridas estão provavelmente relacionados a sua ação contra bactérias, fungos, vírus, oxigenação tecidual, antioxidante, ativação do Nrf2 e consequente efeitos farmacológicos e estimulação do sistema imunológico melhorando a cicatrização das feridas (Anzolin et al., 2020). Os pacientes que fizeram uso da terapia com ozônio relataram odor, sabor desagradável, ardor e calor, entretanto, sem reações nocivas à saúde. Não foi possível identificar se existe uma forma ozonizada com maiores benefícios aos pacientes, devido à instabilidade e toxicidade apresentada pelo gás ozônio, é necessário cautela.

O presente artigo apresenta como principais limitações o pequeno número de portais e bases de dados, e a heterogeneidade entre os estudos, apesar de todos serem controlados possuem diferenças nos níveis de evidência, tipos de grupo controle, método de seleção dos participantes e metodologia. A padronização dos estudos poderia levar a resultados mais precisos sobre o emprego do ozônio no tratamento de feridas bucais. A ozonioterapia demonstra resultados positivos para inúmeras patologias, inclusive para o tratamento de lesões orais, apesar da reatividade e instabilidade da molécula de ozônio os maléficos a saúde quando feita a correta administração não foram significativos, mostrando-se um interessante componente a ser empregado na Estomatologia.

5. Considerações Finais

O ozônio em forma gasosa, aquosa ou oleosa, promove a cicatrização das lesões orais analisadas tais como, líquen plano, candidíase oral, estomatite aftosa recorrente e estomatite protética, devido às suas propriedades antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória e antioxidantes, sem efeitos adversos significativos.

A terapia alternativa com ozônio mostra-se promissora na área da saúde, logo estudos futuros são necessários para esclarecer sua eficácia na Estomatologia, destaca-se a importância de novas pesquisas sobre a aplicabilidade da ozonioterapia nas diversas lesões orais, além de estudos com maior tempo de duração para verificar os efeitos a longo prazo do gás ozônio no organismo humano.

Referências

- Akpan, A., & Morgan, R. (2002). Oral candidiasis. *Postgraduate medical journal*, 78(922), 455–459. <https://doi.org/10.1136/PMJ.78.922.455>
- Al-Omiri, M. K., Alhijawi, M., Alzarea, B. K., Hassan, R. S. A., & Lynch, E. (2016). Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. *Scientific Reports* 2016 6:1, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/srep27772>
- Anzolin, A., Da Silveira-Kaross, N., & Bertol, C. (2020). Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? *Medical gas research*, 10(1), 54–59. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.279985>
- Ayeshathabusum, D., Sudhakara Reddy, R., & Rajesh, N. (2015). “Ozone” – the new nemesis of canker sore. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(3), ZC01–ZC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11911.5617>
- Bocci, V. (2005). Ozone: A new medical drug. *Ozone: A New Medical Drug*, 1–295. <https://doi.org/10.1007/1-4020-3140-8>
- Carreira Piloto, V., & Almagro Urrutia, Z. E. (2000). Efectividad del oleozón en el tratamiento de la estomatitis subprótesis. *Rev. cuba. estomatol*, 140–145. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072000000300002
- Chiang, C. P., Yu-Fong Chang, J., Wang, Y. P., Wu, Y. H., Lu, S. Y., & Sun, A. (2018). Oral lichen planus – Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(9), 756–765. <https://doi.org/10.1016/J.JFMA.2018.01.021>
- de Andrade, R. R., de Oliveira-Neto, O. B., Barbosa, L. T., Santos, I. O., de Sousa-Rodrigues, C. F., & Barbosa, F. T. (2019). Efetividade da ozonioterapia comparada a outras terapias para dor lombar: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 69(5), 493–501. <https://doi.org/10.1016/J.BJAN.2019.06.007>
- Díaz-Couso, Y. (2020). Efectividad de la ozonoterapia en el tratamiento de enfermedades bucales en pacientes de un área de salud. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 45(5), 4. <http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2165>
- Giannetti, L., Murri Dello Diago, A., & Lo Muzio, L. (2018). Recurrent aphthous stomatitis. In *Minerva Stomatologica* (Vol. 67, Número 3). <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.18.04137-7>
- Gupta, A. K., & Brintnell, W. (2012). Ozone gas effectively kills laboratory strains of *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes* using an in vitro test system. <https://doi.org/10.3109/09546634.2012.714456>, 25(3), 251–255. <https://doi.org/10.3109/09546634.2012.714456>
- He, H., Xia, X., Yang, H., Peng, Q., & Zheng, J. (2020). A pilot study: A possible implication of *Candida* as an etiologically endogenous pathogen for oral lichen planus. *BMC Oral Health*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12903-020-1042-8/FIGURES/6>
- Hellstein, J. W., & Marek, C. L. (2019). Candidiasis: Red and White Manifestations in the Oral Cavity. *Head and Neck Pathology*, 13(1), 25. <https://doi.org/10.1007/S12105-019-01004-6>
- I Kovach 1, L Kravchenko 2, Yu Khotimska 1, R Nazaryan 1, V. G. (2022). *INFLUÊNCIA DA TERAPIA DE OZÔNIO NO TECIDO ORAL NA MODELAGEM DE ESTOMATITE AFTOSA RECORRENTE CRÔNICA - PUBMED*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480862/>
- Jiménez López, Y., Mavis, D., Cantillo, M., Yanet, L., Laborí, P., De La, M., Muguercia, C., & Celia, C. (2018). Efectividad del Oleozón® tópico en la estomatitis subprótesis. *Revista Información Científica*, 97(2), 261–269. <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1856/3591>
- Karino, M. E., & Felli, V. E. A. (2012). Enfermagem baseada em evidências: avanços e inovações em revisões sistemáticas. *Ciência, Cuidado e Saúde*, 11(5). <https://doi.org/10.4025/CIENCCUIDSAUDE.V11I5.17048>
- 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. <https://doi.org/10.5021/AD.2015.27.5.485>
- Khatri, I., Moger, G., & Anil Kumar, N. (2015). Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis. *Indian Journal of Dental Research*, 26(2), 158–162. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.159146>
- Krunić, J., Stojanović, N., Đukić, L., Roganović, J., Popović, B., Simić, I., & Stojić, D. (2018). Clinical antibacterial effectiveness and biocompatibility of gaseous ozone after incomplete caries removal. *Clinical Oral Investigations* 2018 23:2, 23(2), 785–792. <https://doi.org/10.1007/S00784-018-2495-X>
- Lewis, M. A. O., & Williams, D. W. (2017). Diagnosis and management of oral candidosis. *British Dental Journal* 2017 223:9, 223(9), 675–681.

<https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.886>

Ley Sifontes, L. I., Yordana Silva Martínez, D. I., Odalys Martín Reyes III, D., Elvia Paz Latorre III, D. I., & Clara Landrián Díaz, D. I. (2008). Eficacia del aceite de girasol ozonizado en el tratamiento de la estomatitis subprótesis grado I y II. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 12(3), 0–0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552008000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Mauro, R. Di, Cantarella, G., Bernardini, R., Rosa, M. Di, Barbagallo, I., Distefano, A., Longhitano, L., Vicario, N., Nicolosi, D., Lazzarino, G., Tibullo, D., Gulino, M. E., Spampinato, M., Avola, R., & Volti, G. L. (2019). The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/IJMS20030634>

Monzillo, V., Lallitto, F., Russo, A., Poggio, C., Scribante, A., Arciola, C. R., Bertuccio, F. R., & Colombo, M. (2020). Ozonized Gel Against Four Candida Species: A Pilot Study and Clinical Perspectives. *Materials (Basel, Switzerland)*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/MA13071731>

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. <https://doi.org/10.3889/OAMJMS.2018.219>

Neves, I. M. dos S. M. (2015). *Abordagem do paciente com estomatite protética*. <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/5261>

Neville, B. W., Damm, D. D., Allen, C. M., & Bouquot, J. E. (2016). Patologia Oral e Maxilofacial. In *Patologia Oral e Maxilofacial* (4° ed). Elsevier.

Sánchez-Bernal, J., Conejero, C., & Conejero, R. (2020). Recurrent Aphthous Stomatitis. *Actas dermo-sifiliograficas*, 111(6), 471–480. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2019.09.004>

Sen, S., & Sen, S. (2020). Ozone therapy a new vista in dentistry: integrated review. *Medical Gas Research*, 10(4), 189. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.304226>

Shavit, E., Klieb, H., & Shear, N. H. (2020). Oral lichen planus: a novel staging and algorithmic approach and all that is essential to know. *F1000Research* 2020 9:206, 9, 206. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18713.1>

Shichiri-Negoro, Y., Tsutsumi-Arai, C., Arai, Y., Satomura, K., Arakawa, S., & Wakabayashi, N. (2021). Ozone ultrafine bubble water inhibits the early formation of Candida albicans biofilms. *PLoS one*, 16(12). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0261180>

Sosa, Y. M., Velázquez, Y. L. T., Zamora, R. M. V., & Tamayo, M. R. (2017). Ozonoterapia en la estomatitis subprótesis, 2016. *MULTIMED*, 21(3), 241–260. <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/540/870>

Sridharan, K., & Sivaramakrishnan, G. (2021). Interventions for oral lichen planus: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Australian dental journal*, 66(3), 295–303. <https://doi.org/10.1111/ADJ.12835>

Suh, Y., Patel, S., Kaitlyn, R., Gandhi, J., Joshi, G., Smith, N., & Khan, S. (2019). Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Medical Gas Research*, 9(3), 163. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.266997>

Tartari, A. P. S., Moreira, F. F., Pereira, M. C. D. S., Carraro, E., Cidral-Filho, F. J., Salgado, A. I., & Kerppers, I. I. (2020). Anti-inflammatory Effect of Ozone Therapy in an Experimental Model of Rheumatoid Arthritis. *Inflammation*, 43(3), 985–993. <https://doi.org/10.1007/S10753-020-01184-2>

Tavares De Souza, M., Dias Da Silva, M., & De Carvalho, R. (2010). *Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it?* 8(1), 102–108.

Telles, D. R., Karki, N., & Marshall, M. W. (2017). Oral Fungal Infections: Diagnosis and Management. *Dental clinics of North America*, 61(2), 319–349. <https://doi.org/10.1016/J.CDEN.2016.12.004>

Veneri, F., Bardellini, E., Amadori, F., Conti, G., & Majorana, A. (2020). Efficacy of ozonized water for the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled study. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 25(5), e675–e682. <https://doi.org/10.4317/MEDORAL.23693>