

IMPACTO E EFICIÊNCIA DA OZONIOTERAPIA NA REPARAÇÃO TECIDUAL: PROPRIEDADES BIOLÓGICAS, MECANISMOS DE AÇÃO E APLICAÇÕES CLÍNICAS

Recebido em: 19/04/2024

Aceito em: 16/12/2024

DOI: 10.25110/arqsaude.v28i3.2024-11781



Fátima Marrach Archangelo¹

Allyson Henrique de Andrade Fornseca²

Eduardo Marrach³

Gabriela Giro⁴

RESUMO: A ozonioterapia é uma modalidade terapêutica que utiliza o ozônio sistemicamente ou de forma tópica para o tratamento de diversas afecções. A possibilidade de modulação imunoinflamatória e estimuladora do metabolismo celular, além de suas características antimicrobianas, antivirais, anti-parasitárias, anti-fúngicas tornam a terapia com ozônio atrativa tanto para o campo da Medicina quanto para a Odontologia. Desta forma, o objetivo desta revisão narrativa foi abordar e esclarecer as propriedades biológicas, os mecanismos de ação e as principais aplicações clínicas do ozônio e sua real eficácia, apontando as limitações de uso. Conclui-se que a ozonioterapia é uma abordagem coadjuvante eficaz e promissora, porém ainda existe necessidade de desenvolvimento de protocolos específicos, assim como o esclarecimento do seu uso em determinadas áreas.

PALAVRAS-CHAVE: Ozonioterapia; Cicatrização; Imunomodulação; Odontologia.

IMPACT AND EFFICIENCY OF OZONE THERAPY IN TISSUE REPAIR: BIOLOGICAL PROPERTIES, MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL APPLICATIONS

ABSTRACT: Ozone therapy is a therapeutic modality that uses ozone systemically or topically to treat various conditions. The possibility of immuno-inflammatory modulation and stimulation of cellular metabolism, in addition to its antimicrobial, antiviral, anti-parasitic and anti-fungal characteristics make ozone therapy attractive for both the field of Medicine and Dentistry. Therefore, the objective of this narrative review was to address and clarify the biological properties, mechanisms of action and main clinical applications of ozone and its real effectiveness, pointing out the limitations of use. It is concluded that ozone therapy is an effective and promising supporting approach, however there is still a need to develop specific protocols, as well as clarify its use in certain areas.

KEYWORDS: Ozone therapy; Wound healing; Immunomodulation; Dentistry.

¹ Cirurgiã Dentista - Aluna do Programa de Pós-Graduação da Universidade Guarulhos – Nível Doutorado.
E-mail: marrach5@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0036-4715>

² Cirurgião Dentista – Aluno do Programa de Pós-Graduação da Universidade Guarulhos – Nível Doutorado.
E-mail: allysonhaf1@yahoo.com.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9204-8831>

³ Cirurgião Dentista – Cirurgião Dentista Graduado em Odontologia pela Universidade Santa Cecília.
E-mail: eduardomarrach2@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9111-4371>

⁴ Cirurgiã Dentista – Professora do Programa de Pós-Graduação da Universidade Guarulhos UNG.
E-mail: gabi.giro@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7590-8158>

IMPACTO Y EFICIENCIA DE LA OZONOTERAPIA EN LA REPARACIÓN DE TEJIDOS: PROPIEDADES BIOLÓGICAS, MECANISMOS DE ACCIÓN Y APLICACIONES CLÍNICAS

RESUMEN: La ozonoterapia es una modalidad terapéutica que utiliza ozono de forma sistémica o tópica para tratar diversas afecciones. La posibilidad de modulación inmunoinflamatoria y estimulación del metabolismo celular, además de sus características antimicrobianas, antivirales, antiparasitarias y antifúngicas, hacen que la ozonoterapia sea atractiva tanto para el campo de la Medicina como para la Odontología. Por tanto, el objetivo de esta revisión narrativa fue abordar y esclarecer las propiedades biológicas, mecanismos de acción y principales aplicaciones clínicas del ozono y su efectividad real, señalando las limitaciones de su uso. Se concluye que la ozonoterapia es un enfoque de apoyo eficaz y prometedor, sin embargo aún es necesario desarrollar protocolos específicos, así como aclarar su uso en determinadas áreas.

PALABRAS CLAVE: Ozonioterapia; Cicatrización de heridas; Inmunomodulación; Odontología.

1. INTRODUÇÃO

O ozônio desempenha um papel crucial na proteção dos organismos vivos contra os raios ultravioleta, contribuindo significativamente para a autolimpeza natural do nosso ambiente. A terapia com ozônio é caracterizada por não ser traumática, indolor e minimamente invasiva. Na área da saúde, particularmente na Odontologia, o ozônio tem sido apontado como eficaz na prevenção e tratamento de diversas patologias, estabelecendo uma conexão direta entre o bem-estar geral do indivíduo e sua saúde bucal (SEN; SEN, 2020).

O ozônio é um gás composto por três átomos de oxigênio. O seu uso representa um tratamento alternativo que potencializa o teor de oxigênio no corpo através da aplicação de ozônio nas superfícies corporais. Os efeitos benéficos do ozônio em propriedades biológicas englobam ação antimicrobiana, estimulação imunológica e efeitos biossintéticos, sendo utilizados tanto no tratamento quanto na manutenção de uma boa higiene oral (SAINI; 2011).

Atualmente, diante do crescente número de pacientes que apresentam resistência aos antibióticos, o ozônio vem se destacando como um coadjuvante terapêutico promissor. Em concentrações baixas, o ozônio é capaz de ativar levemente mecanismos antioxidantes, proporcionando benefícios terapêuticos em várias doenças inflamatórias (VENERI *et al.*, 2020). Isso é possível uma vez que o ozônio aumenta a produção de imunoglobulinas e a atividade dos macrófagos, regulando a resposta imunológica e exibindo ação antimicrobiana através de suas propriedades oxidantes. Também favorece

a síntese de proteínas e fatores de crescimento, além de oferecer efeitos analgésicos (VENERI *et al.*, 2020).

De modo geral, a terapia com oxigênio-ozônio é classificada como regenerativa, desde que sejam respeitadas as condições corretas de uso dessas substâncias. Nesse contexto, é possível antever a utilização do ozônio em terapias personalizadas, baseadas no histórico clínico dos pacientes (TRICARICO *et al.*, 2020).

Existem três métodos principais para a aplicação tópica de ozônio na Odontologia: água ozonizada, gás ozônio e óleo ozonizado (de oliva ou girassol) (SAINI, 201; BOTT; LANDUCCI; LIMA, 2022). Essas formas de aplicação têm sido amplamente utilizadas no auxílio à cicatrização de feridas cirúrgicas orais, mostrando-se eficazes no controle de microrganismos como *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus*, e na promoção de uma recuperação mais rápida, possivelmente devido ao aumento da concentração de oxigênio no local da lesão, o que favorece a formação de tecido de granulação e acelera a cicatrização (ISLER *et al.*, 2018; GHOSH *et al.*, 2020; PCHEPIORKA *et al.*, 2020; AL-SAAADI *et al.*, 2015; TRAVAGLI *et al.*, 2010; KOGILA *et al.*, 2021).

As infecções de pele e tecidos moles representam uma preocupação significativa para o setor de saúde (ROTH; KRISHNAKUMAR; RAHIMI, 2023). O manejo de feridas agudas e crônicas impõe um ônus significativo aos sistemas de saúde, contribuindo para desafios clínicos, sociais e econômicos. Lesões cutâneas agudas que se transformam em feridas crônicas não cicatrizantes resultam em morbidade, mortalidade e custos significativamente maiores (ROMARY *et al.*, 2022).

Este artigo tem como objetivo investigar e analisar, por meio de uma revisão narrativa, o impacto e a eficácia da ozonioterapia no processo de reparação tecidual, explorando suas propriedades biológicas, mecanismos de ação e potenciais aplicações clínicas para melhorar os resultados de cura em diversas condições de saúde.

2. METODOLOGIA

A pesquisa consistiu em uma revisão narrativa da literatura com abordagem qualitativa. Foram utilizadas bases de dados acadêmicas, como PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS e SciELO. Foram incluídos estudos conduzidos em humanos, disponíveis em inglês, português ou espanhol. Foram utilizados descritores e combinações de palavras-chave relacionadas ao tema, tais como: Ozonioterapia; cicatrização; Imunomodulação; Odontologia. Após a pesquisa nas bases de dados, os

títulos e resumos foram revisados para determinar sua relevância em relação aos objetivos da pesquisa. Os estudos selecionados na triagem inicial tiveram seus textos completos avaliados. Os textos completos foram avaliados quanto à qualidade metodológica, relevância temática e consistência com os objetivos propostos no estudo.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Propriedades biológicas e mecanismos de ação

O ozônio (O_3) é um gás presente na estratosfera que apresenta alto grau de decomposição devido à instabilidade molecular promovida pelos seus três átomos de oxigênio que se encontram em estados mesoméricos (HU *et al.*, 2019; BOCCI, 1999). A decomposição do ozônio dá origem ao Oxigênio e ao Oxigênio singleto. Na natureza, o O_3 é produzido por três fontes principais de energia: descargas elétricas, eletrólise química e radiação de luz ultravioleta (GONZÁLEZ DE LA TORRE *et al.*, 2012). O gás é incolor, de odor acre e explosivo na forma líquida ou sólida. Tem meia-vida de aproximadamente 40 minutos a uma temperatura de 20° C. Quando na atmosfera, sua principal função é de proteção dos efeitos nocivos da radiação UV (SKELENER *et al.*, 2023).

O ozônio apresenta propriedades capazes de reagir com substâncias inorgânicas e orgânicas até sua completa oxidação, formando óxidos de carbono, superóxidos e água (SKELENER *et al.*, 2023). Quando inalado, o ozônio reage com ácidos graxos poli-insaturados encontrados nos lipídios da camada de revestimento alveolar, para produzir produtos específicos denominados de produtos de ozonização lipídica. O ozônio também pode reagir com ácidos graxos insaturados para produzir ozonídeos de Criegee na ausência de H_2O . Porém, na presença de H_2O , são produzidos aldeídos e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (PRYOR *et al.*, 1995).

A pele é o maior órgão do corpo e serve como uma cobertura protetora essencial para a homeostase. Ela está constantemente sujeita a estressores ambientais, incluindo espécies reativas de oxigênio (ROS) de fontes tanto endógenas quanto exógenas. No entanto, além de fornecer uma barreira física contra essas injúrias, a pele também possui componentes imunológicos e antioxidantes. Essa defesa antioxidante compreende antioxidantes como superóxido dismutase, catalases, glutathione peroxidase e antioxidantes não enzimáticos de baixo peso molecular, como as isoformas de vitamina

E, vitamina C, glutathiona (GSH), ácido úrico e ubiquinol (VALACCHI; FORTINO; BOCCI, 2005).

A oxidação lipídica do ozônio ou ozonidação lipídica na pele pode gerar compostos carbonílicos voláteis, como a acetona, ácidos carboxílicos de cadeia longa e de baixa volatilidade, podendo gerar ainda espécies mais oxidadas, radicais livres ou aerossóis (MORRISON *et al.*, 2021). Os lipídios da pele são compostos por componentes oleosos insaturados de baixa volatilidade, incluindo esqualeno, triglicerídeos, ácidos graxos, colesterol e ceramidas e, devido a essa característica, o ozônio pode reagir prontamente com a maioria deles e, em sua reação, gerar inclusive ozonídeos de vida longa (MORRISON *et al.*, 2021).

Artigos científicos descrevem 3 possíveis formas de aplicação do ozônio para tratamento: água ozonizada ou hidroterapia com ozônio, óleo ozonizado de uso externo e gás, usado em procedimentos de auto-hemoterapia ou de forma tópica (SAINI, 2011; ZENG; LU, 2018). A ozonioterapia age promovendo o aumento da síntese de imunoglobulinas e da atividade de macrófagos. O ozônio desempenha um papel importante na regulação da resposta imunoinflamatória, mostrando atividade antimicrobiana com propriedades oxidantes secundárias, além de apresentar efeitos positivos na biossíntese de proteínas e no aumento os fatores de crescimento, agindo sobre a cicatrização tecidual e melhorando o reparo e regeneração. Ele também apresenta efeito analgésico (VENERI *et al.*, 2020), anti-viral e anti-fúngico, agindo também sobre leveduras e protozoários (ELVIS; EKTA, 2011). Tem ação antioxidante, anti-hipóxico devido alterar a morfologia das hemácias, além de aumentar a disponibilização de O₂ por melhorar o metabolismo dos glóbulos vermelhos (THANOMSUB *et al.*, 2002; ROCHA, *et al.*, 2024).

Do ponto de vista bioquímico, a terapia com ozônio causa aumento na taxa de glicólise dos glóbulos vermelho, estimulando a produção de 2,3-difosfoglicerato, o que leva a um aumento na quantidade de oxigênio liberado para os tecidos. O ozônio ativa o ciclo de Krebs, aumentando a carboxilação oxidativa do piruvato, estimulando a produção de ATP. Também provoca uma redução significativa do NADH e ajuda a oxidar o citocromo C. Há um estímulo à produção de glutathiona peroxidase, catalase e superóxido dismutase, enzimas que atuam na eliminação de radicais livres, além de protegerem a parede celular. A produção de prostaciclina, um vasodilatador, também é induzida pelo O₃ (ELVIS; EKTA, 2011). Há tempos já foi demonstrado que os efeitos pró-oxigenantes

do ozônio estimulam a reparação tecidual pela via do fator nuclear 2 relacionado ao eritróide (Nrf2), um fator chave de transcrição envolvido na homeostase metabólica de células humanas e de importância crucial na sobrevivência das células cancerígenas, bem como na regeneração da pele (CLAVO *et al.*, 2003; GIUNTA *et al.*, 2001). Além disso, o ozônio possui efeito anti-inflamatório ao reduzir a ativação da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), diminuindo assim a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), ao mesmo tempo que estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10, IL-13 e fator transformador de crescimento-beta (TGF- β) (EL MELIGY *et al.*, 2023).

3.2 Aplicabilidade do ozônio

Primeiramente, o Ozônio foi utilizado para o tratamento de gangrena em soldados alemães durante a primeira guerra mundial devido a sua ação bactericida sobre o *Clostridium ssp.* (ZANG; LU, 2018), mas sua utilização era empírica e imprecisa. O controle da concentração de ozônio administrado é um aspecto fundamental da ozonioterapia, influenciando sua segurança e eficácia terapêutica. O ozônio exibe uma série de efeitos biológicos que o tornam valioso em diversas aplicações na Medicina e na Odontologia. Na Medicina, a ozonioterapia tem sido utilizada com êxito em várias áreas, como a Cardiologia, Dermatologia, Hematologia, Oncologia, Neurologia, Cabeça e Pescoço, Gastroenterologia, Urologia (ELVIS; EKTA, 2011), assim como na Odontologia, abrangendo Dentística, Periodontia, Implantodontia, Endodontia, Cirurgia, Estomatopatologia e Harmonização Orofacial (EL MELIGY *et al.*, 2023; AZARPAZHOOH, LIMEBACK, 2008; GHOSH *et al.*, 2020; PCHEPIORKA *et al.*, 2020; NOGALES *et al.*, 2020; D'AMBROSIO *et al.*, 2023; CRUZ *et al.*, 2023) com resultados promissores, podendo ser utilizado no tratamento da cárie, desinfecção dos canais radiculares, abscessos, fístulas, osteonecrose, infecções pelo vírus herpes simples 1, estomatite e candidíase, tratamento de periodontites e peri-implantites.

A ozonioterapia tem sido proposta para tratamento de osteonecroses. Fede *et al.* (2022) publicaram uma série de casos em que avaliaram a eficácia do protocolo OZOMPRAF, que utiliza gás ozônio, no tratamento de osteonecrose mandibular induzida por medicamento em pacientes que não elegíveis para tratamento cirúrgico. Os autores realizaram ente 7 a 16 ciclos de aplicação, dependendo da necessidade de cada paciente, e verificaram que ao término de 18 a 24 meses todas as lesões estavam cicatrizadas. Nesse

protocolo, o intuito foi criar sequestros ósseos nas lesões, permitindo sua posterior cicatrização. Em um relato de caso clínico, Ferreira de Campos *et al.* (2022) avaliaram um protocolo de ozonioterapia que utilizou gás ozonizado, água ozonizada de óleo ozonizado em osteonecrose relacionada ao alvéolo do dente 38, extraído 3 meses antes. A paciente tinha em seu histórico médico tratamento com radioterapia, realizado 10 anos antes. Os autores realizaram um total de 30 sessões e acompanharam clinicamente a paciente por 3 anos, verificando total remissão da dor e reparo da lesão.

A ozonioterapia tem sido descrita na literatura como agente promotor da redução do tempo de cicatrização pós exodontias, pois promove a síntese de pseudomembrana sobre o alvéolo e que atua como agente de proteção física. O aumento do metabolismo dos fibroblastos e a capacidade de angiogênese promovida pelas técnicas de ozonioterapia atuam mediando e reduzindo o processo inflamatório, reduz o edema, além de apresentar características de ação analgésica, eficaz no tratamento dos sinais e sintomas de alveolite (PAI *et al.*, 2014). Isso ocorre devido à diminuição da produção de mediadores pró-inflamatórios, pela oxidação de mediadores metabólicos da dor, melhora da microcirculação sanguínea local, permitindo um aumento da oxigenação tecidual, eliminação de toxinas e em geral à resolução do distúrbio fisiológico que gerou a dor (MAURO *et al.*, 2019). Além disso, o ozônio medeia a síntese de interleucinas, leucotrienos e prostaglandinas e, portanto, é benéfico para redução do processo inflamatório e da sensibilidade dolorosa (ISLER *et al.*, 2018).

Em um estudo clínico controlado, Ramirez-Peña *et al.* (2022) avaliaram o efeito da administração do gás ozônio aplicado subgengivalmente em sítios periodontais de 33 pacientes previamente diagnosticados com periodontite generalizada estágio II ou III. Os pacientes foram submetidos a procedimento de biocompatibilização supragengival e, após 1 semana, receberam subgengivalmente, administração de gás ozônio ou ar nas bolsas periodontais. Esse procedimento foi repetido por 2 semanas consecutivas. Os dados clínicos e microbiológicos foram colhidos após 4 semanas. Os autores perceberam uma melhora nos parâmetros mobilidade dental, nível de inserção clínica e sangramento à sondagem nos sítios em que se administrou gás ozônio, além de melhora no padrão subgengival do biofilme nesses sítios e concluíram que o método trouxe melhoria significativa para o tratamento da periodontite. Porém, em uma recente revisão sistemática conduzida por D'Ambrosio *et al.* (2023), os autores mostraram resultados conflitantes quando da utilização do ozônio em gel, óleo, gás e água ozonizada como

tratamento coadjuvante para periodontite e peri-implantite. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os autores incluíram 17 artigos, que avaliaram os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, nível de inserção clínica, índice de placa e parâmetros radiográficos de reabsorção óssea. Os resultados dicotômicos levaram os autores concluir que, talvez por utilizarem metodologias distintas, a ozonioterapia não pôde ser considerada como um tratamento coadjuvante eficaz para o tratamento dessas afecções.

O ozônio em forma gasosa ou incorporado em óleos destaca-se como um tratamento para reparação de tecidos, uma vez que promove a cicatrização de feridas e possui propriedades antimicrobianas, imunológicas, antioxidantes e oxigenantes. A eficácia do óleo ozonizado pode representar uma terapia integrativa no tratamento de lesões teciduais, especialmente em pacientes com patologias como diabetes mellitus, aterosclerose e no processo de envelhecimento. Para doenças como úlceras ou estomatite aftosa, gengivite e dermatite, o óleo ozonizado auxilia no alívio da dor e aceleração do processo de cicatrização. No entanto, alguns estudos mostraram limitações na metodologia, sem randomização, duplo-cego ou cálculo de amostragem, demonstrando a necessidade de mais estudos clínicos para confirmar a eficácia tópica do ozônio (ANZOLIN; SILVEIRA-KAROSS; BERTOL, 2020). Em estudo pré-clínico em ratos (HAYASHI *et al.*, 2019) em que os autores conduziram um modelo de mucosite oral pós-quimioterapia, foi verificado que a utilização de água ozonizada na cavidade oral reduziu a contagem microbiana e melhorou o processo de remissão da estomatite induzida por quimioterapia oral. Mais estudos nesta área devem ser conduzidos para que conclusões mais precisas e protocolos sejam desenvolvidos para o tratamento dessas lesões.

Uma revisão sistemática delineou a eficácia e o uso do ozônio em estudos *in vitro* e *in vivo* na Odontologia (Tabela 1). Devido aos resultados conflitantes quando comparados estudos *in vitro* aos *in vivo*, os autores recomendam estudos clínicos com melhores delineamentos para melhor discussão sobre sua aplicabilidade e protocolos que devem ser adotados (AZARPAZHOOH; LIMEBACK, 2008).

Tabela 1: Principais achados *in vitro* e *in vivo*. Fonte: adaptado de (AZARPAZHOOH; LIMEBACK, 2008).

Azarpazhooh; Limeback, 2008	
Resultados <i>in vitro</i>	Resultados <i>in vivo</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Boa evidência de biocompatibilidade do ozônio com células epiteliais orais humanas, fibroblastos gengivais e células periodontais; ▪ Evidências conflitantes sobre a eficácia antimicrobiana do ozônio, mas algumas evidências de que o ozônio é eficaz na remoção de microorganismos das linhas de água da unidade odontológica, da cavidade oral e das dentaduras; ▪ Evidências conflitantes para a aplicação de ozônio em endodontia; ▪ Evidências insuficientes para a aplicação de ozônio em cirurgia oral e implantologia; ▪ Boas evidências da aplicação profilática de ozônio em odontologia restauradora antes do condicionamento e da colocação de dentes selantes e restaurações. 	<p>A aplicação clínica do ozônio na Odontologia no tratamento de cáries dentais não alcançou um forte nível de eficácia e de custo-benefício.</p>

Na medicina, as terapias utilizando ozônio em todas as formas de veículos têm sido amplamente estudadas, enfatizando aquelas para tratamento da pele, que sejam por doenças autoimunes, quer sejam por lesões infecciosas.

O estresse oxidativo é sugerido ter um papel importante no desenvolvimento de complicações do diabetes. Como a terapia com ozônio pode ativar o sistema antioxidante, influenciando o nível de glicemia e alguns marcadores de dano celular endotelial, Martínéz-Sanchés *et al.* (2005) investigaram a eficácia terapêutica do ozônio no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 e pés diabéticos e compararam o ozônio com a terapia com antibióticos por meio de um ensaio clínico controlado randomizado em 101 pacientes. O tratamento com ozônio melhorou o controle glicêmico, preveniu o estresse oxidativo, normalizou os níveis de peróxidos orgânicos e ativou a superóxido dismutase. O efeito farmacodinâmico do ozônio no tratamento de pacientes com pé diabético neuroinfeccioso pode ser atribuído à possibilidade de ser um eliminador de superóxido. Além disso, a cicatrização das lesões melhorou, resultando em menos amputações do que no grupo controle. Não houve efeitos colaterais. Estes resultados mostraram que o tratamento com ozônio médico poderia ser uma terapia alternativa no tratamento do diabetes e suas complicações.

Os mediadores inflamatórios contribuem para o comprometimento da vasculogênese ao reduzir a mobilização de células progenitoras endoteliais (EPCs) na vasculopatia aterosclerótica. Marfella *et al.* (2010) testaram a hipótese de que a

administração de uma mistura de oxigênio/ozônio (IMT) pode contrariar esse mecanismo fisiopatológico e melhorar a perfusão de tecidos dos membros em pacientes com isquemia crítica dos membros (ICM) em pacientes randomizados com dor em repouso ou úlceras isquêmicas e tensão de oxigênio transcutânea. Concluíram que a injeção intramuscular de IMT pode melhorar a cicatrização de feridas e a salvar membros em pacientes com ICM.

No estudo realizado por Zhang et al. (2014) em um total de 50 pacientes diabéticos tipo 2 complicados com úlceras do pé diabético (DFUs), a taxa de eficácia do grupo ozônio foi significativamente maior do que a do grupo controle (92% versus 64%, $P < 0,05$). A redução do tamanho da ferida foi significativamente maior no grupo ozônio do que no grupo controle ($P < 0,001$). Após o tratamento, as expressões das proteínas VEGF, TGF- β e PDGF no dia 11 foram significativamente maiores no grupo ozônio do que no grupo controle. A terapia com ozônio promove a cicatrização de feridas de DFUs através do potencial indução de VEGF, TGF- β e PDGF no estágio inicial do tratamento.

Fitzpatrick, Holland e Vanderlelie (2017) concluíram que atualmente, não há evidências conclusivas de que a terapia com ozônio seja um tratamento superior para feridas crônicas em comparação com tratamentos padrão. No entanto, os resultados consistentemente favorecem a aplicação de ozônio como tratamento para feridas crônicas, sugerindo potencial para a prática clínica convencional. A heterogeneidade e o pequeno número de investigações atuais limitam as conclusões que podem ser tiradas, isso sugere que mais pesquisas devam ser realizadas para consolidar os resultados existentes e garantir consistência antes que a prática clínica possa ser considerada. É vital que as pesquisas futuras continuem a avaliar os efeitos biológicos da terapia com ozônio e realizem mais ensaios clínicos duplo-cegos com acompanhamento a longo prazo para avaliar qualquer toxicidade a longo prazo. Os resultados desta meta-análise sugeriram que existem boas evidências para apoiar a terapia com ozônio como um procedimento médico potencialmente eficaz para o tratamento de feridas crônicas, o que requer investigação adicional. Oliveira Modena *et al.* (2022) também chamam atenção em uma revisão sistemática que, apesar de evidências de melhora em alguns tipos de lesões dermatológicas advindas de psoríase, úlceras cutâneas, dermatites, esclerose sistêmica, herpes zoster, ainda existe uma carência de estudos mais bem delineados para que haja consenso na utilização da ozonioterapia, assim como qual protocolo ser seguido.

5. CONCLUSÕES

Dessa maneira, pode-se concluir que a ozonioterapia é promissora como agente coadjuvante em áreas da Odontologia e da Medicina, porém ainda existe uma necessidade da realização de estudos com delineamentos com menos vieses para que seja sugerido como protocolo padrão de tratamento. Faz-se, portanto, necessária a realização de estudos clínicos controlados e longitudinais, assim como revisões sistemáticas com metanálises que corroborem a utilização de um determinado protocolo em detrimento de outro, assim como a via de aplicação do ozônio.

REFERÊNCIAS

- AL-SAAD, H. *et al.* Ozonated saline shows activity against planktonic and biofilm growing *Staphylococcus aureus* in vitro: a potential irrigant for infected wounds: Ozone and *S. aureus* biofilms. **International Wound Journal**, v. 13, n. 5, p. 936–942, 2016.
- AMBROSIO, F. *et al.* Is Ozone a Valid Adjuvant Therapy for Periodontitis and Peri-Implantitis? A Systematic Review. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 4, 2023.
- ANZOLIN, A.; DA SILVEIRA-KAROSS, N.; BERTOL, C. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? **Medical Gas Research**, v. 10, n. 1, p. 54, 2020.
- AZARPAZHOOH, A.; LIMEBACK, H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. **Journal of Dentistry**, v. 36, n. 2, p. 104–116, 2008.
- BOCCI, V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? **British Journal of Biomedical Science**, v. 56, n. 4, p. 270–279, 1999.
- BOTT, Nara Alice Moro; LANDUCCI, Luis Fernando; LIMA, Carolina Félix Santana Kohara. OZÔNIO NA ODONTOLOGIA. **Revista Científica Unilago**, v. 1, n. 1, 2022.
- CLAVO, B. *et al.* Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 9, n. 2, p. 251–256, 2003.
- CRUZ, A. G.; ALBUQUERQUE, N. M.; COSTA, M. C. Influência da ação integrativa da ozonioterapia na harmonização orofacial. **Journal of Multidisciplinary Dentistry**, v. 13, n. 1, p. 142–148, 2023.
- D'AMBROSIO, F. *et al.* Is ozone a valid adjuvant therapy for periodontitis and Peri-implantitis? A systematic review. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 4, p. 646, 2023.

DI FEDE, O. *et al.* Ozone infiltration for osteonecrosis of the jaw therapy: A case series. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 18, p. 5307, 2022.

EL MELIGY, O. A.; ELEMAM, N. M.; TALAAT, I. M. Ozone therapy in medicine and dentistry: A review of the literature. **Dentistry Journal**, v. 11, n. 8, p. 187, 2023.

ELVIS, A. M.; EKTA, J. S. Ozone therapy: A clinical review. **Journal of Natural Science, Biology, and Medicine**, v. 2, n. 1, p. 66–70, 2011.

FERREIRA DE CAMPOS, U. Ozone therapy as adjuvant to the treatment of osteoradionecrosis. Case report. **Ozone Therapy Global Journal**, v. 12, n. 1, p. 71–79, 2022.

FITZPATRICK, E.; HOLLAND, O. J.; VANDERLELIE, J. J. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. **International Wound Journal**, v. 15, n. 4, p. 633–644, 2018.

GHOSH, D. *et al.* Comparison of efficacy of ozonated water, normal saline, and povidone-iodine after surgical removal of impacted mandibular third molars: A cross-sectional study. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 9, n. 8, p. 4139–4144, 2020.

GIUNTA, R. *et al.* Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. **Annals of Hematology**, v. 80, n. 12, p. 745–748, 2001.

GONZÁLEZ DE LA TORRE, H. *et al.* Clasificaciones de lesiones en pie diabético: Un problema no resuelto. **Gerokomos**, v. 23, n. 2, p. 75–87, 2012.

HAYASHI, K. *et al.* Effects of ozone nano-bubble water on mucositis induced by cancer chemotherapy. **Biochemistry and Biophysics Reports**, v. 20, n. 100697, p. 100697, 2019.

HU, L.-Y. *et al.* Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Therapies based on CIPN mechanisms. **Current Neuropharmacology**, v. 17, n. 2, p. 184–196, 2019.

ISLER, S. C. *et al.* Effects of laser photobiomodulation and ozone therapy on palatal epithelial wound healing and patient morbidity. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 36, n. 11, p. 571–580, 2018.

KOGILA, A. V. *et al.* A comparative study of pain and healing in post-dental extraction sockets treated with ozonated water/oil and normal saline. **Journal of Maxillofacial and Oral Surgery**, v. 21, n. 4, p. 1119–1125, 2022.

MARFELLA, R. *et al.* Use of a non-specific immunomodulation therapy as a therapeutic vasculogenesis strategy in no-option critical limb ischemia patients. **Atherosclerosis**, v. 208, n. 2, p. 473–479, 2010.

MAURO, R. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: the smell of protection in acute and chronic diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, 2019.

MORRISON, G. C. *et al.* Yields and variability of ozone reaction products from human skin. **Environmental Science & Technology**, v. 55, n. 1, p. 179–187, 2021.

NOGALES, C. G. *et al.* Ozone therapy: adjuvant to endodontic treatment in a subluxation case - case report. **Ozone Therapy Global Journal**, v. 10, n. 1, p. 171–177, 2020.

OLIVEIRA MODENA, D. A. *et al.* Ozone therapy for dermatological conditions: A systematic review. **The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 15, n. 5, p. 65–73, 2022.

PAI, S. A. *et al.* Potential of ozonated sesame oil to augment wound healing in rats. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, n. 1, p. 87–92, 2014.

PCHEPIORKA, R. *et al.* Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of rats. **Archives of Oral Biology**, v. 119, p. 104889, 2020.

PRYOR, W. A.; SQUADRITO, G. L.; FRIEDMAN, M. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 19, n. 6, p. 935–941, 1995.

RAMIREZ-PEÑA, A. M. *et al.* Ozone in patients with periodontitis: A clinical and microbiological study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 10, p. 2946, 2022.

ROCHA, G. L., *et al.* Ozonioterapia em pequenos animais. **Pubvet**, v. 18, n. 07, p. e1624-e1624, 2024.

ROMARY, D. J. *et al.* Liquid ozone therapies for the treatment of epithelial wounds: A systematic review and meta-analysis. **International Wound Journal**, v. 20, n. 4, p. 1235–1252, 2023.

ROTH, A.; KRISHNAKUMAR, A.; RAHIMI, R. Ozone as a topical treatment for infected dermal wounds. **Frontiers in Bioscience (Elite edition)**, v. 15, n. 2, p. 9, 2023.

SAINI, R. Ozone therapy in dentistry: A strategic review. **Journal of Natural Science, Biology, and Medicine**, v. 2, n. 2, p. 151–153, 2011.

SCWHARTZ, A.; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G. Ozone Therapy and Its Scientific Foundation. **Spanish Journal of Ozone Therapy**, 2002.

SEN, S.; SEN, S. Ozone therapy a new vista in dentistry: integrated review. **Medical Gas Research**, v. 10, n. 4, p. 189–192, 2020.

SZKLENER, K. *et al.* Ozone in chemotherapy-induced peripheral neuropathy—current state of art, possibilities, and perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5279, 2023.

THANOMSUB, B. *et al.* Effects of ozone treatment on cell growth and ultrastructural changes in bacteria. **The Journal of General and Applied Microbiology**, v. 48, n. 4, p. 193–199, 2002.

TRICARICO, G. *et al.* A critical evaluation of the use of ozone and its derivatives in dentistry. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 17, p. 9071–9093, 2020.

VALACCHI, G.; FORTINO, V.; BOCCI, V. The dual action of ozone on the skin. **The British Journal of Dermatology**, v. 153, n. 6, p. 1096–1100, 2005.

VENERI, F. *et al.* Efficacy of ozonized water for the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled study. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 25, n. 5, p. e675–e682, 2020.

ZENG, J.; LU, J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. **International Immunopharmacology**, v. 56, p. 235–241, 2018.

ZHANG, J. *et al.* Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, p. 1–8, 2014.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Fátima Marrach Archangelo: Redação e estruturação do artigo científico e coleta de dados.

Allyson Henrique de Andrade Fornseca: Redação e revisão do artigo científico.

Eduardo Marrach: Redação e revisão do artigo científico.

Gabriela Giro: Orientação, análise dos dados e revisão do artigo científico.