

# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **A OZONOTERAPIA NA MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por  
**Perrine Maguelone Marie Auzias**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**junho de 2025**



# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

### **A OZONOTERAPIA NA MEDICINA DENTÁRIA**

Trabalho submetido por  
**Perrine Maguelone Marie Auzias**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Júlia Ribeiro Antunes**

**junho de 2025**



"A investigação científica é a estrela que dirige os passos dos caminheiros nas diversas estradas que a Ciência vai abrindo na rosa das sucessivas divisões do saber humano."

Egas Moniz



## **Agradecimentos**

Começo por agradecer ao Instituto Universitário Egas Moniz que me permitiu realizar o meu sonho de entrar no Mestrado integrado de Medicina Dentária.

Agradeço a minha orientadora, a Prof. Doutora Júlia Ribeiro Antunes pela vossa confiança e ajuda do início até ao fim deste projeto de tese.

Papa e maman. O vosso apoio incondicional e o vosso amor empurram-me todos os dias a dar o melhor de mim. São um exemplo para mim, e espero um dia parecer-me convosco. Sem vocês, nada seria igual. Sem vocês, não estaria onde estou. O meu sucesso é também vosso. Obrigada por acreditarem em mim e por serem os pais maravilhosos que são. Amo-vos.

Agathe, minha irmã, que me atura há 25 anos. Obrigada por sempre teres acreditado em mim e por nunca largares a minha mão. Obrigada por me fazeres rir quando eu mais precisava. Nada seria igual sem ti. Mal posso esperar por te reencontrar em Paris. Amo-te.

Mateo, meu irmão. Obrigada por estares sempre ao meu lado. Nada seria igual sem ti. Estou tão grata por crescer e aprender um pouco mais todos os dias contigo.

Avô e avó, obrigada por sempre me terem incentivado a realizar os meus sonhos, independentemente do seu tamanho. São os meus raios de sol, espero deixar-vos tão orgulhosos quanto eu estou de ser vossa neta. Amo-vos.

Aos que já cá não estão, mas que, de longe, velam por mim e me dão uma razão para os tornar orgulhosos a cada dia. Avô e avó, penso em vocês e amo-vos.

Aurore, Coralie, Coline, Clothilde, Clara, Léna, minhas irmãs. Vocês são a prova de que a família também se escolhe, e que, apesar das dificuldades, quando as pessoas estão destinadas a estar juntas, acabam sempre por se reencontrar. Obrigada pelo vosso apoio, pelo vosso amor e pela vossa presença que tornaram estes 5 anos mais fáceis, apesar da distância. Amo-vos.

Alfred, meu parceiro, adorei estar ao teu lado na clínica, aprender e tornar-me melhor a cada dia contigo. Obrigada pelo teu apoio e pela tua ajuda no dia a dia.

Camille, Cassandra, Clémence, Gilia, Juliette, Emma, Julia, Clara, Annaëlle, Edouard. Muito mais do que palavras podem dizer, obrigada a vocês. Ter vivido estes 5 anos ao vosso lado foi um privilégio imenso. Rir, chorar, aprender e crescer convosco foi a experiência mais bonita e marcante da minha vida. Estou tão orgulhosa de vocês, conseguimos, juntos! Amo-vos.

Ao Fred, meu mentor. Obrigada por acreditares em mim e por me teres ensinado tantas coisas. A tua paixão e o teu talento só confirmaram a minha escolha. Obrigada, também a ti, tati Bezou, pelo teu apoio e sorriso constantes no meu dia a dia.

Expresso o meu profundo agradecimento à 2mPharma pelo apoio prestado e disponibilidade ao longo da redação desta tese.



## RESUMO

O ozono tem vindo a ser utilizado com êxito na medicina há mais de um século, em virtude das suas propriedades microbiológicas. Trata-se de um composto químico altamente reativo, formado por três átomos de oxigénio, que atua como um agente oxidante. As células saudáveis do nosso corpo contêm antioxidantes (vitaminas C e E) que as protegem da oxidação provocada pelo ozono. Os agentes patogénicos, como as bactérias, contêm quantidades muito reduzidas de antioxidantes nas suas membranas, o que as torna vulneráveis ao ozono e leva à destruição da sua membrana celular. A capacidade do ozono para produzir radicais livres e provocar a morte de praticamente todos os micro-organismos é a base das suas propriedades bactericidas, viricidas e fungicidas.

A ozonoterapia é uma técnica complementar que utiliza ozono (O<sub>3</sub>), nas suas formas gasosa, aquosa e oleosa, como uma opção terapêutica no tratamento de várias patologias, e apresenta-se como uma nova modalidade de tratamento alternativo na área da odontologia. De facto, a ozonoterapia tem sido utilizada até à data na cicatrização, cáries dentárias, líquen plano oral, gengivite e periodontite, halitose, osteonecrose da mandíbula, dor pós-cirúrgica, placa bacteriana e biofilmes, tratamento de canais radiculares, hipersensibilidade dentinária, disfunções da articulação temporomandibular e branqueamento dentário.

A terapia com ozono é considerada uma opção de tratamento de desinfeção, sendo uma modalidade conservadora, segura e minimamente invasiva. O tratamento é bastante acessível e indolor o que aumenta a tolerância e aceitabilidade dos pacientes. Os efeitos adversos mínimos vão ajudar a minimizar o stress durante o tratamento dentário, permitindo ainda um trabalho mais confortável.

O objetivo deste trabalho é explorar em profundidade o conceito de ozonoterapia, bem como analisar as suas indicações e contra-indicações em Medicina Dentária.

**Palavras-Chave:** Ozonoterapia, aplicações clínicas, contraindicações



## ABSTRACT

The use of ozone in medicine has been successfully practiced for more than a century due to its microbiological properties. Ozone is a highly reactive chemical compound composed of three oxygen atoms, functioning as an oxidizing agent. The healthy cells in our body contain antioxidants (such as vitamins C and E), which protect them from the oxidative effects of ozone. Pathogenic agents, such as bacteria, have very low levels of antioxidants in their membranes, making them vulnerable to ozone and leading to the destruction of their cellular membranes. Ozone's ability to generate free radicals and cause the death of virtually all microorganisms underpins its bactericidal, viricidal, and fungicidal properties.

Ozone therapy is a complementary technique that uses ozone (O<sub>3</sub>) in its gaseous, aqueous, and oily forms as a therapeutic option for the treatment of various pathologies. It has emerged as a novel alternative treatment modality in the field of dentistry. Indeed, ozone therapy has been used to date for wound healing, dental caries, oral lichen planus, gingivitis and periodontitis, halitosis, jaw osteonecrosis, post-surgical pain, bacterial plaque and biofilms, root canal treatments, dentin hypersensitivity, temporomandibular joint dysfunctions, and tooth whitening.

Ozone therapy is considered a disinfection treatment option, being a conservative, safe, and minimally invasive modality. The treatment is highly accessible and painless, which enhances patient tolerance and acceptance. Its minimal adverse effects help reduce stress during dental treatment, allowing for a more comfortable experience.

The objective of this study is to explore in depth the concept of ozone therapy, as well as to analyze its indications and contraindications in dental medicine.

**Key Words:** Ozone therapy, clinical applications, contraindications



## RÉSUMÉ

L'ozone est employé avec succès en médecine depuis plus d'un siècle en raison de ses propriétés microbiologiques. Il s'agit d'un composé chimique hautement réactif, constitué de trois atomes d'oxygène, qui agit comme agent oxydant. Les cellules saines de l'organisme contiennent des antioxydants (vitamines C et E) les protégeant de l'oxydation induite par l'ozone. En revanche, les agents pathogènes, tels que les bactéries, présentent des niveaux très faibles d'antioxydants au sein de leurs membranes, ce qui les rend vulnérables à l'ozone et conduit à la destruction de leur enveloppe cellulaire. La capacité de l'ozone à générer des radicaux libres et à entraîner la lyse de pratiquement tous les micro-organismes sous-tend ses propriétés bactéricides, virucide et fongicide.

L'ozonothérapie constitue une technique complémentaire utilisant l'ozone (O<sub>3</sub>) sous ses formes gazeuse, aqueuse ou huileuse comme option thérapeutique dans le traitement de diverses pathologies, et se présente comme une nouvelle modalité de soin alternatif en odontologie. À ce jour, l'ozonothérapie a été appliquée notamment à la cicatrisation, à la carie dentaire, au lichen plan buccal, à la gingivite et à la parodontite, à l'halitose, à l'ostéonécrose de la mandibule, à la douleur post-chirurgicale, à la plaque bactérienne et aux biofilms, au traitement des canaux radiculaires, à l'hypersensibilité dentinaire, aux dysfonctions de l'articulation temporo-mandibulaire ainsi qu'au blanchiment dentaire.

L'ozonothérapie est considérée comme une modalité de désinfection conservatrice, sûre et peu invasive. Son caractère accessible et indolore améliore la tolérance et l'acceptabilité des patients, tandis que ses effets secondaires minimes contribuent à réduire le stress lors des soins dentaires, offrant ainsi un confort accru au praticien et au patient.

L'objectif de ce travail est d'explorer en profondeur le concept d'ozonothérapie et d'analyser ses indications et contre-indications en médecine dentaire.

**Mots-clés :** Ozonothérapie, applications cliniques, contre-indications.



## INDICE GERAL

<b>1. Introdução</b> .....	<b>17</b>
<b>2. Desenvolvimento</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1. Base e contextualização</b> .....	<b>19</b>
2.1.1. História do ozono.....	19
2.1.2. Propriedades do ozono.....	20
2.1.2.1. Físicas.....	20
2.1.2.2. Químicas.....	22
2.1.3. Efeito do ozono.....	24
2.1.3.1. Antimicrobiano e antifúngico.....	24
2.1.3.2. Anti-inflamatória.....	26
2.1.3.3. Imuno-estimulante.....	28
2.1.3.4. Anti-hipóxico.....	28
2.1.3.5. Analgésico.....	30
2.1.4. Métodos de produção.....	31
2.1.5. Formas de administração do ozono.....	34
2.1.5.1. Aquosa.....	34
2.1.5.2. Oleosa.....	34
2.1.5.3. Gasosa.....	35
<b>2.2. Aplicações clínicas da ozonoterapia</b> .....	<b>37</b>
2.2.1. Ozonoterapia em endodontia.....	37
2.2.2. Ozonoterapia em dentisteria conservadora.....	41
2.2.2.1. Ação preventiva.....	41
2.2.2.2. Ação curativa.....	43
2.2.2.3. Hipersensibilidade dentária.....	46
2.2.2.4. Branqueamento dentário.....	47
2.2.3. Ozonoterapia em periodontologia.....	48
2.2.3.1. Biofilmes.....	49
2.2.3.2. Halitose.....	50
2.2.3.3. Gingivite e periodontite.....	50
2.2.3.4. Peri-implantite.....	53
2.2.4. Ozonoterapia em odontopediatria.....	55
2.2.5. Ozonoterapia em patologia oral.....	57
2.2.6. Ozonoterapia para a osteonecrose dos maxilares.....	58
2.2.7. Ozonoterapia para os distúrbios temporomandibulares.....	61
<b>2.3. Limitações da ozonoterapia</b> .....	<b>63</b>
2.3.1. Toxicidade no corpo humano.....	63
2.3.2. Contra-indicações.....	65
<b>3. Conclusão</b> .....	<b>67</b>
<b>4. Bibliografia</b> .....	<b>69</b>



## Índice de figuras

<b>Figura 1</b> - Reação de formação do ozono (Suh et al., 2019). .....	20
<b>Figura 2</b> - Molécula de ozono (adaptado de Xue et al., 2023). .....	21
<b>Figura 3</b> - Ressonância das estruturas moleculares do ozono (adaptado de Tricarico & Travagli, 2021). .....	21
<b>Figura 4</b> - Modulação do stress oxidativo e resposta antioxidante pelo ozono em células humanas. ....	27
<b>Figura 5</b> - Gerador de ozono, OZONETTE (Geradores de ozono, 2024). ....	32
<b>Figura 6</b> - Gerador de ozono OZONETTE Dent (Geradores de ozono, 2024). ....	32
<b>Figura 7</b> - Efeito da ozonoterapia sobre a polpa (adaptado de Veneri et al., 2024). ....	38
<b>Figura 8</b> - Aplicação de ozono gasoso no canal (Ajeti et al., 2018). ....	40
<b>Figura 9</b> - Efeito da ozonoterapia sobre a remineralização (adaptado de Veneri et al., 2024). ....	42
<b>Figura 10</b> - Irrigação subgingival com água ozonizada (Ameyaroy et al., 2020). ....	52
<b>Figura 11</b> - Tratamento com ozono, (a) vista pré-operatória ; (b) após 2 meses ; (c) após 6 meses (Ameyaroy et al., 2020). ....	52
<b>Figura 12</b> - Imagem radiográfica do defeito ósseo peri-implantar (Isler et al., 2018). .	54
<b>Figura 13</b> - Descontaminação da superfície do implante utilizando terapia de ozono (Isler et al., 2018). ....	54
<b>Figura 14</b> - Preenchimento do defeito aos 12 meses pós-operatório (Isler et al., 2018). ....	54
<b>Figura 15</b> - Osteonecrose dos maxilares antes do tratamento por ozonoterapia (Donati et al., 2021). ....	60
<b>Figura 16</b> - Osteonecrose dos maxilares um ano depois do tratamento por ozonoterapia (Donati et al., 2021). ....	60



## **Lista das tabelas**

<b>Tabela 1</b> - Propriedades do Ozono.....	23
<b>Tabela 2</b> - Aplicações terapêuticas do ozono na área da medicina dentária (adaptado de Sen et al. 2020), .....	36
<b>Tabela 3</b> - Resumo das contraindicações para a ozonoterapia.....	66



## Lista das abreviaturas

Å: Angström

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

ATM: Articulação Temporomandibular

ATP: Trifosfato de adenosina

BRONJ: Osteonecrose dos maxilares relacionada com bifosfonatos (*Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw*)

CAT: Catalase

DAMPs: Padrões moleculares associados a perigos (*Damage-Associated Molecular Patterns*)

DPG- 2,3: Difosfoglicerato-2,3

DTM: Disfunção Temporomandibular

ECC: Cárie precoce da infância (*Early Childhood Caries*)

EDTA: Ácido etilenodiaminotetraacético

E°: Potencial padrão de elétron

EU: União Europeia

G6PD: Glicose-6-fosfato desidrogenase

$\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ : Gramas por mol

$\text{H}_2\text{O}_2$ : Peróxido de hidrogénio

$\text{H}_2\text{S}$ : Sulfureto de hidrogénio

HD: Hipersensibilidade dentária

HO-1: Heme oxigenase-1

-OH: Radical hidroxilo

IFN- $\beta$ : Interferão beta

IFN- $\gamma$ : Interferão gama

IL: Interleucinas

LOP: Produtos da oxidação dos lípidos

LPO: Líquen plano oral

mg/h: Miligrama por hora

mg/L: Miligrama por litro

ml: Mililitros

mm: Milímetros

MRONJ: Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (*Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*)

NLRP3: Receptor da família NOD, domínio de pirina contendo 3 (*NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3*)

NaOCl: Hipoclorito de sódio

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido

nm: Nanómetros

NO: Óxido nítrico

Nrf2: Fator nuclear eritroide 2

O<sub>2</sub><sup>-</sup>: Ânion superóxido

O<sub>3</sub>: Ozono

ONB: Nanobolhas de ozono

PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*)

pO<sub>2</sub>: Pressão parcial de oxigénio

ppm: Partes por milhão

ROS: Espécies reativas de oxigénio

SCAPs: Células estaminais da papila apical (*Stem Cells from Apical Papilla*)

SH: Grupos sulfidrilos

SO<sub>2</sub>: Saturação em oxigénio

SOD: Superóxido dismutase

TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral alfa

UV: Ultravioleta

V: Volt

VAS: Escala visual analógica (*Visual Analog Scale*)

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

$^1\text{O}_2$ : Oxigênio cíngulo



## **1. Introdução**

A ozonoterapia é uma terapia complementar e deve ser realizada em associação com, e não em substituição da medicina alopática. Trata-se de um tratamento utilizado para suplementar outras abordagens terapêuticas e, como tal, é descrito como complementar das intervenções farmacológicas e procedimentos cirúrgicos, não devendo ser considerada uma alternativa substitutiva (Ordem dos Médicos Dentistas, 2024).

Esta técnica inovadora tem vindo a ser progressivamente estudada e tem conquistado novos adeptos e defensores em diversos países, motivados pelas suas múltiplas vantagens, tais como o baixo custo, a facilidade de aplicação e a sua natureza minimamente invasiva (Muneer & Mds, 2019). Sabe-se que o ozono é, por definição, uma substância tóxica — é um dos principais poluentes atmosféricos, cuja inalação pode provocar consequências graves para a saúde. No entanto, ao contrário de muitas outras terapias que induzem a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS), o tratamento com ozono, quando administrado em doses controladas e reduzidas, pode ter efeitos benéficos em vez de prejudiciais (Rangel et al., 2021).

Com efeito, a utilização terapêutica do ozono tem ganho destaque em virtude das suas propriedades biológicas, diretamente relacionadas com a sua capacidade de modular o stress oxidativo no organismo. O ozono promove a inativação de bactérias (Gram-positivas e Gram-negativas), vírus, fungos e protozoários. A sua ação antimicrobiana deve-se à deterioração das membranas celulares e à oxidação das proteínas intracelulares, conduzindo à disfunção dos organelos celulares (Santos et al., 2024; Malik, 2020). Importa sublinhar que este efeito não afeta as células do corpo humano, que demonstram resistência à ação antimicrobiana do ozono devido às suas defesas antioxidantes intrínsecas, razão pela qual o ozono atua seletivamente sobre microrganismos patogénicos (Malik, 2020).

A ozonoterapia apresenta propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antibacterianas, antifúngicas e antivirais. Adicionalmente, atua como bio estimulador, promovendo a oxigenação tecidual e melhorando a vascularização local. Estes benefícios têm demonstrado resultados clínicos positivos em diversas áreas da medicina dentária,

nomeadamente: Disfunção Temporomandibular (DTM); Cirurgia; Lesões de tecidos moles; Periodontologia; Dentisteria; Endodontia; Branqueamento dentário; Ortodontia; Osteonecrose da mandíbula; Desinfecção das linhas de água da cadeira dentária; e, finalmente, em Odontopediatria (Ordem dos Médicos Dentistas, 2024).

A prática da ozonoterapia encontra-se em processo de regulamentação em Portugal desde 2013, estando prevista como terapia médica conforme estabelecido na Portaria n.º 163/2013, de 24 de abril (Ordem dos Médicos Dentistas, 2024).

## 2. Desenvolvimento

### 2.1. Base e contextualização

#### 2.1.1. História do ozono

No século XVIII, o físico holandês Martin Van Marum identificou pela primeira vez o ozono. De facto, observou a emissão de um gás dotado de um odor distintivo e de poderosas propriedades oxidantes, resultantes da passagem de uma faísca pelo ar. Contudo, foi apenas em 1840 que o químico alemão Christian Friedrich Schönbein descreveu a reação química responsável pela formação do ozono a partir do dióxido de oxigênio. Ele denominou este gás de “ozone”, termo derivado do grego “ozein”, que significa “odorante”, e analisou a sua interação com diversos compostos orgânicos (Gallo & Scribante, 2021). Schönbein foi o primeiro a sugerir que, para além de ser um oxidante, o ozono poderia ser utilizado como desinfetante. Esta hipótese foi posteriormente confirmada, no final do século XIX, com a publicação de vários relatórios que demonstraram a oxidação de inúmeros compostos orgânicos, bem como a inativação de contaminantes bacterianos em águas residuais após exposição ao ozono (Mauro et al., 2019).

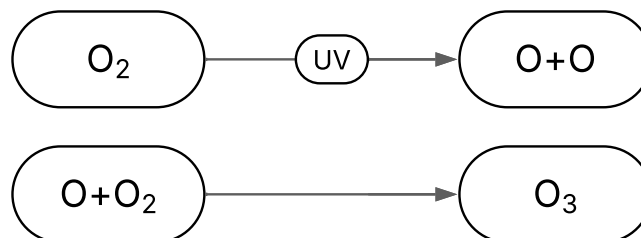
O ozono tem sido utilizado em diversas áreas da saúde, nomeadamente na medicina dentária, tendo a sua primeira aplicação sido a desinfecção de salas de operação em 1856 (Suh et al., 2019). O primeiro gerador portátil de ozono foi patenteado por Nikola Tesla em 1896, nos Estados Unidos, sendo, por fim, o Dr. Fisch (1899-1966) o primeiro médico dentista a utilizar água ozonizada na sua prática diária de medicina dentária (El Meligy et al., 2023; Zylkiewicz et al., 2022). Até à década de 1980, a ozonoterapia era frequentemente utilizada na Alemanha de forma empírica, sem o conhecimento dos mecanismos de ação do ozono. Entre 1990 e os dias de hoje, numerosos estudos elucidaram os mecanismos bioquímicos, imunológicos e moleculares de ação da ozonoterapia não tóxica, em função dos seus métodos de aplicação clínica (Tricarico & Travagli, 2021).

## 2.1.2. Propriedades do ozono

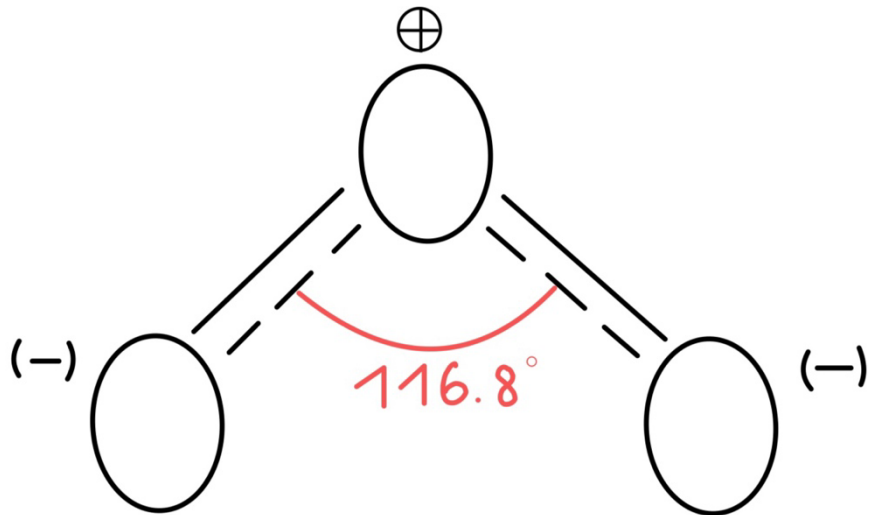
### 2.1.2.1. Físicas

O ozono ( $O_3$ ) é um composto alotrópico do oxigénio que, à temperatura ambiente, apresenta-se como um gás altamente explosivo, tendo como função a absorção da maior parte da energia ultravioleta emitida pelo sol, em comprimentos de onda entre 220 e 290 nm (Pivotto et al., 2020). O ozono é um gás de coloração azulada e odor característico, que se forma nas camadas atmosféricas, nas proximidades de descargas elétricas, relâmpagos ou faíscas. Esse odor intenso permite a sua deteção mesmo a concentrações muito baixas (Vitali & Valdenassi, 2019). Sendo um dos gases predominantes na estratosfera, o ozono é essencial para a estrutura térmica desta camada, bem como para o equilíbrio ecológico terrestre (El Meligy et al., 2023).

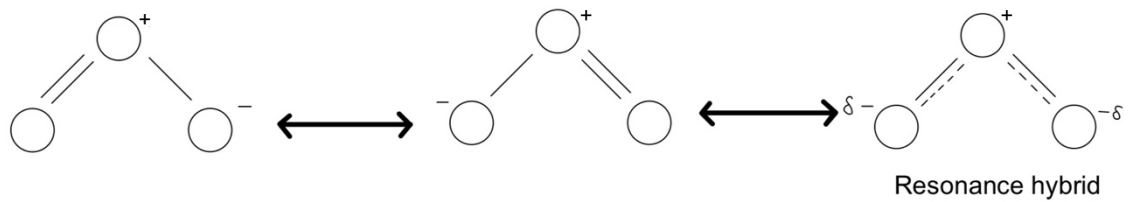
Forma-se através da ação de reações fotoquímicas na atmosfera, também denominadas fotólise. De facto, a molécula de dióxido de oxigénio ( $O_2$ ) decompõe-se em dois átomos de oxigénio após uma descarga elétrica. Os dois átomos livres ligam-se, subsequentemente, a outra molécula de  $O_2$  para formar  $O_3$ . Os três átomos de oxigénio no ozono estão dispostos formando um ângulo obtuso; o ângulo entre os dois átomos de oxigénio ligados ao átomo central é de aproximadamente  $116,8^\circ$ , com uma distância de ligação de  $1,278 \text{ \AA}$  (Frota & Ferreira, 2020; Xue et al., 2023). Em condições normais, a molécula de ozono é bastante instável e pode ser representada por três fórmulas intercambiáveis. Trata-se de uma molécula polar, com um momento dipolar de  $0,5337 \text{ D}$  (Tricarico & Travagli, 2021).



**Figura 1** - Reação de formação do ozono (Suh et al., 2019).



**Figura 2** - Molécula de ozono (adaptado de Xue et al., 2023).



**Figura 3** - Ressonância das estruturas moleculares do ozono (adaptado de Tricarico & Travagli, 2021).

O ozono desempenha um papel defensivo no equilíbrio ecológico da Terra, formando-se naturalmente na atmosfera e envolvendo o planeta a uma altitude compreendida entre 50 000 e 100 000 pés (Deepa & Gupta, 2016). Presente na estratosfera em concentrações que variam de 1 a 10 ppm, é essencial para filtrar os raios ultravioleta (UV) emitidos pelo sol (Frota & Ferreira, 2020). Embora seja indispensável, o ozono é considerado tóxico para os pulmões quando se encontra nas camadas inferiores da atmosfera, pois resulta de reações que envolvem a luz solar, os gases de escape automóvel e o oxigénio (Frota & Ferreira, 2020).

O ozono utilizado no domínio médico consiste numa combinação de 95 a 99,5 % de oxigénio puro e de 5 a 0,05 % de ozono puro exclusivamente. Possui um peso molecular de  $47,98 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , uma meia-vida na forma gasosa de 40 minutos a  $20^\circ\text{C}$  e uma solubilidade em água aproximadamente dez vezes superior à do oxigénio (Durgapal & Shetty, 2022). O seu curto tempo de meia-vida induz, assim, a sua rápida desintegração, retornando à sua forma original, o oxigénio (Vitali & Valdenassi, 2019).

#### 2.1.2.2. Químicas

O ozono é um gás altamente instável que se decompõe rapidamente em oxigénio. A sua taxa de decomposição depende de diversos fatores, nomeadamente da humidade do ar, da temperatura, da presença de substâncias catalisadoras (como o hidrogénio, o cobre ou o ferro) e do contacto com uma superfície sólida (Timon, 2018).

O ozono é um potente agente oxidante, uma vez que possui um potencial eletroquímico máximo no estado gasoso de  $E^\circ = +2,07 \text{ V}$ . Devido a essa elevada carga elétrica, é capaz de desencadear reações violentas com numerosos compostos minerais ou orgânicos. Reage com compostos orgânicos insaturados, originando compostos instáveis, as ozonídes, que podem ser fontes de explosões. O ozono não exerce ação sobre os metais comuns, exceto na presença de humidade, onde oxida todos os metais, com exceção do ouro e da platina. O simples contacto de uma mistura gasosa de oxigénio e ozono com um fluido biológico – como a saliva, o sangue, o exsudado ou o transsudado – promove reações com os compostos orgânicos (INRS, 2024; Tricarico & Travagli, 2021).

A sua forte ação oxidativa pode parecer paradoxal para a sua utilização terapêutica, mas a sua eficácia é explicada pelo princípio da «hormesis». Este princípio baseia-se na ideia de que «o veneno e o remédio estão na dose», sendo que o ligeiro stress oxidativo provocado pelo ozono em baixas concentrações desencadeia uma cascata metabólica, também denominada «eustress», que acarreta efeitos vantajosos para o organismo, como a ativação dos mecanismos antioxidantes (Gallo & Scribante, 2021).

A ação farmacológica do ozono deve-se ao facto de ser uma molécula de oxigénio triatómico que reage com compostos orgânicos contendo ligações duplas. Esta reação reveste-se de grande importância, pois o ozono provoca a ruptura das ligações duplas numa reação denominada ozólise. Em meio aquoso, como o sangue, as ozoníde transformam-se em hiperóxidos estáveis, capazes de libertar oxigénio. Esta característica físico-química é típica dos processos degenerativos, bem como das condições isquémicas (Di Mauro et al., 2019).

As características gerais do ozono estão listadas na Tabela.

**Tabela 1** - Propriedades do Ozono.

<b>Característica</b>	<b>Valor</b>
Formula molecular	O <sub>3</sub>
Peso molecular	47,98 g·mol <sup>-1</sup>
Ângulo entre os átomos	116,8°
Distância de ligação	1,278 Å
Momento dipolar	0,5337 D
Tempo de meia vida na forma gasosa	40 minutos a 20 °C
Potencial eletroquímico	E° = +2,07 V

### 2.1.3. Efeito do ozono

#### 2.1.3.1. Antimicrobiano e antifúngico

A cavidade oral possui um dos mais vastos e complexos microbiomas do corpo humano. Cerca de 500 espécies são encontradas, entre as quais se incluem bactérias, fungos e vírus, sendo a maioria atribuída ao periodonto, e o restante localizado na região do microambiente composto pelas superfícies dentárias, pela língua e pela mucosa lisa (Santos et al., 2024).

O ozono, sob diferentes formas, foi estudado contra um amplo leque de microrganismos, incluindo bactérias patogénicas (por exemplo, *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Listeria monocytogenes*), fungos (*Alternaria*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus parasiticus*), vírus, protozoários e esporos fúngicos (Xue et al., 2023).

O O<sub>3</sub> é um desinfetante oxidante bioativo que se decompõe em O<sub>2</sub> e O. Trata-se de uma molécula altamente reativa, capaz de provocar a degradação das paredes celulares bacterianas e de alterar a função das proteínas e dos carboidratos. A sua eficácia no tratamento de microrganismos está associada a múltiplos fatores, nomeadamente à concentração de ozono, à temperatura e à humidade do ambiente, bem como ao tempo de exposição (Rangel et al., 2021).

O efeito antimicrobiano do ozono sobre as bactérias deve-se, primordialmente, ao seu forte poder oxidante (Anthony et al., 2023; Veneri et al., 2024; Xue et al., 2023). Diversos mecanismos atuam para alcançar esse efeito.

Num primeiro momento, verifica-se uma oxidação da membrana celular. De facto, o ozono reage com os lípidios insaturados, principais componentes da membrana citoplasmática bacteriana (Borges et al., 2021). Interage, mais precisamente, com as ligações duplas carbono – também designadas ligações olefínicas – dos ácidos gordos polinsaturados presentes na bicamada lipídica da membrana (Borges et al., 2021; Xue et al., 2023). Esta reação oxidativa provoca a degradação dos lípidios, decompondo-os

(ozólise) em diversos derivados, como hidroperóxidos, lipoperóxidos e produtos de oxidação dos lipídios de baixo peso molecular, também conhecidos como «LOP» (Borges et al., 2021).

O ozono liberta hidroxi-hiperóxidos ao clivar ligações glicosídicas e peptidoglicanos de bactérias Gram negativas e Gram positivas, bem como ao atacar os átomos de nitrogénio e os grupos R da molécula de peptidoglicano. Este processo provoca a desorganização e destruição da parede celular e aumenta a permeabilidade da célula ao ozono, reforçando os seus efeitos bacteriostáticos e bactericidas (Anthony et al., 2023; Borges et al., 2021).

Numa segunda fase, o ozono oxida os grupos sulfidrilos (-SH) e os aminoácidos de inúmeras proteínas e enzimas bacterianas, sobretudo aquelas implicadas no metabolismo energético e na replicação do ADN (Anthony et al., 2023; Xue et al., 2023). Esta oxidação conduz à inativação dessas enzimas essenciais, perturbando funções celulares vitais (Anthony et al., 2023; Veneri et al., 2024). Adicionalmente, as glicoproteínas e os glicolípidos da membrana, que desempenham várias funções, mostram-se igualmente suscetíveis à oxidação pelo O<sub>3</sub>, resultando na perda da sua atividade enzimática (Borges et al., 2021; Veneri et al., 2024).

Com o aumento da permeabilidade ao ozono, este penetra no interior da célula e oxida o seu ADN (Anthony et al., 2023; Veneri et al., 2024; Xue et al., 2023). São, de facto, os produtos da ozólise que, ao atingir o núcleo celular, degradam os ácidos nucleicos e libertam íons fosfato (Veneri et al., 2024). As diversas reações do O<sub>3</sub> com os componentes celulares originam espécies reativas de oxigénio (ROS), tais como radicais livres, oxigénio singuleto e peróxido de hidrogénio (Borges et al., 2021; Xue et al., 2023). As ROS incluem o anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), o peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), o radical hidroxilo (-OH) e o oxigénio singuleto (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>). Estas espécies induzem stress oxidativo e danificam várias macromoléculas, nomeadamente ADN, ARN, proteínas e lípidos, comprometendo assim a viabilidade celular (Borisov et al., 2021; Rangel et al., 2021).

A ação antimicrobiana da ozonoterapia deve-se à deterioração das membranas celulares e à oxidação das proteínas intracelulares, o que resulta na perda de função dos organelos. Este efeito não interfere com as células do organismo humano, uma vez que atua de forma seletiva sobre as células microbianas (Santos et al., 2024). O ozono exerce o seu poder antimicrobiano sobre numerosos microrganismos, quer sejam aeróbicos ou anaeróbicos. Entre eles encontram-se *Campylobacter*, *Clostridium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* (Borges et al., 2021).

Diversos estudos foram realizados para avaliar os efeitos do ozono sobre determinadas bactérias. Segundo os estudos in vitro de Wollheim et al. (2020), doses  $\geq 30 \mu\text{g/mL}$  de  $\text{O}_3/\text{O}_2$  aplicadas durante 10 minutos inibem completamente o crescimento das bactérias *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Para a levedura *Candida albicans*, uma concentração de  $\text{O}_3/\text{O}_2$  de  $60 \mu\text{g/mL}$  durante 10 minutos é suficiente para bloquear o seu crescimento após incubação.

Por outro lado, o estudo conduzido por Santos et al. (2024) sobre os microrganismos *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus casei* e *Actinomyces naeslundii* – conhecidos pelo seu papel no desenvolvimento das cáries – demonstrou que os resultados após três sessões de ozono são heterogêneos. No entanto, comparativamente ao número inicial de bactérias, verificou-se uma redução para todas as bactérias testadas e para todos os métodos de aplicação do ozono.

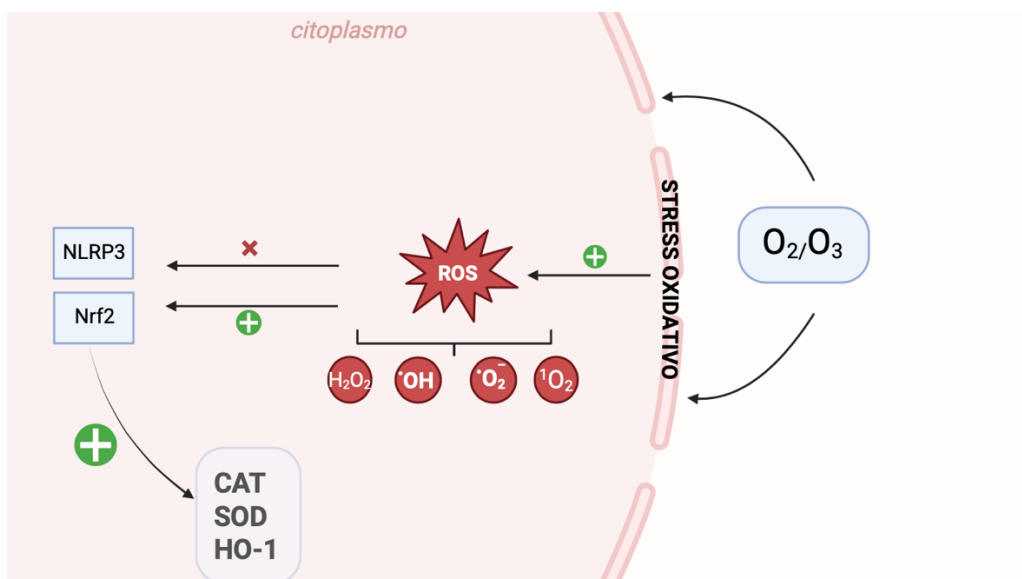
#### 2.1.3.2. Anti-inflamatória

O ligeiro stress oxidativo induzido pelo ozono na gama terapêutica de 30–45  $\mu\text{g/mL}$  (a dose “fisiológica” de ozono) suscita a produção de doses controladas e reduzidas de ROS, que atuam principalmente como moléculas sinalizadoras, estimulando. Estas ROS desencadeiam a ativação do factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), uma proteína antioxidante amplamente reconhecida como regulador central de numerosas respostas

citoprotetoras e responsável pela modulação da atividade das enzimas antioxidantes (Cernei et al., 2023; Gallo & Scribante, 2021).

O Nrf2 e o NLRP3 constituem as principais vias de sinalização através das quais o ozono exerce os seus efeitos. A ativação do Nrf2 tem como finalidade regular a defesa celular e manter a homeostase das células (Cernei et al., 2023). O NLRP3 é um sensor intracelular que integra o complexo do inflamassoma e encontra-se expresso no citosol de células como os monócitos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. Este sensor é capaz de reconhecer diversos sinais em resposta a um ataque microbiano, conhecidos como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), que induzem danos teciduais, bem como padrões moleculares associados a perigos (DAMPs) (Cenci et al., 2022).

Ao ativar o Nrf2 e inibir o NLRP3, verifica-se a síntese de proteínas associadas ao stress oxidativo, nomeadamente a heme-oxigenase-1 (HO-1), a catalase (CAT) e a superóxido dismutase (SOD). A função primordial do Nrf2 é, assim, responder ao stress oxidativo através da ativação de genes antioxidantes, constituindo um regulador chave da resposta antioxidante do organismo (Borges et al., 2021; Cenci et al., 2022; Cernei et al., 2023).



**Figura 4** - Modulação do stress oxidativo e resposta antioxidante pelo ozono em células humanas.

#### 2.1.3.3. Immuno-estimulante

O ozono estimula o sistema imunitário celular e humoral, promovendo, conseqüentemente, a proliferação das células imunocompetentes e a síntese de imunoglobulinas. A sensibilidade dos microrganismos à fagocitose é aumentada pela activação dos macrófagos, o que leva à produção de citocinas, tais como interleucinas, prostaglandinas e leucotrienos. Estas células contribuem para a redução da inflamação e para a cicatrização das feridas (Gulafsha, 2019).

Actua através dos monócitos e dos linfócitos, promovendo um aumento na produção de interferón (IFN- $\gamma$ , IFN- $\beta$ ) e de certas citocinas, como as interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6) e o TNF- $\alpha$ , o que desencadeia uma cascata de reações imunológicas. O ozono activa indirectamente o sistema imunitário inato (não específico), melhorando a fagocitose e favorecendo a síntese de citocinas e interleucinas. Adicionalmente, desencadeia as componentes da imunidade celular e humoral. Assim, o ozono induz uma activação moderada do sistema imunitário, estimulando os neutrófilos e iniciando a síntese de determinadas citocinas, o que provoca uma cascata de respostas imunológicas (Cernei et al., 2023).

#### 2.1.3.4. Anti-hipóxico

O ozono possui um efeito anti-hipóxico, na medida em que modifica o metabolismo celular ao aumentar a pressão parcial de oxigénio nos tecidos, melhorando assim o transporte de oxigénio no sangue. Favorece também a oxigenação e diminui os processos inflamatórios locais, contribuindo para a melhoria do metabolismo dos tecidos inflamados. Ademais, induz a secreção de vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO), que são responsáveis pela dilatação das arteríolas e vênulas (Malik et al., 2020). Actua como um catalisador no fluxo transmembrana de oxigénio, e o aumento dos níveis de oxigénio celular melhora a eficiência da cadeia respiratória mitocondrial (Cernei et al., 2023).

O ozono atua tanto na circulação sanguínea como nas propriedades das suas células (Smith et al., 2017). Proporciona diversas alterações nas propriedades reológicas do sangue, nomeadamente ao inverter a agregação dos eritrócitos, aumentar a elasticidade e a flexibilidade dos glóbulos vermelhos – o que favorece o transporte e a entrega de oxigénio aos tecidos – e ao acelerar a glicólise, resultando numa produção acrescida de trifosfato de adenosina (ATP), Nicotinamida Adenina Dinucleótido (NADH) e 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Quando o 2,3-DPG entra em contacto com o sítio alostérico da hemoglobina, ocorre uma diminuição da afinidade desta pelo oxigénio, promovendo a sua liberação para os tecidos isquémicos, devido ao efeito Bohr (Smith et al., 2017; Borges et al., 2021; Cernei et al., 2023).

Adicionalmente, o ozono favorece a liberação de substâncias como o ATP, o óxido nítrico e as prostaglandinas, que podem aumentar o aporte de oxigénio aos tecidos através da redução da resistência vascular periférica (Cernei et al., 2023). O uso terapêutico do ozono pode igualmente potenciar a produção de NO. Embora o NO apresente uma meia-vida muito curta quando associado a proteínas, consegue exercer efeitos vasodilatadores em zonas vasculares isquémicas. Supõe-se que o ozono tem a capacidade de ativar os genes associados à expressão da NO sintase, favorecendo assim a formação de NO (Borges et al., 2021; Smith et al., 2017).

É sabido que a ozonoterapia tem o efeito de estimular a produção de enzimas antioxidantes no sistema, enquanto atenua a formação excessiva de ROS, reduzindo assim o stress oxidativo crónico (Cernei et al., 2023). Diversos estudos demonstraram que o aumento das enzimas antioxidantes induzido pelo ozono pode promover uma maior diferenciação dos eritroblastos, levando a um aumento progressivo dos eritrócitos, preparando-os para a resiliência face ao stress oxidativo – um processo conhecido como “pré-condicionamento oxidativo” (Smith et al., 2017).

Um estudo conduzido em 2020 por Zinchuka et al. (2020), intitulado “Efeitos de diferentes dosagens de ozono no transporte de oxigénio no sangue durante experiências *in vitro*”, demonstrou que a incubação do sangue com uma solução salina ozonizada, em concentrações que variam de 2 a 10 mg/L, induz modificações favoráveis ao transporte de oxigénio. De facto, observa-se um aumento da pressão parcial de oxigénio ( $pO_2$ ) e da saturação em oxigénio ( $SO_2$ ), uma diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigénio, bem como uma elevação dos níveis de NO e  $H_2S$ . Estes resultados corroboram a hipótese de que o ozono exerce um efeito antihipóxico através de mecanismos complexos, envolvendo alterações bioquímicas do sangue e uma melhoria da microcirculação.

#### 2.1.3.5. Analgésico

A ozonoterapia tem vindo a ganhar popularidade na área da dentária devido às suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e analgésicas (D’Amario et al., 2024; Pereira & Vasconcelos, 2020). Demonstrou eficácia no tratamento dos distúrbios temporomandibulares, da mucosite oral e de diversas afeções dentárias em adultos e crianças (Zylkiewicz et al., 2022; Pereira & Vasconcelos, 2020). A ação analgésica do ozono é atribuída aos seus processos anti-inflamatórios, à inibição da apoptose e da autofagia e à modulação dos recetores da dor (Malatesta et al., 2024).

Malatesta et al. (2024) explicam que a ação analgésica do ozono está associada a vários mecanismos. Entre estes, destacam-se os processos anti-inflamatórios, a inibição da apoptose e da autofagia e a modulação dos recetores da dor. São numerosos os mecanismos celulares envolvidos nas propriedades analgésicas do  $O_3$  em doses baixas. Observa-se uma diminuição da expressão do fator nuclear kappa B, uma modulação das citocinas inflamatórias e dos genes relacionados com a inflamação, o que conduz, por conseguinte, a uma redução do estado inflamatório. Verifica-se, ainda, uma diminuição da apoptose, da autofagia e da expressão dos recetores da dor, bem como uma modulação dos genes implicados na regulação da dor neuropática.

Zylkiewicz et al. (2022) relatam que vários estudos demonstraram a eficácia da ozonoterapia na redução da dor em pacientes submetidos a tratamentos cirúrgicos ou periodontais. Entre os exemplos citados, um caso clínico descreveu uma diminuição notável da dor num paciente com lesão ulcerosa do palato após tratamento com ozono. Adicionalmente, um estudo envolvendo pacientes com estomatite aftosa recorrente evidenciou uma redução mais rápida do tamanho das lesões e do nível de dor no grupo tratado com ozono. Por fim, outro caso clínico reportou uma cicatrização acelerada das lesões ulcerosas traumáticas associadas a uma prótese, acompanhada de uma redução da dor após várias aplicações de ozono.

Em conclusão, a ação analgésica do ozono fundamenta-se em diversos mecanismos, designadamente na diminuição da produção de mediadores inflamatórios; na inativação dos mediadores metabólicos da dor; na melhoria da microcirculação local, que favorece a distribuição de oxigénio e a eliminação de toxinas; e na resolução dos distúrbios fisiológicos que estão na origem da dor (Cernei et al., 2023).

#### 2.1.4. Métodos de produção

Em Portugal a autoridade competente que regula o O<sub>2</sub> e o O<sub>3</sub> para uso medicinal é o Infarmed. De acordo com a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, os quadros legislativos só poderão ser colocados no mercado ou entrar em serviço os dispositivos que respeitem os requisitos previstos na legislação aplicável, quando devidamente fornecidos e corretamente instalados, mantidos e utilizados de acordo com a finalidade prevista. No caso dos geradores, o fabricante deve submeter o dispositivo médico a um processo de avaliação da conformidade antes de o colocar no mercado, com vista à aposição da marcação Conformidade Europeia. Deve também elaborar a declaração UE de conformidade e notificar/registar os dispositivos médicos através do sistema eletrónico de registo – EUDAMED. Compete à autoridade competente adotar todas as medidas necessárias para garantir que os dispositivos médicos comercializados no seu mercado cumpram os requisitos de qualidade, segurança e desempenho, assegurando assim elevados níveis de segurança e proteção da saúde pública (Infarmed, 2016).

Existem atualmente alguns geradores, certificados e comercializados em Portugal, contam-se entre eles o OZONETTE e OZONETTE Dent pela 2mPharma bem como o Sistema Med O<sub>3</sub>, com a marca comercial Solution OZONE (Geradores de ozono, 2024; Solution Ozone, 2018).



**Figura 5** - Gerador de ozono, OZONETTE (Geradores de ozono, 2024).



**Figura 6** - Gerador de ozono OZONETTE Dent (Geradores de ozono, 2024).

A título de exemplo, para a aquisição de um gerador OZONETTE Dent, são necessários 4.450,00€ para a máquina, sendo de prever custos adicionais (injeção, tubo de ligação, kit de catalisador, entre outros).

Existem 3 sistemas de geração de ozono: o sistema ultravioleta, o plasma frio e descarga corona (Sen & Sen, 2020).

No sistema ultravioleta, emite-se luz ultravioleta a 185 nm, a qual produz ozono ao perturbar a molécula de oxigénio e dividi-la em dois átomos de oxigénio. Uma molécula de oxigénio absorve a energia luminosa no seu estado fundamental quando é exposta à luz ultravioleta, e subseqüentemente dissocia-se. Estes dois átomos de oxigénio ligam-se então a outra molécula de oxigénio; a fixação deste terceiro átomo de oxigénio é que resulta na formação de ozono (Sen & Sen, 2020).

No sistema de plasma frio, o gás é ionizado a cerca de 20 °C. A ionização do oxigênio gasoso ocorre entre dois elétrodos separados por uma barreira dielétrica. Forma-se um campo eletrostático quando a tensão salta entre as hastes do ânodo e do cátodo, o que provoca a divisão da molécula de oxigênio num único átomo que se recombina com outras moléculas de oxigênio para formar o ozono (Sen & Sen, 2020).

Por fim, existe o sistema de descarga corona. O ozono terapêutico é uma mistura de O<sub>2</sub> e O<sub>3</sub>. Pode ser produzido em geradores de ozono passando oxigénio puro através de um gradiente de alta tensão (R. S. E. Silva et al., 2023). Este processo dissocia as moléculas de oxigênio do ar através da aplicação de uma descarga elétrica de 5 a 13 megavolts. Como consequência dessa descarga, formam-se dois radicais de mono-oxigênio, que se combinam com outras moléculas de O<sub>2</sub> para criar o O<sub>3</sub>. O produto final consiste numa mistura gasosa contendo 95 % de oxigênio e 5 % de ozono. Este modelo é de fácil manipulação e permite o controlo da taxa de produção de ozono (Suh et al., 2019).

### 2.1.5. Formas de administração do ozono

Em medicina dentária, o ozono é utilizado em três formas: a água ozonizada, o ozono misturado com óleo – principalmente óleo de oliva – e o ozono gasoso. O óleo e a água contendo ozono têm a capacidade de capturar e, subsequentemente, libertar oxigênio, constituindo assim o sistema de administração ideal. As soluções à base de óleo de oliva, mais viscosas, são utilizadas para aumentar a durabilidade do medicamento (Sen & Sen, 2020).

#### 2.1.5.1. Aquosa

É sob esta forma que o ozono apresenta a melhor biocompatibilidade e a menor toxicidade quando comparado a outros agentes anti-infecciosos, como a clorexidina ou o hipoclorito de sódio. O seu uso é local ou loco-regional (Timon, 2018).

A água ozonizada é utilizada em bochechos ou como bebida para eliminar bactérias, vírus e fungos em casos de halitose ou doença periodontal, constituindo uma alternativa mais segura (Suh et al., 2019). A água ozonizada é uma das melhores soluções de irrigação para o sulco gengival e as bolsas periodontais, bem como para a eliminação dos detritos infetados no canal radicular do dente (Sen & Sen, 2020). O princípio é injetar ozono na água utilizando um gerador de ozono fornecido para o efeito. Isto é feito de forma simples e em poucos minutos. O gerador está equipado com um tubo com uma pedra porosa na sua extremidade para dissolver o ozono na água (o3therapie.com).

#### 2.1.5.2. Oleosa

O óleo ozonizado é eficaz contra numerosas bactérias. Encontram-se, sobretudo, as micobactérias, os *Enterococos*, os *Streptococos*, os *Estafilococos*, *Escherichia coli* e as *pseudomonas*. Pode ser aplicado na pele e nas mucosas, mas também se apresenta na forma de cápsulas, sendo esta a forma na qual conserva melhor as suas propriedades

(Timon, 2018). O óleo ozonizado é mais prático e permite uma melhor permeabilidade (Suh et al., 2019).

### 2.1.5.3. Gasosa

As misturas gasosas utilizadas nos tratamentos com ozono são compostas por 99,95 % a 95 % de O<sub>2</sub> e por 5 % a 0,05 % de O<sub>3</sub>. Esta é a forma mais empregue na medicina dentária. A utilização realiza-se ou num sistema denominado “aberto” ou “fechado”. Um sistema aberto pode ter efeitos prejudiciais ao sistema respiratório em caso de inalação, razão pela qual o sistema de sucção selado é geralmente utilizado (Suh et al., 2019; Timon, 2018).

De acordo com Sen et al. (2020), o ozono na forma gasosa tem a capacidade de penetrar em profundidade e de atingir a superfície da dentina cariada, os túbulos dentinários e mesmo os canais radiculares acessórios, onde a aplicação local de antibióticos ou desinfetantes não é viável. Secundo o autor, o ozono possui várias indicações de uso em medicina dentária podemos agrupar os principais usos do ozônio na seguinte tabela.

**Tabela 2** - Aplicações terapêuticas do ozono na área da medicina dentária (adaptado de Sen et al. 2020),

	Indicações
1	Uso de água ozonizada pelos pacientes como colutório oral pré-tratamento para desinfetante
2	O gás ozono é utilizado antes da colocação de selantes
3	Aplicação de gás ozono e água na cárie radicular
4	O gás ozonizado pode ser aplicado durante e após as preparações da cavidade
5	Reduzir a dor pós-operatória e a inflamação e melhorar a cicatrização
6	A água ou óleo de ozônio atua como dessensibilizante oxidando o material orgânico nos túbulos dentinários
7	A água ozonizada atua como solução irrigante para bolsas gengivais e periodontais profundas
8	Ozono gasoso em lesões cariosas, região interproximal e restauração dentária
9	Solução de ozono ajuda a recuperar lesões iniciais de cárie
10	Irrigar os canais radiculares primários e acessórios para remover detritos
11	A água e o gás ozonizados são injetados por via intraarticular na articulação tempromandibular
12	Aplicar óleo ozonizado e água ozonizada enxaguar ajuda a tratar lesões orais, como úlcera aftosa, queilite, candidíase
13	Estomatite induzida por prótese dentária - aplicação de azeite ozonizado sobre a área de rolamento da prótese
14	O ozono ajuda no verdinho dos dentes quando utilizado em adjuvante com peróxido de hidrogénio

## 2.2 Aplicações clínicas da ozonoterapia

Como vimos anteriormente, o ozono apresenta propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, anti-hipóxicas e antioxidantes (Gallo & Scribante, 2021). Devido às suas múltiplas ações e à ausência de toxicidade, o ozono tornou-se numa nova ferramenta não invasiva presente em diversos domínios da medicina dentária enquanto modalidade terapêutica (Alpana et al., 2021; Gallo & Scribante, 2021).

Em contraste com a clorexidina, associada a efeitos secundários relevantes, nomeadamente coloração dental, alteração do paladar e potencial citotoxicidade, o ozono revela-se como uma alternativa viável graças às suas propriedades únicas. A integração da terapia com ozono nos protocolos clínicos standard representa um avanço significativo na prática dentária. A sua aplicação pode ser ajustada a diferentes situações clínicas, nomeadamente em endodontia, em terapia periodontal e na cicatrização de feridas após intervenções cirúrgicas. O ozono pode ser administrado de diversas formas, permitindo otimizar a sua utilização consoante as necessidades específicas de cada contexto clínico (Rezaeianjam et al., 2025).

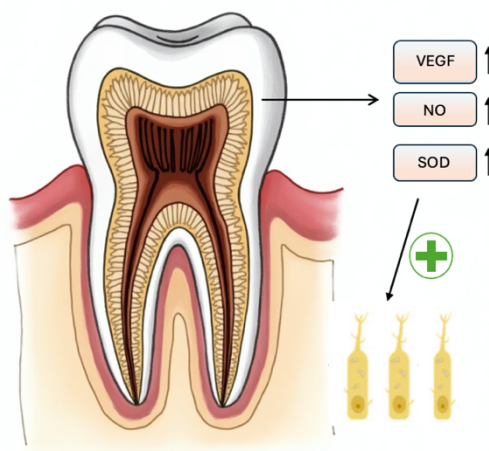
### 2.2.1 Ozonoterapia em endodontia

As infeções do canal radicular são consideradas um dos distúrbios dentários mais comuns (Abulhamayel et al., 2020). A remoção mecânica da dentina infectada favorece a penetração dos irrigantes ao longo dos canais, melhorando assim o processo de descontaminação (Barbosa et al., 2023). Os microrganismos predominantes neste tipo de infeções são bactérias anaeróbias, como *Fusobacterium*, *Treponema*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Porphyromonas* e *Prevotella*, cuja eliminação completa é necessária para obter uma cura total (Abulhamayel et al., 2020).

O hipoclorito de sódio (NaOCl) é o irrigante canalicular mais utilizado, apresentando atividade antimicrobiana eficaz contra uma variedade de microrganismos e promovendo uma redução significativa dos níveis de endotoxinas. No entanto, estudos recentes demonstraram que a erradicação total das bactérias não é alcançável apenas com os protocolos de desinfecção atualmente em vigor (De Souza Rodrigues & Santos, 2024; Barbosa et al., 2023; Silva et al., 2019). Além disso, o hipoclorito de sódio apresenta toxicidade conhecida para células estaminais da papila apical (SCAPs) e para células pulpares residuais, essenciais à regeneração da polpa dentária (Küçük et al., 2021). Por este motivo, têm sido investigados novos desinfetantes alternativos ou complementares ao NaOCl, e a ozonoterapia emerge como uma abordagem promissora (Abulhamayel et al., 2020).

A utilização potencial do ozono nas formas gasosa, aquosa ou oleosa no tratamento endodôntico tem sido repetidamente referida na literatura (Alpana et al., 2021). Para otimizar a eficácia do ozono em endodontia, é recomendável administrá-lo pouco depois da preparação química e mecânica do canal radicular (Da Silva et al., 2022).

A oxidação gerada pelo ozono durante a sua aplicação promove a homeostasia, a vascularização e a regeneração da polpa dentária. Estes efeitos associam-se a uma expressão aumentada de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), de óxido nítrico e de superóxido dismutase, estimulando a odontodiferenciação das células pulpares, a proliferação de odontoblastos e a formação de matriz mineralizada (Veneri et al., 2024).



**Figura 7** - Efeito da ozonoterapia sobre a polpa (adaptado de Veneri et al., 2024).

Segundo Da Silva et al. (2022), o ozono oleoso “pode ser utilizado antes da preparação final e obturação do canal radicular, para lubrificar e desinfetar o canal, ou ainda como medicamento intracanal”. A concentração de aplicação varia entre 5 % e 10 %. A solução oleosa ozonizada atua como potente antisséptico, libertando gradualmente o gás e exercendo forte efeito bactericida.

A água ozonizada pode ser utilizada como solução de irrigação intracanal, facilitando a remoção de detritos e, nos casos de necrose pulpar, favorecendo a regeneração tecidual. Estudos indicam que, quando combinada com sonificação, a água ozonizada atinge eficácia antimicrobiana comparável a 2,5 % de NaOCl, sendo menos citotóxica do que o ozono gasoso (Alpana et al., 2021; Da Silva et al., 2022).

Por fim, o ozono gasoso apresenta elevada capacidade de penetração em canais acessórios e túbulos dentinários, alcançando microrganismos em regiões de difícil acesso. Consegue reduzir cargas tóxicas e contribui para a regeneração do osso alveolar adjacente. A administração a um caudal de 0,5–1 L/min, com volume total de 5 g/mL durante 2–3 min, demonstrou resultados promissores contra patógenos do canal radicular (Alpana et al., 2021).

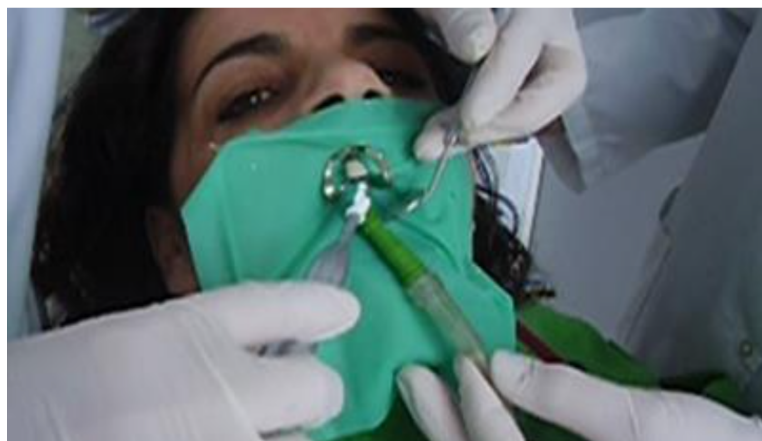
A ativação ultrassônica ou sônica do ozono pode diminuir significativamente a dor pós-operatória, em comparação com protocolos sem ozonoterapia (Araujo et al., 2024). Contudo, em alguns casos, o ozono isolado mostra-se menos eficaz do que o NaOCl na redução da carga microbiana. Para além de atuar como agente oxidante na desinfecção, o ozono pode ativar processos biológicos que favorecem a regeneração tecidual, nomeadamente pela estimulação de células imunitárias como os macrófagos, melhorando assim a resposta do organismo à infeção (Barbosa et al., 2023).

Quando o ozono oleoso é associado ao óxido de zinco como material de obturação após pulpectomia em crianças, observa-se um aumento da eficácia clínica e radiográfica. Os resultados revelam melhoria significativa, com maior densidade radiográfica na região da furca e diminuição do espaço do ligamento periodontal, em comparação com materiais convencionais (Araujo et al., 2024).

No estudo *in vivo* de Ajeti et al. (2018), a aplicação de ozono combinada com 2,5 % de NaOCl durante 6 segundos resultou numa redução significativa do número de colónias bacterianas. Esta associação revelou-se mais eficaz do que a combinação de ozono com clorexidina ou com 0,9 % de NaOCl, e demonstrou que o efeito antibacteriano do ozono depende do tempo de exposição, sendo o intervalo ideal entre 6 e 12 segundos, após o qual não se observa benefício adicional.

O trabalho de Sinha et al. (2021) comprovou que a ativação ultrassónica passiva e a ativação sónica do ozono promovem redução progressiva e significativa da dor pós-operatória, com escores VAS (visual analog scale) próximos de zero ao cabo de 7 dias. Estes resultados sugerem que a ativação melhora a penetração do gás, intensificando a sua ação antimicrobiana e contribuindo para o alívio da dor.

Finalmente, o estudo de Küçük et al. (2021) avaliou a citotoxicidade de diferentes doses de água ozonizada em células pulpares primárias e verificou que, a 2 mg/L, a água ozonizada não é tóxica e induz proliferação celular. Este efeito é dependente da dose e do tempo de exposição, pois concentrações superiores diminuem a viabilidade celular. Devido à sua biocompatibilidade e ao potencial de estimular a proliferação, a água ozonizada poderá ser utilizada como adjuvante nos protocolos de desinfeção dos canais radiculares, promovendo um ambiente favorável à reparação e regeneração tecidual.



**Figura 8** - Aplicação de ozono gasoso no canal (Ajeti et al., 2018).

É importante notar, porém, que o ozono isolado é menos eficaz que o NaOCl contra microrganismos, destacando-se quando combinado com outros agentes, como a clorexidina (eficaz contra *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*) (Araujo et al., 2024). Várias comparações com outras técnicas adjuvantes — terapêutica fotodinâmica, irrigação ultrassônica ativada e diferentes modalidades de laser — revelaram, por vezes, diferenças clínicas (dor e cicatrização radiográfica) não significativas, evidenciando a necessidade de melhor padronização dos protocolos de aplicação (Araujo et al., 2024; Barbosa et al., 2023).

Por fim, salienta-se que o uso do ozono deve sempre acompanhar técnicas de instrumentação mecânica e irrigação; não deve substituir etapas instrumentais. Assim, são necessários mais estudos para definir a dose, a forma e o tempo ótimos de administração em cada situação clínica (Da Silva et al., 2022), bem como para elucidar as potenciais interações entre o ozono e os irrigantes habitualmente utilizados (EDTA, NaOCl), assim como os mecanismos subjacentes a estimulação celular (Küçük et al., 2021).

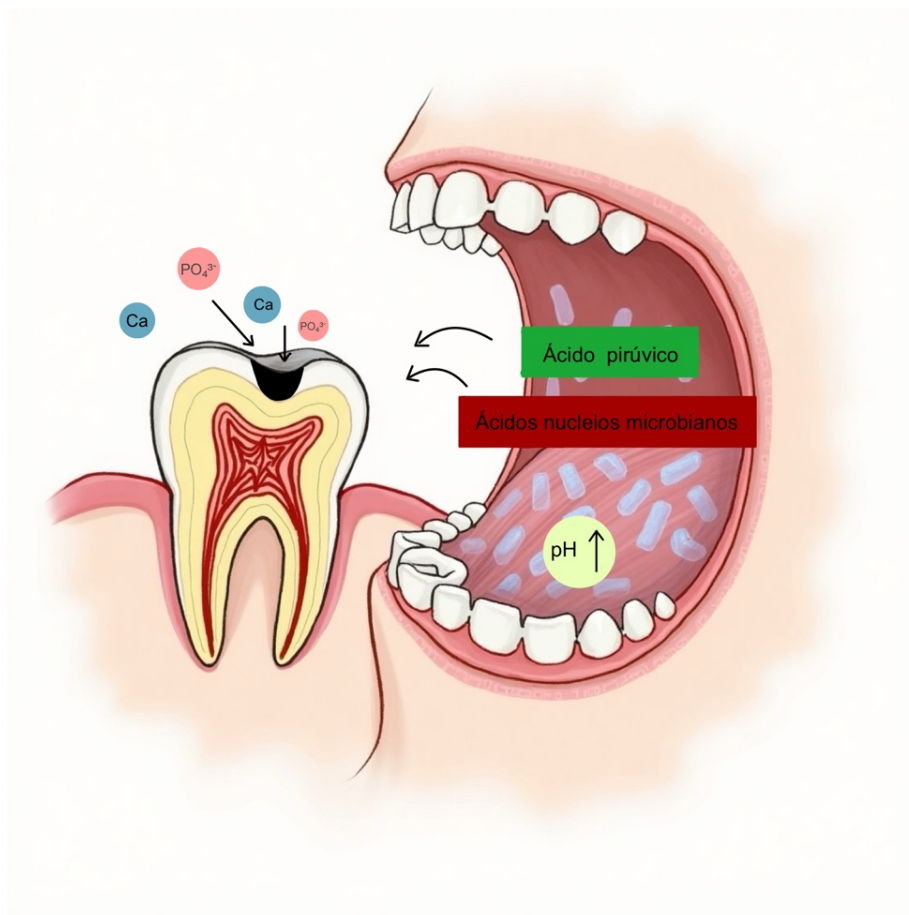
## 2.2.2 Ozonoterapia em dentisteria conservadora

### 2.2.2.1 Ação preventiva

As cáries de sulcos e fissuras são lesões não cavitadas do esmalte (apenas desmineralização do esmalte) muito comuns, afetando sobretudo os molares. Apesar de não haver cavitação, é fundamental preservar ao máximo a integridade dentária, revertendo o desequilíbrio da desmineralização e promovendo a remineralização do tecido afetado em todas as lesões cariosas iniciais (Fuchs, 2022).

Os sulcos profundos e as fissuras são de difícil higienização, o que facilita a retenção de resíduos alimentares e, por conseguinte, a proliferação bacteriana. Nestas circunstâncias, a utilização de ozono pode revelar-se eficaz, dado que penetra com facilidade em zonas de difícil acesso (Mahale et al., 2023).

O  $O_3$  é capaz de remover as proteínas das lesões cariosas e permitir a difusão de íons cálcio e fosfato através das lesões, induzindo a remineralização (Floare et al., 2022). Demonstra eficácia neste processo ao perturbar o conteúdo orgânico do esmalte desmineralizado e melhorar a difusão dos agentes remineralizantes (Floare et al., 2022). A oxidação dos ácidos nucleicos microbianos e do ácido pirúvico na cavidade oral desencadeia um efeito tampão do pH, prevenindo a manutenção de um meio ácido que favorece a progressão cariosa e promovendo, assim, um ambiente propício à remineralização. A oxidação provoca alterações microestruturais da superfície, removendo componentes orgânicos superficiais e proteínas do esmalte e da dentina, o que conduz a um depósito e a uma difusão acrescida de minerais no esmalte e na dentina, potenciando a remineralização (Veneri et al., 2024).



**Figura 9** - Efeito da ozonoterapia sobre a remineralização (adaptado de Veneri et al., 2024).

Atualmente, na medicina dentária preventiva, métodos profiláticos como o selamento de fissuras com materiais restauradores são reconhecidos como eficazes na prevenção da cárie oclusal. Com o objetivo de aumentar o sucesso desta intervenção, tem sido considerado o pré-tratamento com ozono. De facto, o pré-tratamento com ozono demonstrou melhorar as taxas de sucesso dos selantes de fissuras. Os seus efeitos antimicrobianos, assim como a importância de assegurar um ambiente isento de bactérias antes de qualquer procedimento restaurador, fazem da utilização do ozono uma etapa eficaz na aplicação de selantes de fissuras (Çetinkaya et al., 2020).

Está reconhecido que a utilização do ozono como agente desidratante melhora a penetração dos selantes. Neste sentido, a aplicação de ozono após a lavagem do ácido revela-se mais vantajosa do que a sua utilização antes da ataque ácida, precisamente para se beneficiar do seu efeito secante. Contudo, são necessários estudos clínicos de longa duração para determinar o prognóstico dos dentes tratados, nomeadamente no que diz respeito à retenção dos selantes e ao potencial desenvolvimento de cáries secundárias (Bezgin et al., 2022).

#### 2.2.2.2 Ação curativa

A cárie dentária é uma doença infecciosa multifatorial, caracterizada pela desmineralização dos tecidos duros do dente (AlMogbel et al., 2023). As bactérias responsáveis por esta desmineralização incluem predominantemente *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus sobrinus* e *Actinomyces naeslundii*, as quais metabolizam os hidratos de carbono presentes na cavidade oral do hospedeiro, produzindo ácidos que baixam o pH e promovem a dissolução dos cristais de hidroxiapatite do esmalte, conduzindo à desmineralização superficial (Fuchs, 2022; M. Santos et al., 2024). Se não for tratada precocemente, esta desmineralização pode evoluir para cavitação e eventualmente atingir a polpa dentária.

Diferentes abordagens terapêuticas têm sido propostas para o manejo das cáries dentárias, e recentemente tem-se dado especial atenção ao uso de agentes farmacêuticos como o ozono. Devido às suas propriedades antimicrobianas, a aplicação de ozono antes da realização de restaurações dentárias revela-se uma técnica promissora, capaz de

preservar maior quantidade de estrutura dental e potencialmente aumentar a longevidade da restauração (M. Santos et al., 2024). Além disso, este procedimento minimamente invasivo pode melhorar a aceitação e a adesão ao tratamento por parte dos pacientes, representando uma das técnicas menos agressivas atualmente utilizadas na prevenção e no tratamento das cáries (Al-Omiri et al., 2021; Fuchs, 2022).

Floare et al. (2022) estudaram os efeitos do ozono na microestrutura do esmalte dentário desmineralizado, registrando um aumento significativo da microdureza do esmalte após a aplicação de ozono gasoso. Esta investigação observou um progressivo aplanamento da superfície do esmalte, abertura dos canais interprismáticos e homogeneização do padrão prismático, resultantes da oxidação das proteínas integradas na matriz do esmalte, preparando-o para subsequente remineralização.

Embora os efeitos do ozono sobre a dentina ainda careçam de confirmação clínica definitiva, há evidência de que a sua utilização favorece a difusão de íons salivares para a superfície dentinária desmineralizada e neutraliza proteínas ácidas produzidas por bactérias cariogênicas (Veneri et al., 2024). O ozono oxida preferencialmente a dentina peritubular desmineralizada, alargando o diâmetro dos túbulos dentinários e facilitando a penetração de agentes remineralizantes (por exemplo, fluoretos), o que resulta num maior selamento tubular (Veneri et al., 2024). Adicionalmente, o ozono interfere parcialmente na ativação das metaloproteinases dentinárias, enzimas responsáveis pela degradação do colagénio, conferindo-lhe uma vantagem potencial face a outros antissépticos de uso corrente (De Almeida Queiroz Ferreira et al., 2022).

No estudo de Al-Omiri et al. (2021), o tratamento conservador de lesões cáries profundas sintomáticas; que consistiu em deixar intencionalmente uma pequena quantidade de tecido cariado seguida da aplicação de ozono, apresentou resultados superiores à técnica tradicional de remoção completa da cárie. Constatou-se uma diminuição significativa da dor pós-operatória, associada às propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e analgésicas do ozono, bem como uma redução do recurso a terapias endodônticas, devido à sua eficácia na eliminação de microrganismos patogénicos e ao estímulo das defesas naturais da polpa dentária.

Krunić et al. (2018) demonstraram que, após remoção incompleta da cárie, a aplicação de ozono gasoso reduz em 68 % a contagem total de bactérias, em particular *Lactobacillus*, equiparando-se à eficácia da clorexidina (34,5 % de redução) enquanto agente desinfetante. Foi também observada uma resposta biológica ativa da polpa dentária, sugerindo que o ozono poderá atingir a polpa mesmo quando aplicado externamente.

Em lesões cáries profundas proximais, 24 segundos de aplicação de ozono gasoso revelaram-se suficientes para erradicar os microrganismos presentes nos túbulos dentinários, melhorando o sucesso clínico das restaurações (Kirilova et al., 2019; Mahale et al., 2023).

Em outro estudo, M. Santos et al (2024), mostraram que a aplicação de ozônio gasoso e aquoso por 80 segundos tem eficácia antimicrobiana contra as bactérias *S. mutans*, *S. sobrinus*, *L. casei* et *A. naeslundii*.

Apesar destes benefícios, algumas investigações alertam para potenciais efeitos adversos do ozono na adesão dos materiais restauradores. M. Santos et al. (2024) verificaram que, devido à instabilidade do ozono e à rápida formação de radicais livres, a polimerização dos dos materiais restauradores pode ser comprometida, resultando em redução da força da adesão com a dentina, tanto na forma gasosa como aquosa de aplicação.

Estudos sugerem que o ozono pode interferir na infiltração da resina no esmalte e na dentina, comprometendo a reação de polimerização do material compósito (D'Amario et al., 2022).

Além disso, a literatura disponível relativa à ação antibacteriana do ozono sobre as bactérias cariogênicas permanece relativamente limitada e insuficiente para permitir uma comparação adequada dos resultados, uma vez que, na maioria dos estudos in vitro, o ozono é aplicado sobre biofilmes e/ou dentes humanos com ação mecânica, utilizando-

se concentrações, tempos de aplicação e geradores distintos. Esta variabilidade impede a elaboração de um protocolo padronizado (M. Santos et al., 2024).

Em suma, a ozonoterapia surge como uma abordagem mini-invasiva e antimicrobiana complementar às técnicas convencionais de remoção de cáries, mas a sua integração plena na prática clínica exige padronização de protocolos e estudos adicionais para determinar as doses, as formas de aplicação e os tempos ótimos, bem como para avaliar as interações com outros irrigantes (p. ex., EDTA, NaOCl) e os mecanismos moleculares subjacentes à estimulação celular.

### 2.2.2.3 Hipersensibilidade dentária

A hipersensibilidade dentária (HD) associa-se tipicamente a dores agudas e de curta duração, desencadeadas pela dentina exposta em contacto com estímulos térmicos, táteis, químicos ou osmóticos (Khan et al., 2019).

Sugere-se o ozono como tratamento da HD devido à sua capacidade de favorecer o alargamento dos túbulos dentinários. Quando o ozono entra em contacto com a superfície da dentina, reage com moléculas orgânicas, podendo levar ao alargamento dos túbulos dentinários e facilitando assim a penetração de minerais provenientes da saliva ou de agentes dessensibilizantes. Algumas teorias atribuem também à atividade analgésica do ozono — resultante do aumento da atividade de enzimas antioxidantes — a redução da sensibilidade (D'Amario et al., 2024).

Adicionalmente, o ozono pode neutralizar proteínas ácidas produzidas por bactérias cariogénicas, responsáveis pelo movimento de fluidos nos túbulos dentinários e consequente hipersensibilidade. A oxidação da matéria orgânica pela ação do ozono pode ainda degradar a dentina peritubular desmineralizada, alargando o diâmetro dos túbulos dentinários e promovendo o depósito de minerais e a oclusão tubular na presença de agentes remineralizantes (Veneri et al., 2024).

Estudos demonstraram uma diminuição significativa da HD imediatamente após o tratamento com ozono gasoso. Após 6 meses, a eficácia do ozono gasoso revelou-se estatisticamente superior à do laser de diodo (D'Amario et al., 2024).

A utilização da ozonoterapia no tratamento da hipersensibilidade dentinária consiste numa sessão semanal durante quatro semanas consecutivas. Para tal, procede-se à preparação dos dentes, isto é, à remoção da placa e dos resíduos alimentares mediante escova rotativa, bem como ao isolamento e secagem dos dentes através de compressas de algodão e aspirador de saliva. De seguida, cada dente afetado por cárie é tratado com ozono durante sessenta segundos, mantendo-se a ponta da sonda em movimento constante e perpendicular à superfície cariada, a uma distância de 1 mm. Desde a primeira aplicação, o tratamento permite resolver a hipersensibilidade dentinária, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e potenciar a sua cooperação clínica (D'Amario et al., 2022).

#### 2.2.2.4 Branqueamento dentário

O ozono tem sido estudado quanto à sua utilidade no branqueamento dentário. De facto, o O<sub>3</sub> possui a capacidade de atuar sobre as substâncias orgânicas dos tecidos dentários duros e poderá ser utilizado para atenuar as colorações induzidas pela tetraciclina (Dietrich et al., 2021). A eficácia do ozono no branqueamento poderá depender do tempo de aplicação, da concentração do gel branqueador e do caudal de gás (Dietrich et al., 2021). O ozono pode oxidar os componentes responsáveis pela descoloração dentária, ao romper grupos cromóforos, gerando um efeito branqueador por diversos mecanismos (Dietrich et al., 2021). Uma vantagem notável da utilização isolada do ozono é a ausência de sensibilização dentária; quando aplicado após o peróxido de hidrogénio, o ozono revela-se eficaz na prevenção deste efeito secundário desconfortável, o que poderá ser atribuído às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e analgésicas (Dietrich et al., 2021).

No estudo conduzido por Gallo et al. (2023), o ozono demonstrou efeito branqueador em resinas compostas pigmentadas, apresentando-se como alternativa aos agentes branqueadores convencionais (peróxido de hidrogénio), frequentemente associados a efeitos secundários. Esses resultados mostram-se promissores; no entanto, são necessários mais estudos para confirmar a sua eficácia clínica.

Além disso, alguns estudos demonstraram uma sensibilidade reduzida ao branqueamento dentário quando o ozono é aplicado após peróxido de hidrogénio, sugerindo que o ozono pode aliviar o desconforto relacionado com os procedimentos de branqueamento (Rezaeianjam et al., 2025).

### 2.2.3 Ozonoterapia em periodontologia

O periodonto saudável caracteriza-se por gengivas de cor-de-rosa, sem sangramento, sem sinais de inflamação e sem exposição radicular. A gengivite é a forma mais branda de doença periodontal; manifesta-se por gengivas avermelhadas, edemaciadas e que sangram com facilidade, sendo habitualmente acompanhada de pouco ou nenhum desconforto. A gengivite é reversível mediante tratamento profissional e cuidados de higiene oral adequados em casa (Gum Disease Information – American Academy of Periodontology, 2020; P. G. S. T. D. Santos et al., 2024).

Uma gengivite não tratada pode evoluir para periodontite. Com o tempo, a placa bacteriana propaga-se abaixo da linha gengival, formando bolsas periodontais. À medida que a doença progride, estas bolsas aprofundam-se e danificam-se de forma progressiva a gengiva e o osso de suporte, o que pode levar à mobilidade e eventual perda dentária, exigindo muitas vezes extração (Gum Disease Information – American Academy of Periodontology, 2020).

Assim neste contexto, a ozonoterapia permite a eliminação dos agentes patogénicos responsáveis pelas doenças periodontais, constituindo uma opção terapêutica alternativa e complementar na prevenção e no tratamento periodontal (P. G. S. T. D. Santos et al., 2024).

### 2.2.3.1 Biofilmes

O biofilme bacteriano é mais suscetível de se estabelecer na superfície dentária, dado que esta não sofre renovação celular, criando condições favoráveis ao desenvolvimento microbiano (P. G. S. T. D. Santos et al., 2024). As bactérias que compõem o biofilme aderem firmemente às superfícies de materiais sólidos e às mucosas, através de uma matriz extracelular constituída por peptídeos e polissacáridos (Murakami et al., 2021). Quando se aplicam medidas mecânicas ou químicas para impedir a acumulação e organização bacteriana na superfície dentária, o biofilme fica controlado; caso contrário, um controlo inadequado pode levar à formação de um biofilme patogénico, desequilibrando a saúde dos tecidos duros e moles e potenciando diversas patologias orais (P. G. S. T. D. Santos et al., 2024).

O ozono exerce múltiplos efeitos sobre o biofilme dentário. Apresenta ação antibacteriana direta, oxidando as paredes celulares e desorganizando a atividade enzimática. Simultaneamente, altera as superfícies dentárias ao oxidar componentes orgânicos da dentina (colagénio), dificultando a adesão microbiana e prevenindo a fixação de polissacáridos produzidos por enzimas bacterianas (por exemplo, glucosiltransferases), essenciais à formação do biofilme (Veneri et al., 2024). Esta ação antimicrobiana é exercida principalmente contra bactérias Gram-negativas (incluindo *Porphyromonas gingivalis*, um dos patógenos periodontopatogénicos mais relacionado com a periodontite), mas também contra bactérias Gram-positivas e *Candida albicans* (Gallo & Scribante, 2021).

Quando o biofilme já está formado, este deve primeiro ser removido por tratamento mecânico, antes de se recorrer à terapia com água ozonizada (Murakami et al., 2021). O enxaguatório bucal contendo água ozonizada a 0,1 ppm revela-se eficaz contra

o biofilme estabelecido (efeito bactericida) e, quando utilizado após a escovagem, retarda a reconstituição do biofilme (efeito bacteriostático). Por estas razões, o ozono é recomendado como agente antimicrobiano promissor na prevenção e controlo dos biofilmes dentários (Razak et al., 2019).

#### 2.2.3.2 Halitose

A halitose, também designada por mau hálito, deve-se à presença de bactérias na cavidade oral que geram compostos sulfurados voláteis ( $H_2S$ ), responsáveis pelo odor desagradável. Estudos recentes sugerem que a água com nanobolhas de ozono (águas ONB) poderá revelar-se eficaz no tratamento de patologias sistémicas associadas às bactérias orais. Contudo, as águas ONB não conseguem erradicar completamente as doenças periodontais causadas por bactérias resistentes à oxidação, como a *Porphyromonas gingivalis*. Não obstante, o seu efeito esterilizante distingue-as dos bochechos atualmente disponíveis. Embora a eficácia de um bochecho contendo ONB no controlo da halitose ainda careça de confirmação definitiva, espera-se que exerça uma ação bactericida, uma vez que o tratamento da halitose visa primordialmente a esterilização da população bacteriana oral, causa principal desta condição. Para além disso, as águas ONB não lesionam a mucosa oral nem induzem fenómenos de resistência aos antibióticos. Quando conservadas em local fresco, podem manter o estado de nano-ozono durante até um ano, o que potencia a sua praticabilidade e reforça o interesse no seu emprego terapêutico contra a halitose (Sharma et al., 2021 ; Yasuhiro Horiuchi, 2024).

#### 2.2.3.3 Gingivite e periodontite

A ozonoterapia tem vindo a suscitar um interesse crescente enquanto abordagem terapêutica no tratamento das doenças periodontais (Oommen et al., 2024; Tyagi & Khattri, 2023). Neste contexto, o estudo realizado por Talmaç e Çalişir (2020) investigou a eficácia do ozono gasoso administrado como complemento da destartarização em pacientes com gengivite induzida por placa bacteriana, incluindo tanto fumadores como não fumadores. Os resultados desta investigação revelaram que a aplicação de ozono

gasoso resultou numa melhoria significativa de diversos parâmetros clínicos, tais como o índice de placa, índice gengival e tempo de hemorragia gengival, em ambos os grupos estudados. Estas observações demonstram claramente que o ozono gasoso contribui de forma significativa para a redução da inflamação gengival, confirmando a sua eficácia promissora no tratamento da gengivite.

No tratamento da periodontite, a ozonoterapia é principalmente utilizada como complemento dos tratamentos não-cirúrgicos, nomeadamente da destartarização e alisamento radicular, em vez de constituir uma modalidade terapêutica isolada (Deepthi, 2019; Oomenn, 2023). O ozono pode ser utilizado como solução de pré-tratamento para irrigar as bolsas periodontais antes dos procedimentos de destartarização e alisamento radicular. Nesta aplicação específica, contribui eficazmente para a melhoria da higiene oral, redução da inflamação gengival, diminuição da profundidade das bolsas periodontais e melhoria do nível de inserção clínica (Soorgani et al., 2019; Meenakshi, 2022).

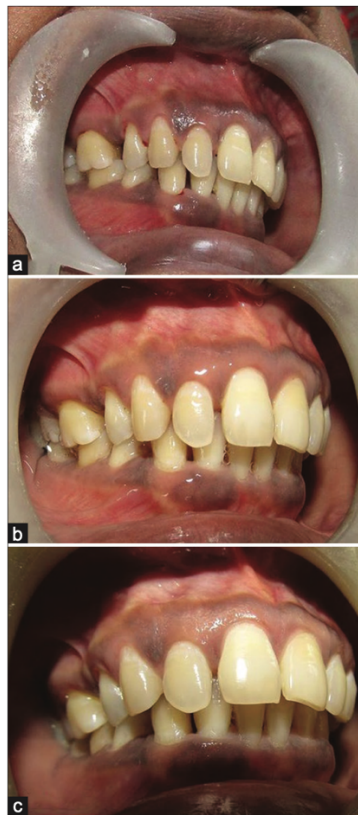
Em 2022, um estudo conduzido por Rapone et al. (2022) avaliou especificamente a utilização terapêutica do ozono gasoso no tratamento periodontal. Após um seguimento de 3 e 6 meses, os resultados revelaram uma melhoria significativa em diversos indicadores clínicos, tais como a profundidade das bolsas periodontais, o nível de inserção clínica e a hemorragia à sondagem, nos pacientes tratados com ozonoterapia gasosa comparativamente ao grupo controlo que recebeu apenas o alisamento radicular. Os autores destacam, assim, que a aplicação de ozono gasoso como complemento ao protocolo tradicional apresenta um evidente interesse terapêutico, devido às suas notáveis propriedades antimicrobianas e imunomoduladoras.

Noutro estudo que analisou o efeito da ozonoterapia em comparação com o da terapia fotodinâmica, demonstrou-se que os valores médios do índice gengival diminuíram, passando de 1,8041 para 1,3395 no final do segundo mês, e posteriormente para 1,1995 ao sexto mês. A profundidade de sondagem das bolsas periodontais em cada quadrante também evidenciou uma redução dos valores médios nos locais analisados,

passando de 2,58 para 2,27 no segundo mês, e para 2,14 ao sexto mês. No que diz respeito à perda média de inserção clínica, verificou-se igualmente uma diminuição, de 2,88 para 2,41 após dois meses, e para 2,26 ao fim de seis meses. Estas melhorias significativas indicam que o tratamento da periodontite crónica por meio de irrigação subgengival com água ozonizada (jato pulsado durante 5 a 10 minutos a uma concentração de 0,082 mg/h) é eficaz, apresentando resultados comparáveis aos da terapia fotodinâmica. No entanto, a ozonoterapia demonstrou resultados sistematicamente superiores em todos os períodos de avaliação, quando comparada com a terapia fotodinâmica (Ameyaroy et al., 2020).



**Figura 10** - Irrigação subgengival com água ozonizada (Ameyaroy et al., 2020).



**Figura 11**- Tratamento com ozono, (a) vista pré-operatória ; (b) após 2 meses ; (c) após 6 meses (Ameyaroy et al., 2020).

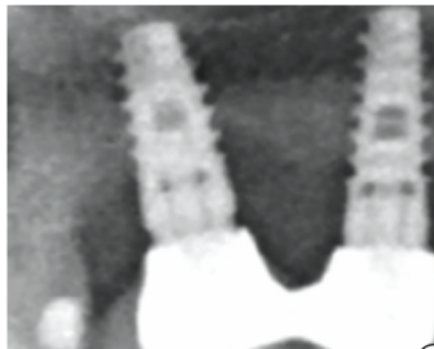
Em conclusão, a ozonoterapia, nas suas diversas formas, é considerada um agente promissor para o tratamento não-cirúrgico das doenças periodontais devido às suas poderosas propriedades antimicrobianas e à sua capacidade de modular a resposta imunológica (Oommen et al., 2024; Talmaç & Çalışir, 2020; Tyagi & Khattri, 2023). Pode constituir uma ferramenta eficaz na terapia periodontal de suporte (Deepthi & Bilichodmath, 2020). No entanto, alguns resultados são contraditórios quanto ao benefício adicional relativamente ao alisamento radicular isolado. Torna-se necessária uma uniformização das metodologias de aplicação, bem como a realização de mais investigações com amostras maiores e períodos de acompanhamento mais prolongados para definir o seu papel ideal nos casos mais graves (Uraz et al., 2018).

#### 2.2.3.4 Peri-implantite

As doenças peri-implantares são descritas como processos inflamatórios nos tecidos que circundam os implantes, como resposta à presença de biofilmes predominantemente microbianos na superfície dos implantes (Isler et al., 2018). O desenvolvimento das peri-implantites tem sido associado a diversas espécies bacterianas anaeróbias presentes no ambiente subgingival, entre as quais se destacam as espécies dos géneros *Porphyromonas* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Tonon et al., 2020).

A aplicação de ozono gasoso, com ou sem peróxido de hidrogénio, resultou numa redução significativa dos índices de placa bacteriana e de hemorragia dos tecidos moles em pacientes com mucosite peri-implantar. O efeito antimicrobiano da ozonoterapia poderá atrasar a progressão das doenças peri-implantares, prevenindo assim a friabilidade dos tecidos moles e possibilitando uma melhor gestão destes tecidos em caso de necessidade de intervenção cirúrgica. Foram observadas melhorias clínicas significativas nos índices de placa, gengivite, hemorragia à sondagem, profundidade de sondagem e nível de inserção clínica (Isler et al., 2018).

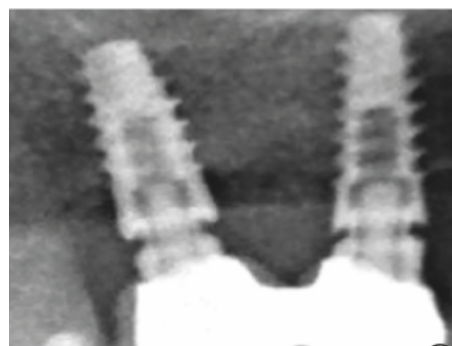
O procedimento de descontaminação compreende várias etapas. O ozono deve inicialmente ser administrado a uma concentração de 2100 ppm, sendo aplicado durante 30 segundos em posições mesial, méso-lingual, méso-vestibular e distal, com recurso a uma ponta específica cuja extremidade deve estar posicionada a 1 mm da profundidade da bolsa periodontal. Este processo deve ser repetido 3 vezes durante o período de 1 semana (Meenakshi, 2022).



**Figura 12** - Imagem radiográfica do defeito ósseo peri-implantar (Isler et al., 2018).



**Figura 13** - Descontaminação da superfície do implante utilizando terapia de ozono (Isler et al., 2018).



**Figura 14** - Preenchimento do defeito aos 12 meses pós-operatório (Isler et al., 2018).

Esta solução representa uma alternativa promissora à utilização de cloro-hexidina no tratamento da peri-implantite, embora sejam necessários mais estudos para confirmar a sua segurança e eficácia clínica (Tonon et al., 2020).

Num estudo conduzido por Shekhar et al., 2021, no contexto de cirurgia de implantes, foi utilizada água ozonizada a uma concentração de 25 µg/ml, preparada com recurso a um gerador de ozono e aplicada sobre o sítio do implante. O ozono, em forma gasosa e à mesma concentração de 25 µg/ml, foi também administrado localmente nos sítios de osteotomia efetuados antes da colocação dos implantes.

A ozonoterapia induziu uma redução da inflamação e da dor, bem como uma cicatrização tecidual mais rápida, quando comparada com o grupo controlo tratado convencionalmente com solução salina. A diminuição da dor associada ao tratamento com ozono pode ser atribuída à redução dos níveis de proteína C-reativa, um mediador de inflamação. A aceleração do processo de cicatrização observada no grupo submetido a tratamento com ozono poderá ser atribuída à intervenção significativa deste na modulação dos mecanismos de síntese proteica. Adicionalmente, o ozono exerce um papel essencial na prevenção de infeções e na promoção da osteogénese, favorecendo assim a osteointegração dos implantes dentários (Shekhar et al., 2021).

#### 2.2.4 Ozonoterapia em odontopediatria

A terapêutica com ozono é considerada parte integrante de um tratamento ultraconservador e atraumático dos dentes decíduos com lesões de cárie profunda ou com cárie precoce na infância (ECC). Representa uma excelente alternativa para o tratamento de cáries profundas em dentes primários, podendo ser realizada clinicamente numa única sessão. A principal vantagem deste procedimento reside na remoção mínima do tecido dentário, limitando a invasão da câmara pulpar e a progressão da infeção cariiosa. A camada superficial da dentina cariada é removida com brocas, sendo posteriormente aplicado ozono em forma gasosa durante 60 segundos sobre a dentina infetada remanescente na cavidade, utilizando-se uma cápsula de silicone monodose de diferentes tamanhos. O objetivo deste protocolo é eliminar as bactérias envolvidas no processo de

cárie, como *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* e *Enterococcus faecalis* (D'Amario et al., 2022; Luppiéri et al., 2022).

Esta nova técnica constitui uma abordagem segura, de fácil aplicação, indolor e conservadora, passível de ser adaptada ao acompanhamento da progressão da cárie em crianças não cooperantes enquanto se aguarda a aquisição de colaboração para um tratamento definitivo. Esta terapia pode ser considerada uma técnica eficaz no tratamento de dentes afetados por cárie precoce da infância em crianças com baixa colaboração para tratamentos restauradores convencionais, contribuindo para desacelerar a progressão da cárie e melhorar a sua qualidade de vida. Além disso, devido à sua simplicidade e carácter não invasivo, promove a aceitação e adaptação das crianças aos cuidados dentários (D'Amario et al., 2022; Luppiéri et al., 2022).

O ozono é igualmente utilizado no tratamento de anomalias do esmalte dos primeiros molares permanentes, bem como de outros dentes da dentição primária. A hipersensibilidade e a dor associadas a estas condições tornam os pacientes pediátricos menos cooperantes, tanto para os tratamentos em consultório como para a higiene oral domiciliária, conduzindo a um desconforto suscetível de afetar negativamente a sua qualidade de vida (D'Amario et al., 2022).

Outro campo promissor de aplicação do ozono é a endodontia regenerativa associada a traumatismos dentários. Estes ocorrem frequentemente em pacientes muito jovens, sendo a preservação da vitalidade pulpar um dos principais objetivos da medicina dentária pediátrica. O ozono apresenta uma elevada biocompatibilidade, propriedades regenerativas e ação antimicrobiana. Resultados promissores têm sido observados; efetivamente, recomenda-se uma concentração de 2 mg/L de água ozonizada como agente irrigante adjuvante potencial nos procedimentos endodônticos regenerativos, com o objetivo de promover a proliferação das células pulpares (D'Amario et al., 2022).

### 2.2.5 Ozonoterapia em patologia oral

Existem diversas áreas da patologia oral nas quais a ozonoterapia se revela útil. Entre eles destaca-se o líquen plano. O líquen plano é uma patologia mucocutânea, classificada como inflamatória e crónica, cuja etiologia permanece desconhecida. Contudo, o seu aparecimento parece ser o resultado de uma resposta imunitária anómala mediada por linfócitos T. Caracteriza-se pela presença de placas brancas ou lesões eritematosas edemaciadas na mucosa oral, bem como de úlceras na gengiva (Lima et al., 2021; Suh et al., 2019).

A associação da ozonoterapia a corticosteroides tópicos, enquanto tratamento adjuvante do líquen plano oral (LPO), demonstrou resultados positivos, com redução dos sintomas, controlo das infeções por *Candida* (ação antifúngica) e cicatrização mais rápida das lesões. A água ozonizada é a forma mais frequentemente utilizada neste protocolo, devido à sua baixa toxicidade e capacidade de alcançar lesões extensas até à orofaringe. Recomenda-se que os bochechos sejam realizados entre 5 e 10 horas após a produção da água ozonizada, de modo a manter a concentração inicial. Quando associados a corticosteroides tópicos como terapia adjuvante, oferecem segurança e eficácia no controlo sintomático do LPO (Lima et al., 2021).

De acordo com o estudo realizado por Veneri et al. (2020), em 51 pacientes com LPO, aqueles tratados com bochechos de água ozonizada e betametasona apresentaram uma melhoria significativa na dor, na taxa de candidíase e na taxa de recidiva após três meses. Esta melhoria deve-se à ativação da via Nrf2 pelo ozono, o que reduz a inflamação mediada por linfócitos T e CD8+.

O ozono tem também sido utilizado na gestão de diversos tipos de ulcerações, incluindo aftas orais recorrentes, estomatite aftosa recorrente, úlceras do trato gastrointestinal, úlceras vasculares e úlceras cutâneas (AlZarea, 2018). As ulcerações da mucosa caracterizam-se por perda de tecido, originando sintomas múltiplos que variam consoante a localização e as características individuais. As úlceras orais inflamatórias são,

em geral, dolorosas e podem comprometer significativamente a qualidade de vida dos pacientes, afetando funções básicas como a fala e a alimentação (Maglia et al., 2024). A exposição de lesões traumáticas associadas a próteses dentárias ao ozono gasoso durante 60 segundos tem sido associada a uma cicatrização mais rápida e à redução da dor. A duração e o tamanho das úlceras traumáticas foram reduzidos após o tratamento com ozono, efeito atribuído à sua capacidade de modular a resposta inflamatória, facilitar a microcirculação e estimular a resposta imunitária. O O<sub>3</sub> favorece o metabolismo celular dos tecidos inflamados, promovendo, assim, a regeneração celular e acelerando a reparação tecidual (AlZarea, 2018; Maglia et al., 2024; Pereña et al., 2019).

Contudo, é importante salientar que a ozonoterapia não demonstrou diferenças significativas quando comparada ao uso tópico ou sistêmico de antibióticos, apresentando eficácia semelhante à do laser e à aplicação tópica de corticosteroides no tratamento de úlceras traumáticas e autoimunes (Maglia et al., 2024).

A terapia com ozono constitui uma proposta terapêutica relevante em estomatologia, devido à sua boa tolerância e ausência de efeitos secundários, desde que respeitadas as indicações e concentrações adequadas. No entanto, são necessárias mais investigações: muitos dos seus mecanismos de ação permanecem por esclarecer e ainda não existe uma padronização das concentrações e das doses administradas (Lima et al., 2021; Veneri et al., 2020).

#### 2.2.6 Ozonoterapia para a osteonecrose dos maxilares

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – MRONJ), ou osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – BRONJ), é uma complicação grave caracterizada por destruição óssea progressiva na região maxilofacial, podendo evoluir para necrose (Di Fede et al., 2022; Donati et al., 2021). Os medicamentos associados à MRONJ incluem os bifosfonatos, o denosumab e os inibidores de *Mammalian Target of Rapamycin* (Sacco et al., 2019).

O tratamento da osteonecrose representa um desafio, e ainda não foi identificada de forma clara uma terapêutica eficaz e apropriada que melhore significativamente os resultados clínicos (Di Fede et al., 2022). Tradicionalmente, a BRONJ é tratada com antibioterapia e remoção cirúrgica do osso necrosado, contudo, esta abordagem tem demonstrado eficácia limitada (Donati et al., 2021). Assim, surgiram novas alternativas terapêuticas. Entre elas, a ozonoterapia revelou-se uma opção não invasiva, permitindo evitar os riscos associados à cirurgia (Lima et al., 2020). Tem sido estudada como tratamento potencial ou como adjuvante no manejo da osteonecrose (Di Fede et al., 2022).

Os mecanismos de ação da ozonoterapia são múltiplos. A sua eficácia está relacionada com a capacidade do ozono em estimular o sistema antioxidante endógeno e os processos de oxigenação dos tecidos, ativar a circulação sanguínea, exercer atividade antimicrobiana, bem como estimular o metabolismo do cálcio, fósforo e ferro. A ozonoterapia apresenta ainda um efeito cicatrizante, através da ativação dos fibroblastos e do estímulo à sua migração para os tecidos lesados (Lima et al., 2020). Clinicamente, a ozonoterapia induz a formação de um sequestro ósseo, estimula a vascularização do osso subjacente e promove a formação de tecido de granulação. Consequentemente, a eliminação dessas lesões expõe o tecido ósseo em fase de regeneração ao ambiente oral, tornando desnecessária a intervenção cirúrgica (Porcaro et al., 2022).

Num estudo conduzido por Goker et al. (2020), demonstrou-se que infiltrações submucosas de uma mistura de ozono/oxigênio, administradas ao redor da zona necrótica e nas fistulas duas vezes por semana durante dez semanas, seguidas, em alguns casos, de desbridamento cirúrgico, constituem uma abordagem segura e promissora no tratamento da osteonecrose. Com efeito, de um total de 14 pacientes, 9 apresentaram cura clínica.

Noutro estudo conduzido por Donati et al. (2021), com o mesmo protocolo de Goker et al. (2020), após a terapêutica com  $O_2/O_3$ , 12 dos 16 pacientes recuperaram da osteonecrose, tendo-se observado, em sete casos, a expulsão espontânea do fragmento ósseo.

As injeções de  $O_2O_3$  podem representar uma ferramenta inovadora e eficaz no tratamento não cirúrgico da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ), sobretudo quando os procedimentos invasivos representam uma carga ou risco adicional em casos clínicos mais complexos. A ozonoterapia pode, assim, ser considerada uma terapêutica não cirúrgica promissora para favorecer a sequestração do osso necrótico, acelerar a cicatrização das lesões e induzir a formação óssea (Di Fede et al., 2022).



**Figura 15** - Osteonecrose dos maxilares antes do tratamento por ozonoterapia (Donati et al., 2021).



**Figura 16** - Osteonecrose dos maxilares um ano depois do tratamento por ozonoterapia (Donati et al., 2021).

### 2.2.7 Ozonoterapia para os distúrbios temporomandibulares

Os distúrbios temporomandibulares (DTM) são uma condição multifatorial que causa dor na mandíbula e na face, de origem não dentária. Estes DTM afetam a articulação temporomandibular (ATM), os músculos mastigatórios, os nervos, os tecidos e as estruturas associadas. Com frequência, estes distúrbios limitam a fala, a mastigação e outras atividades mandibulares (Haghighat & Oshaghi, 2020; Machado et al., 2025; R. S. E. Silva et al., 2023).

A ozonoterapia foi recentemente introduzida como uma das abordagens terapêuticas potenciais para os DTM, tendo demonstrado resultados promissores devido às suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias (Haghighat & Oshaghi, 2020; Machado et al., 2025).

Diversas modalidades de administração de ozono têm sido estudadas no tratamento dos DTM, funcionando como uma terapia minimamente invasiva destinada a reduzir a dor muscular (R. S. E. Silva et al., 2023). Entre as diferentes abordagens destaca-se a injeção intra-articular. Um estudo realizado com 50 pacientes que apresentavam dor na ATM à avaliação clínica utilizou a ozonoterapia em 10 sessões, através de aplicações gasosas intra-articulares, com concentração de 3 mg/L até um volume de 3 ml, correspondente a uma dose de 0,03 mg. Para potencializar o efeito do ozono nas aplicações intra-articulares, foi associada a administração retal de ozono. Verificou-se uma remissão completa da dor a partir da quarta sessão, acompanhada de melhoria na limitação da abertura bucal, com os primeiros sinais de melhoria observados principalmente em pacientes jovens (Valdés Reyes & Del Castillo, 2021).

Também se destaca a utilização de injeções transdérmicas. Yamaner et al. (2022), num ensaio clínico randomizado, duplo-cego, avaliaram a eficácia da ozonoterapia em comparação com o laser de baixa intensidade na dor e na função mandibular em pacientes com diagnóstico de DTM articular com redução. O ozono e o laser foram administrados em seis sessões. A ozonoterapia foi realizada com um gerador de ozono gasoso bio-oxidativo de alta frequência, a uma concentração de 30%, aplicado por via transdérmica. No grupo tratado com ozono, observou-se uma redução significativa da dor à palpação e

uma melhoria dos movimentos mandibulares. Já a terapia com laser mostrou benefícios na dor, mas não teve impacto significativo na amplitude dos movimentos. O estudo concluiu que a aplicação transdérmica de ozono é eficaz tanto na gestão da dor como na melhoria da função mandibular, representando uma alternativa terapêutica viável na abordagem dos DTM (Yamaner et al., 2022).

Entre as vias de administração do ozono, destaca-se ainda a via intramuscular, como estudado por Tortelli et al. (2020). O estudo foi realizado com três grupos, sendo que um deles recebeu ozonoterapia sob a forma de injeções intramusculares de 0,1 a 0,3 ml de ozono, a uma concentração de 10 a 20  $\mu\text{g/ml}$ , aplicadas bilateralmente nos músculos masséter e temporal, durante seis sessões. Uma reavaliação 30 dias após o tratamento revelou que todas as intervenções estudadas proporcionaram redução da dor e melhoria na capacidade de abertura bucal máxima em pacientes com DTM de origem muscular (Tortelli et al., 2020).

A diminuição da dor observada nas diferentes investigações pode ser explicada pelo facto de o ozono aumentar a síntese de superóxido dismutase e catalase, além de provocar a libertação local de catecolaminas. Verifica-se ainda a redução dos níveis de interleucina-6 e de fator de necrose tumoral  $\alpha$  no líquido sinovial da ATM. Estes efeitos conduzem ao aumento do limiar de tolerância e à diminuição da reatividade das fibras nervosas sensoriais periféricas. Este mecanismo explica os resultados das investigações que apontam para a eficácia da ozonoterapia na redução da dor em DTM (Torres-Rosas et al., 2022).

Além disso, o ozono interage com as células do sistema sanguíneo, influenciando positivamente a imunomodulação e a microcirculação tecidual, o que melhora a oxigenação periférica dos tecidos tratados. Tendo em conta a fisiopatologia e a natureza crónica dos DTM, estes mecanismos podem justificar a eficácia da ozonoterapia na redução da dor muscular (Machado et al., 2025).

## 2.3 Limitações da ozonoterapia

### 2.3.1 Toxicidade no corpo humano

Apesar das propriedades maioritariamente benéficas, a ozonoterapia apresenta igualmente algumas limitações. A ocorrência de efeitos adversos potenciais deve ser considerada, sobretudo no que diz respeito à toxicidade associada à sua inalação.

Os efeitos adversos relacionados com a reatividade do ozono são atribuídos à peroxidação, à geração de radicais livres e à formação de produtos de ozonização lipídica. Estes processos induzem a ativação de lipases e a libertação de mediadores inflamatórios. A maioria das terapias atualmente baseadas em ozono são, em geral, seguras quando aplicadas com precisão (El Meligy et al., 2023).

Dado o elevado poder oxidante do ozono, foi estabelecida uma concentração máxima de ozono na cavidade oral de 0,01 ppm. A exposição a uma concentração até 0,05 ppm durante 8 horas não demonstrou toxicidade; no entanto, o O<sub>3</sub> pode tornar-se letal quando utilizado a uma concentração de 0,3 ppm durante 15 minutos, ou a 0,06 ppm durante 8 horas por dia (durante um período de cinco dias). A uma concentração de 0,0007 ppm por aplicação, as complicações são praticamente inexistentes, independentemente da via de administração (Durgapal & Shetty, 2022).

O O<sub>3</sub> demonstrou um efeito irritante sobre o sistema respiratório, podendo induzir ou agravar alergias e asma quando inalado em doses excessivas (Pereira & Vasconcelos, 2020). Com efeito, a exposição prolongada ou excessiva ao ozono gasoso — mais frequente entre os profissionais do que nos pacientes — pode provocar cefaleias, vômitos, fadiga, bem como irritação das vias respiratórias superiores, manifestando-se por tosse, odinofagia, epífora, rinite e broncoconstrição (El Meligy et al., 2023; Veneri et al., 2024). A sensibilidade das vias respiratórias resulta da vulnerabilidade à oxidação das células da mucosa, localizadas no filme líquido epitelial, cuja estrutura fina e aquosa apresenta um baixo teor em antioxidantes (El Meligy et al., 2023).

Uma reação vagal também foi identificada como efeito adverso, surgindo em resposta à dor durante a infiltração de ozono. Recomenda-se, portanto, uma administração lenta do ozono, especialmente em concentrações elevadas, a fim de prevenir este tipo de reação (El Meligy et al., 2023).

Estes efeitos secundários foram associados a uma utilização inadequada ou não controlada do ozono. De facto, a sua elevada capacidade oxidativa exige uma higiene rigorosa na sua manipulação. É essencial eliminar eficazmente o ozono gasoso residual e evitar qualquer fuga para o ambiente de trabalho. Todos os materiais em contacto com o gás devem apresentar resistência ao ozono (como o vidro, o silicone e o Teflon) devido ao seu forte poder oxidante. Em caso de intoxicação por ozono, recomenda-se que o paciente seja colocado em decúbito dorsal e tratado com vitamina E e N-acetilcisteína (Mahale et al., 2023; El Meligy et al., 2023).

Ainda assim, a ozonoterapia permanece não tóxica para o ser humano e isenta de efeitos secundários, desde que utilizada com precaução, com o auxílio de tecnologias modernas e em conformidade com as instruções do fabricante, bem como com as diretrizes e recomendações em vigor (Veneri et al., 2024).

### 2.3.2 Contra-indicações

É importante destacar que as contra-indicações à utilização do ozono como modalidade terapêutica são pouco numerosas. Os pacientes com déficit de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), também conhecido como favismo, estão contraindicados para a ozonoterapia (Durgapal & Shetty, 2022; El Meligy et al., 2023; Malik et al., 2020). De facto, esta enzima desempenha um papel essencial na oxidação dos lipoperóxidos e no funcionamento do sistema do glutathione (El Meligy, 2023).

Entre outras contra-indicações incluem-se: o hipertiroidismo não controlado, a trombocitopenia, as patologias cardiovasculares, as crises convulsivas, a anemia grave, a miastenia grave, a alergia ao ozono, o enfarte agudo do miocárdio recente, as hemorragias, bem como a intoxicação alcoólica aguda (Durgapal & Shetty, 2022 ; El Meligy et al., 2023 ; Malik et al., 2020 ; Veneri et al., 2024) Além disso, a ozonoterapia não é recomendada durante a gravidez, devido à insuficiência de dados clínicos disponíveis a este respeito (El Meligy, 2023).

Determinadas situações clínicas requerem a exclusão rigorosa da utilização do ozono terapêutico, sendo estas denominadas contra-indicações específicas de aplicação. Entre elas incluem-se, nomeadamente: a injeção direta de ozono gasoso, a injeção intra-arterial de ozono, bem como as perfusões hiperbáricas de ozono gasoso. De acordo com as recomendações do *International Scientific Committee of Ozone Therapy*, estas práticas devem ser formalmente evitadas devido aos riscos significativos que representam para a saúde do paciente, nomeadamente o risco de embolia gasosa, em especial a nível pulmonar. Estas contra-indicações não cumprem os princípios de segurança estabelecidos pelos protocolos internacionais de ozonoterapia e, por conseguinte, não devem ser implementadas na prática clínica (International Scientific Committee of Ozonotherapy, 2017).

**Tabela 3-** Resumo das contra-indicações para a ozonoterapia.

Contra-indicações
Deficit em G6PD
Hipertiroidismo não controlado
Trombocitopenia
Patologias cardiovasculares
Crises convulsivas
Anemia severa
Miastenia grave
Alergia ao ozono
Infarto do miocárdio recente
Hemorragia
Intoxicação alcoólica aguda
Gravidez

### **3. Conclusão**

Ainda pouco conhecida, a ozonoterapia, enquanto terapia complementar em medicina dentária, tem-se afirmado como uma abordagem terapêutica promissora, eficaz e minimamente invasiva. Graças às suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, anti-hipóxicas e analgésicas, o ozono representa uma solução versátil, aplicável a uma ampla gama de diárias na Medicina Dentária.

Na endodontia, o ozono melhora a desinfecção dos canais radiculares, favorece a regeneração tecidual e reduz a dor pós-operatória. Na dentisteria conservadora, contribui para a prevenção e tratamento da cárie dentária, para a dessensibilização dentária e para o branqueamento dentário. Na periodontologia, a sua ação contra biofilmes, gengivite, periodontite e peri-implantite torna-o um aliado valioso. Na odontopediatria, a sua segurança, eficácia e caráter indolor facilitam uma maior aceitação por parte das crianças. Na patologia oral, está indicado para o tratamento de lesões como o líquen plano oral, estomatites ou candidíases. A ozonoterapia também tem demonstrado resultados promissores na abordagem das DTM, bem como no tratamento da osteonecrose dos maxilares, nomeadamente de origem medicamentosa. O ozono demonstrou ainda eficácia na cicatrização de feridas e na gestão da dor.

A produção de ozono em consultório realiza-se por meio de geradores médicos. Pode ser administrado sob forma gasosa, aquosa ou oleosa, cada uma com indicações específicas. Estes sistemas permitem uma utilização rápida, controlada e segura do ozono, em conformidade com os requisitos regulamentares em vigor em Portugal. No entanto, apesar das suas múltiplas vantagens, a ozonoterapia apresenta limitações. Está contraindicada em pacientes com défice de G6PD, em casos de hipertireoidismo, gravidez, alergia ao ozono ou intoxicação alcoólica aguda. Uma formação rigorosa dos profissionais de saúde é essencial para garantir a sua utilização segura e eficaz.

Em síntese, a ozonoterapia evidencia-se pelo seu perfil terapêutico multifacetado, elevada biocompatibilidade e reduzido custo. Embora não substitua os tratamentos convencionais, atua como uma abordagem complementar eficaz, contribuindo para o alargamento do arsenal terapêutico do médico dentista contemporâneo. No entanto, esta modalidade terapêutica emergente exige ainda estudos mais aprofundados que permitam

determinar a sua eficácia a longo prazo, as dosagens ideais e os potenciais efeitos adversos associados.

#### 4. Bibliografia

- Abulhamayel, A. A. (2020). Effectiveness of Ozone Therapy in Root Canal Disinfection: Systematic Review. *EC Dental Science*, 19, 77-90.
- 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.
- AlMogbel, A. A., Albarrak, M. I., & AlNumair, S. F. (2023). Ozone Therapy in the Management and Prevention of Caries. *Cureus*, 15(4).
- Al-Omiri, M. K., Alqahtani, N. M., Alahmari, N. M., Hassan, R. A., Nazeh, A. A. A., & Lynch, E. (2021). Treatment of symptomatic, deep, almost cariously exposed lesions using ozone. *Scientific Reports*, 11(1), 11166.
- Alpana, T., Ullah, K., & Kumar, R. A. (2021). Ozone Therapy - A Boon to Dental Sciences. *Indian Journal Of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(2), 47-51.
- AlZarea, B. K. (2019). Management of denture-related traumatic ulcers using ozone. *Journal Of Prosthetic Dentistry*, 121(1), 76-82.
- Ameyaroy, D. K., Ramabhadran, B. K., Emmatty, R., Paul, T. P., & Jose, P. (2020). Comparative evaluation of the effect of Ozone therapy and Photodynamic therapy in non-surgical management of Chronic periodontitis: A split mouth longitudinal study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 24(5), 447-453.
- Anthony, M., Satyalakshmi, M., Sathyanath, D., Paul, P. Y., & Muralidharan, S. (2023). Efficacy of Ozone therapy as an Antibacterial agent: A Narrative Review. *Res. J. Med. Sci*, 17, 455-462.
- Araujo, C. O., de Macêdo, A. F. L., & Junior, A. S. A. (2024). Main findings from the use of ozone therapy alone or combined with conventional treatments in root canal treatment: a systematic review. *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences*, 5(S3).
- Barbosa, B. P. N. P., Alcalá, M. H., & de Castro, F. P. L. (2023). Major clinical findings on the safety and effectiveness of ozone therapy in endodontic treatment: a concise systematic review. *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences*, 4(S4).

- Batista, A. D. F. M., Ferreira, F. B., Rodrigues, M. M., & de Castro, F. P. L. (2022). Main clinical evidence of ultrasound and ozone therapy in the endodontics treatments: the systematic review. *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences*, 3(S6).
- Bezgin, T., Oz, F. T., & Ozalp, N. (2022). Efficacy of ozone pretreatment on fissure sealant adaptation and retention. *Ozone: Science & Engineering*, 44(3), 317-323.
- Borisov, V. B., Siletsky, S. A., Nastasi, M. R., & Forte, E. (2021). ROS Defense Systems and Terminal Oxidases in Bacteria. *Antioxidants*, 10(6), 839.
- Cenci, A., Macchia, I., La Sorsa, V., Sbarigia, C., Di Donna, V., & Pietraforte, D. (2022). Mechanisms of action of ozone therapy in emerging viral diseases: Immunomodulatory effects and therapeutic advantages with reference to SARS-CoV-2. *Frontiers in microbiology*, 13, 871645.
- Cernei, N., Șandru, S., Cobîletchi, S., Grabovschi, I., Cîvîrjic, I., & Baltaga, R. (2023). Current affairs in the use of medical ozone. Biological effects. Mechanisms of action. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, (3), 65-72.
- Céspedes Pereña, V., Ortiz Mora, W., González González, J., Bonal Brooks, L. E., & Febles Tomé, B. J. (2019). Utilidad del Oleozón® tópico en las úlceras orales del paciente con ventilación artificial mecánica, Guantánamo 2018. *Revista Información Científica*, 98(5), 619-629.
- Çetinkaya, M., Aksoy, M., & Öz, F. T. (2020). BETTER WITH OZONE, OR NOT? AN IN-VIVO STUDY OF OZONE THERAPY AS A PRE-TREATMENT BEFORE FISSURE SEALANT APPLICATION. *Cumhuriyet Dental Journal*, 23(4), 262-272.
- Da Silva, E. L., de Moraes, B. S., & Vivacqua, F. D. (2022). Association of Ozonotherapy to Endodontics, aiming at the tissue repair of periapical lesions-a literature review Associação da Ozonioterapia à Endodontia, visando o reparo tecidual de lesões periapicais—uma revisão de literatura.
- D'Amario, M., Di Carlo, M., Jahjah, A., Mauro, S., Natale, S., & Capogreco, M. (2024). Ozone and laser effects on dentin hypersensitivity treatment: a randomized clinical study. *Journal of Endodontics*, 50(5), 554-561.
- D'Amario, M., Di Carlo, M., Natale, S. M., Memè, L., Marzo, G., Matarazzo, G., & Capogreco, M. (2022). Application of ozone therapy in paediatric dentistry. *Applied Sciences*, 12(21), 11100.

- De Souza Rodrigues, F., & Santos, P. R. C. D. (2024). O USO DA OZONIOTERAPIA EM ENDODONTIA : UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA. *Revista Fisio&Terapia.*, 28(139), 50-51.
- Deepa, D., & Gupta, S. (2016). Applications of ozone therapy in dentistry. *Journal Of Oral Research And Review*, 8(2), 86-91.
- Deepthi, R., & Bilichodmath, S. (2020). Ozone therapy in periodontics : A meta-analysis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 11(2), 108-115.
- Di Fede, O., Del Gaizo, C., Panzarella, V., La Mantia, G., Tozzo, P., Di Grigoli, A., Lo Casto, A., Mauceri, R., & Campisi, G. (2022). Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. *Journal of Clinical Medicine*, 11(18), 5307.
- Di Mauro, R., Cantarella, G., Bernardini, R., Di Rosa, M., 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), 634.
- Dietrich, L., de Assis Costa, M. D. M., Blumenberg, C., Nascimento, G. G., Paranhos, L. R., & da Silva, G. R. (2021). A meta-analysis of ozone effect on tooth bleaching. *Scientific reports*, 11(1), 13177.
- Donati, G., Donati, V. L., & Rossi, C. A. (2021). *Oxygen/Ozone therapy : a promising approach for the treatment of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.*
- Dos Santos Borges, F., Meyer, P. F., Jahara, R. S., de Moraes Carreiro, E., Antonuzzo, P. A., Picariello, F., & Di Palma, C. (2021). Fundamentals of the use of ozone therapy in the treatment of aesthetic disorders: A review. *Journal of Biosciences and Medicines*, 9(12), 40-70.
- Dos Santos, P. G. S. T., Silva, L. B., Júnior, P. M. D. R. M., de Oliveira Antonino, M. A. D., de Ataíde Filho, A. C., de Queiroz Marques Filho, E., & de Melo Valença, P. A. (2024). The antimicrobial potential of ozone against microorganisms that affect oral health. *Research, Society and Development*, 13(8), e5213846573-e5213846573.
- Durgapal, S., & Shetty, M. (2022). Effectiveness of Ozone against Common Dental Problems : A Literature Review. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 16(4), 14-19.

- El Meligy, O. A., Elemam, N. M., & Talaat, I. M. (2023). Ozone therapy in medicine and dentistry: a review of the literature. *Dentistry journal*, 11(8), 187.
- Ferreira, L. D. A. Q., Anestino, T. A., Branco, N. T. T., Diniz, L. A., Diniz, M. G., de Magalhães, C. S., ... & Diniz, I. M. A. (2022). Adjunctive therapies for in vitro carious lesions: Antimicrobial activity, activation of dentin metalloproteinases and effects on dental pulp cells. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 40, 103168.
- Floare, A. D., Focht, D., Hajdu, A. I., Talpoş, I. C. N., Bălean, O. I., Muntean, C. V., Sebeşan, D., Jumanca, D. E., & Găluşcan, A. (2022). Ozone and microstructural morphological changes of tooth enamel. *Romanian Journal Of Morphology And Embryology*, 63(3), 539-544.
- Frota, D. L. R., & Ferreira, M. A. (2020). Ozone Therapy – Ozone Applicability in Various Dental Specialties. *International Journal Of Advanced Engineering Research And Science*, 7(7), 189-195.
- Fuchs, M. I. (2022). *Effect of ozone application on carious lesions* [Thèse de doctorat]. CESPU Instituto Universitário de Ciências da Saúde.
- Gallo, S., Colombo, M., Poggio, C., Scribante, A., Saracino, M., & Beltrami, R. (2023). Bleaching Effect of Ozonized Substances on Resin Composite : A New Potentiality for Ozone Therapy in Dentistry. *Applied Sciences*, 13(4), 2149.
- Gallo, S., & Scribante, A. (2021). Ozone therapy in dentistry : from traditional applications towards innovative ones. A review of the literature. *IOP Conference Series Earth And Environmental Science*, 707(1), 012001.
- Geradores de Ozono, 2024. <https://www.2mdiagnosics.pt/geradores-ozono>
- Goker, F., Donati, G., Grecchi, F., Sparaco, A., Ghezzi, M., Rania, V., ... & Del Fabbro, M. (2020). Treatment of BRONJ with ozone/oxygen therapy and debridement with piezoelectric surgery. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(17), 9094-9103
- Gulafsha, M., & Anuroopa, P. (2019). Miracle of ozone in dentistry: An overview. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 8(3), 665-677.
- Gum Disease Information - American Academy of Periodontology*. (2020, 8 février). American Academy Of Periodontology. <https://www.perio.org/for-patients/gum-disease-information/>
- Haghighat, S., & Oshaghi, S. (2020). Effectiveness of ozone injection therapy in temporomandibular disorders. *Advanced biomedical research*, 9(1), 73.

- Horiuchi, Y. (2024). Proposal for Reducing Halitosis Using Ozone Nanobubble Water Mouth Rinse. *Journal of Primary Care Dentistry and Oral Health*, 5(3), 131-132.
- Infarmed. (2016). Infarmed. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/colocacao-no-mercado>
- INRS. (2024). Ozone. Dans *INRS FICHES TOXICOLOGIQUES* (Fiche toxicologique n°43). <https://www.inrs.fr/fichetox>
- International Scientific Committee of Ozonotherapy. (2017). Non-recommended routes of application in ozone therapy. Dans *www.isco3.org* (ISCO3/LEG/00/10). International Scientific Committee of Ozone Therapy.
- Isler, S. C., Unsal, B., Soysal, F., Ozcan, G., Peker, E., & Karaca, I. R. (2018). The effects of ozone therapy as an adjunct to the surgical treatment of peri-implantitis. *Journal of periodontal & implant science*, 48(3), 136.
- Kirilova, J. N., Topalova-Pirinska, S. Z., Kirov, D. N., Deliverska, E. G., & Doichinova, L. B. (2019). Types of microorganisms in proximal caries lesion and ozone treatment. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 33(1), 683-688.
- 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, 785-792.
- Küçük, F., Yıldırım, S., & Çetiner, S. (2021). Cytotoxicity assessment of different doses of ozonated water on dental pulp cells. *BMC Oral Health*, 21, 1-7.
- Lima, L. B., de Paulo, L. F. B., Silva, C. J., Filice, L. D. S. C., & de Rezende Barbosa, G. L. (2020). Stage 3 Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): successful conservative treatment with ozone therapy. *Research, Society and Development*, 9(12), e44591211212-e44591211212.
- Lima, M. R., Hoffmann, S. M. S., Studzinski, M. S., & Passoni, G. N. S. (2022). Oral lichen planus: from diagnosis to treatment. *Craniofacial Research Connection Journal*, 2(1), 33-40.
- L'ozone pour le traitement buccal.* (2022, 30 septembre). O2zO3ne. <https://o3therapie.com/actualites-ozonotherapie/l-ozone-pour-le-traitement-buccal/>
- Luppieri, V., Manfra, A., Ronfani, L., Chermetz, M., & Cadenaro, M. (2022). Ozone therapy for early childhood caries (ECC) treatment: an in vivo prospective study. *Applied Sciences*, 12(4), 1964.

- Machado, T. T., Machado, A. C. S., Poluha, R. L., Proença, L. S., Christidis, N., Parada, C. A., ... & Tambeli, C. H. (2025). The role of ozone therapy in the treatment of temporomandibular disorders: A systematic review. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 102127.
- Maglia, D. R., Souza, B. D. A. F., & Visioli, F. (2024). Efficacy of ozone therapy for oral mucosa wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 28(9), 490.
- Mahale, A. L., Rao, D., Panwar, S., Samaddar, K., & Remi, R. V. (2023). Ozone: An underrated tool in pediatric dentistry. *Int J Appl Dent Sci*, 9, 470-4.
- Malatesta, M., Tabaracci, G., & Pellicciari, C. (2024). Low-Dose Ozone as a Eustress Inducer: Experimental Evidence of the Molecular Mechanisms Accounting for Its Therapeutic Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 12657.
- Malik, T., Kaura, S., & Kakria, P. (2020). Dental ozone : A boon for dentistry. *Indian Journal Of Dental Sciences*, 12(1), 49-52.
- Meenakshi, P. S., & Rajasekar, A. (2022). A review on ozone therapy in periodontitis. *Bioinformation*, 18(7), 634.
- Murakami, M., Nagano, K., Hamaoka, K., Kato, D., Kawai, T., Murakami, H., & Hasegawa, Y. (2021). Ozone water bactericidal and cleaning effects on oral diseases-related planktonic and bacterial biofilms. *Journal of Hard Tissue Biology*, 30(1), 27-32.
- Oommen, V. T., Appukuttan, A., Thomas George, V., & Thomas, N. G. (2024). Ozone Therapy—A Dynamic Treatment Modality in Emerging Periodontics and Peri implantitis. *Dental Research and Oral Health*, 7, 98-107.
- Ordem Dos Médicos Dentistas. (2024). Consulta pública do projeto do Regulamento de Acesso à Competência de Ozonoterapia em Medicina Dentária da Ordem dos Médicos Dentistas. Dans *Ordem Dos Médicos Dentistas* (° 10663/2024/2). Diário Da República.
- Pereira, I. F., & Vasconcelos, B. C. D. E. (2020). Ozone therapy in dentistry and in the treatment of temporomandibular disorder. *Journal Of Dental Health Oral Disorders And Therapy*, 11(4), 99-100.
- Pivotto, A. P., Banhuk, F. W., Staffen, I. V., Daga, M. A., Ayala, T. S., & Menolli, R. A. (2020). Clinical uses and molecular aspects of ozone therapy: A. *Online J. Biol. Sci*, 20, 37-49.

- Porcaro, G., Caccianiga, P., Bader, A. A., & Caccianiga, G. (2022). Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with Er: YAG laser and ozone therapy: a case series. *Inventions*, 7(4), 97.
- Rangel, K., Cabral, F. O., Lechuga, G. C., Carvalho, J. P., Villas-Bôas, M. H., Midlej, V., & De-Simone, S. G. (2021). Detrimental effect of ozone on pathogenic bacteria. *Microorganisms*, 10(1), 40.
- Rapone, B., Ferrara, E., Santacroce, L., Topi, S., Gnoni, A., Dipalma, G., ... & Inchingolo, F. (2022). The gaseous ozone therapy as a promising antiseptic adjuvant of Periodontal Treatment: a Randomized Controlled Clinical Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(2), 985.
- Razak, F. A., Musa, M. Y., Abusin, H. A. M., & Salleh, N. M. (2019). Oxidizing effect of ozonated-water on microbial balance in the oral ecosystem. *J Coll Physicians Surg Pak*, 29(4), 387-389.
- Rezaeianjam, M., Khabazian, A., Khabazian, T., Ghorbani, F., Abbasi, T., Asghari, S., ... & Naderi, M. (2025). Efficacy of ozone therapy in dentistry with approach of healing, pain management, and therapeutic outcomes: a systematic review of clinical trials. *BMC Oral Health*, 25(1), 433
- Sacco, R., Leeson, R., Nissan, J., Olate, S., Bettoni Cruz de Castro, C. H., Acocella, A., & Lalli, A. (2019). A systematic review of oxygen therapy for the management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Applied Sciences*, 9(5), 1026.
- Santos, G. M., Pacheco, R. L., Bussadori, S. K., Santos, E. M., Riera, R., Latorraca, C. D. O. C., ... & Martimbianco, A. L. C. (2020). Effectiveness and safety of ozone therapy in dental caries treatment: systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 20(4), 101472.
- Santos, M., Leandro, F., Barroso, H., Delgado, A. H., Proença, L., Polido, M., & Vasconcelos e Cruz, J. (2024). Antibacterial Effect of Ozone on Cariogenic Bacteria and Its Potential Prejudicial Effect on Dentin Bond Strength—An In Vitro Study. *Pharmaceutics*, 16(5), 614.
- Sen, S., & Sen, S. (2020). Ozone therapy a new vista in dentistry: integrated review. *Medical gas research*, 10(4), 189-192.
- Sharma, A., Thakur, V., Fatima, A., Shabir, H., & Singh, S. (2020). The dental applications of ozone: A review. *Int Dent J Students Res*, 8, 132-35.

- Shekhar, A., Srivastava, S., Bhati, L. K., Chaturvedi, A., Singh, S., Agarwal, B., & Arora, K. (2021). An evaluation of the effect of ozone therapy on tissues surrounding dental implants. *International Immunopharmacology*, *96*, 107588.
- Silva, E. J. N. L., Prado, M. C., Soares, D. N., Hecksher, F., Martins, J. N. R., & Fidalgo, T. K. S. (2020). The effect of ozone therapy in root canal disinfection: a systematic review. *International endodontic journal*, *53*(3), 317-332.
- Silva, R., Lima, L. S. G., & de Andrade Lima, S. A. (2023). A eficácia da ozonioterapia como modalidade de tratamento nas disfunções temporomandibulares: Revisão de literatura. *Research, Society and Development*, *12*(10), e62121043423-e62121043423.
- Sinha, N., Asthana, G., Parmar, G., Langaliya, A., Shah, J., Kumbhar, A., & Singh, B. (2021). Evaluation of ozone therapy in endodontic treatment of teeth with necrotic pulp and apical periodontitis: a randomized clinical trial. *Journal of Endodontics*, *47*(12), 1820-1828.
- Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. A. (2017). Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gas research*, *7*(3), 212-219.
- Solution Ozone*. (2018). Solution OZONE. <https://www.solutionozone.com/pt-pt/produto/sistema-med-o3/>
- Soorgani, N., Agrawal, R., Khashu, H., Yada, S., Saxena, S., & Prasad, L. (2019). Efficacy of ozone therapy as an adjunct to scaling and root planing: A clinical and microbiological study. *International Journal of Preventive and Clinical Dental Research*, *6*(1), 14-16.
- Souza, J. R. A., & Krukoski, D. W. (2020). Ozonioterapia no tratamento de canais radiculares. *Aesthetic Orofacial Science*, *1*(1), 20-26.
- Suh, Y., Patel, S., Kaitlyn, R., Gandhi, J., Joshi, G., Smith, N. L., & Khan, S. A. (2019). Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Medical gas research*, *9*(3), 163-167.
- Talmaç, A. C., & Çalışır, M. (2021). Efficacy of gaseous ozone in smoking and non-smoking gingivitis patients. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, *190*, 325-333.
- Timon, A. (2018). *L'ozonothérapie en odontologie* [Thèse de doctorat, Université de Lorraine]. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931990>

- Tonon, C. C., Panariello, B. H., Spolidorio, D. M., Gossweiler, A. G., & Duarte, S. (2021). Antibiofilm effect of ozonized physiological saline solution on peri-implant-related biofilm. *Journal of Periodontology*, *92*(8), 1151-1162.
- Torres-Rosas, R., Castro-Gutiérrez, M. E. M., Flores-Mejía, L. A., Torres-Rosas, E. U., Nieto-García, R. M., & Argueta-Figueroa, L. (2023). Ozone for the treatment of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Medical Gas Research*, *13*(3), 149-154.
- Tortelli, S. A. C., Saraiva, L., & Miyagaki, D. C. (2020). Effectiveness of acupuncture, ozonio therapy and low-intensity laser in the treatment of temporomandibular dysfunction of muscle origin: a randomized controlled trial. *Revista de Odontologia da UNESP*, *48*, e20190107.
- Tricarico, G., Rodrigues Orlandin, J., Rocchetti, V., Ambrosio, C. E., & Travagli, V. (2020). A critical evaluation of the use of ozone and its derivatives in dentistry. *European review for medical and pharmacological sciences*, *24*(17), 9071-9093.
- Tricarico, G., & Travagli, V. (2021). The relationship between ozone and human blood in the course of a well-controlled, mild, and transitory oxidative eustress. *Antioxidants*, *10*(12), 1946.
- Tyagi, A., & Khattri, S. (2023). Periodontal application of ozone therapy. *Journal of Academy of Dental Education*, *9*(2), 80-85.
- 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.
- Valdés Reyes, J. M., & Del Castillo, M. G. (2021). Ozonotherapy as an Alternative to Pain Treatment in Temporomandibular Disorders. *Acta Scientific Neurology*, *4*(3), 46-52.
- 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 cirugia bucal*, *25*(5), e675.
- Veneri, F., Filippini, T., Consolo, U., Vinceti, M., & Generali, L. (2024). Ozone therapy in dentistry: An overview of the biological mechanisms involved. *Biomedical Reports*, *21*(2), 115.
- Vitali, G., & Valdenassi, L. (2019). Use of ozone in water, agriculture and zootechnics: Relationships between dysbiosis and mental disorders. *Ozone Therapy*, *4*(1).

- Xue, W., Macleod, J., & Blaxland, J. (2023). The use of ozone technology to control microorganism growth, enhance food safety and extend shelf life: A promising food decontamination technology. *Foods*, *12*(4), 814.
- Yadav, R. K., & Tiwari, R. (2023). Relevance of ozone therapy in the field of conservative dentistry and endodontics. *Journal of oral research and review*, *15*(1), 87-91.
- Yamaner, F. E., Celakil, T., & Gökçen Roehlig, B. (2022). Comparison of the efficiency of two alternative therapies for the management of temporomandibular disorders. *Cranio®*, *40*(3), 189-198.
- Zinchuk, V. V., & Biletskaya, E. S. (2020). Different dosage effects of ozone on oxygen transport in blood during in vitro experiments. *Biophysics*, *65*, 779-783.
- Zylkiewicz, M., Kuderewska, S., & Marczuk-Kolada, G. (2022). Ozonotherapy as a Method of Alleviating Symptoms of Oral Mucositis and other Selected Oral Diseases–Literature Review. *Journal of International Dental & Medical Research*, *15*(1).



## Anexos



Mauro Silva

Rép. : [2m-pharma] Contactos Gerais - novo envio

À: auziasperrine@gmail.com

9 abril 2025 à 11:34



### Você recebeu uma nova mensagem

Exma. Senhora Perrine Auzias,  
Desde já agradecemos o seu contacto e o interesse na utilização das imagens presentes no nosso site para a sua tese.  
Ficaremos felizes em colaborar com a sua investigação sobre o tema "Ozonoterapia na Medicina Dentária".  
Enviamos inclusive algumas imagens que pode utilizar com melhor definição  
OZONOBARIC P JUL2022 SEDECAL A033.png  
Estamos ao seu dispor para qualquer dúvida ou esclarecimento adicional.  
Com os melhores cumprimentos / Best Regards  
Informações 2M  
2M Info  
+351 211384961 (Chamada para a rede fixa nacional)  
[info@2mpharma.pt](mailto:info@2mpharma.pt) | [www.2mpharma.pt](http://www.2mpharma.pt)

Edifício 2M Pharma  
Rua Quinta dos Medronheiros, 1  
2815-884 Sobreda, Almada, Portugal  
NOTA DE CONFIDENCIALIDADE: A informação contida neste email pode ser confidencial e é destinada somente para uso da pessoa ou entidade acima referidas. A reprodução e / ou divulgação, total ou parcial, do seu conteúdo por pessoa(s) não autorizada(s) é estritamente proibida. Se recebeu este email por engano, pedimos o favor de nos informar.  
CONFIDENTIALITY: This e-mail is strictly confidential and intended solely for the above referred addressee. It



2815-884 Sobreda, Almada, Portugal  
NOTA DE CONFIDENCIALIDADE: A informação contida neste email pode ser confidencial e é destinada somente para uso da pessoa ou entidade acima referidas. A reprodução e / ou divulgação, total ou parcial, do seu conteúdo por pessoa(s) não autorizada(s) é estritamente proibida. Se recebeu este email por engano, pedimos o favor de nos informar.  
CONFIDENTIALITY: This e-mail is strictly confidential and intended solely for the above referred addressee. It



Para responder, clique em responder a esse email.

[Visite o site](#)

**Perrine Auzias**

Envoyés - Google 00:11

Request for Permission to Use an Image from Your Article

À : papers@team.qeios.com

Dear Sir/Madam,

My name is Perrine Auzias, and I am currently in my final year of Dental Medicine studies at the Egas Moniz School of Health and Sciences in Almada, Portugal.

I am writing to you as part of the preparation of my final thesis on the topic "*Ozone Therapy in Dental Medicine*." I believe it would be highly relevant to include in my work an image from your article titled "Oxygen/Ozone Therapy: a promising approach for the treatment of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw," authored by Girolamo Donati, Valentina Laura Donati, and Carlo Alberto Rossi.

Through this email, I would like to kindly request your permission to use the aforementioned image in my thesis, should you agree.

Thank you very much in advance for your time and support.

Yours sincerely,  
Perrine Auzias

**Perrine Auzias**

Envoyés - Google 17:30

Request for Permission to Use an Image from Your Article

À : silaisler@gazi.edu.tr

Dear Madam,

My name is Perrine Auzias, and I am currently in my final year of Dental Medicine studies at the Egas Moniz School of Health and Sciences in Almada, Portugal.

I am writing to you as part of the preparation of my final thesis on the topic "*Ozone Therapy in Dental Medicine*." I believe it would be highly relevant to include in my work images from your article titled "The effects of ozone therapy as an adjunct to the surgical treatment of peri-implantitis," authored by Sila Cagri Isler, Berrin Unsal, Fatma Soysal, Gonen Ozcan, Elif Peker and Inci Rana Karaca.

Through this email, I would like to kindly request your permission to use the aforementioned image in my thesis, should you agree.

Thank you very much in advance for your time and support.

Yours sincerely,  
Perrine Auzias

**Perrine Auzias**

Envoyés - Google 17:32

Request for Permission to Use an Image from Your Article

À : teuta.pustina@uni-pr.edu

Dear Sir/Madam,

My name is Perrine Auzias, and I am currently in my final year of Dental Medicine studies at the Egas Moniz School of Health and Sciences in Almada, Portugal.

I am writing to you as part of the preparation of my final thesis on the topic "*Ozone Therapy in Dental Medicine*." I believe it would be highly relevant to include in my work an image from your article titled "The Effect of Gaseous Ozone in Infected Root Canal" authored by Nova Nexhmije Ajeti, Teuta Pustina-Krasniqi and Sonja Apostolska.

Through this email, I would like to kindly request your permission to use the aforementioned image in my thesis, should you agree.

Thank you very much in advance for your time and support.

Yours sincerely,  
Perrine Auzias

Request for Permission to Use an Image from Your Article Boîte de réception x



**Perrine Auzias**

mer. 11 juin 12:03 (il y a 4 jours) ☆

Dear Sir/Madam, My name is Perrine Auzias, and I am currently in my final year of Dental Medicine studies at the Egas Moniz School of Health and Science...

5



**Perrine Auzias**

jeu. 12 juin 17:38 (il y a 3 jours) ☆

My thesis is a comprehensive review of all areas and types of applications of ozone therapy in dental medicine. Through the analysis of articles, case studies,



**Divya Sree**

ven. 13 juin 17:54 (il y a 2 jours) ☆ 😊 ↩ ⋮

À moi ▾

Okay. Please carry on with your work. Wishing all success.



↩ Répondre

↪ Transférer

