

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

DENIS ZANGRANDO

**Ozonioterapia como método auxiliar na terapêutica dos
abscessos dentários**

BAURU

2022

DENIS ZANGRANDO

**Ozonioterapia como método auxiliar na terapêutica dos
abscessos dentários**

Dissertação apresentada à Faculdade de odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Sant'Ana

BAURU

2022

Zangrando, Denis

Ozonioterapia como método auxiliar na terapêutica dos abscessos dentários / Denis Zangrando. – Bauru, 2022.

46 p.: il.7; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2022.

Orientador Prof. Dr. Eduardo Sant'Ana

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Comitê de Ética da FOB-USP

Protocolo nº: 22092719.1.0000.5417

Data: 07/11/2019

Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
Assistência Técnica Acadêmica
Serviço de Pós-Graduação



FOLHA DE APROVAÇÃO

Dissertação apresentada e defendida por
DENIS ZANGRANDO
e aprovada pela Comissão Julgadora
em 13 de maio de 2022.

Prof. Dr. **MARCOS BARBOSA SALLES**

Prof. Dr. **ELIO HITOSHI SHINOHARA**

Prof. Dr. **PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS**
FOB-USP

Prof. Dr. **EDUARDO SANT ANA**
Presidente da Banca
FOB - USP


Prof. Dr. Marco Antonio Hungaro Duarte
Presidente da Comissão de Pós-Graduação
FOB-USP

 Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 | Bauru-SP | CEP 17012-901 | C.P. 73
 <https://posgraduacao.fob.usp.br>
 14 | 3235-8223 / 3226-6097 / 3226-6096
 posgrad@fob.usp.br

 [posgraduacaofobusp](https://www.facebook.com/posgraduacaofobusp)
 [@posgradfobusp](https://www.instagram.com/posgradfobusp)
 [fobuspoficial](https://www.youtube.com/fobuspoficial)
 [@Fobpos](https://twitter.com/Fobpos)

DEDICATÓRIA

Ao meu filho Alexandre, agradeço todos os dias por Deus ter me presenteado com criança tão especial, especial na verdadeira essência da palavra, superando suas dificuldades com suas estratégias e alegria, sempre com um sorriso estampado no rosto, contagiando todos ao seu redor.

A minha Esposa Mariana, mulher que admiro, minha guerreira, parceira e cúmplice em toda esta jornada, paciente em relação a minha formação como cirurgião, guerreira nas suas convicções, pessoa de caráter, excelente mãe e exemplar em sua carreira como docente.

Aos meus pais em especial a minha mãe por todo amor e carinho que recebi e ao otimismo e incentivo para nunca desistir de meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Ao amigo e incentivador em fazer o mestrado Prof. Doutor Elio Hitoshi Shinohara que com sua simplicidade, conhecimento vasto e amor a especialidade nos estimula na busca pelo conhecimento.

A todos os professores do departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia da FOB-USP, Prof. Dr. Osny Ferreira Junior, Prof. Dr. Eduardo Sanches Gonçales, Prof. Dr. Renato Yassatuka Faria Yaedú e Prof. Dr. Paulo Sergio Perri de Carvalho pelos ensinamentos e orientações durante o programa.

Em especial a meu orientador e amigo Prof. Dr. Eduardo Sant'ana que me deu a oportunidade e acreditou no projeto.

Aos meus colegas de mestrado do departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia pela amizade e parceria.

A Luciana Zanon por todo suporte e ajuda durante a jornada.

Aos funcionários da FOB – USP por sua simpatia, amizade e coleguismo.

A Dra Rosana Patricio diretora do Hospital Regional de Osasco SUS/SP, que permitiu e viabilizou a execução e coleta da amostra no referido Hospital.

A empresa PHILOZON ® que forneceu o equipamento para execução da pesquisa.

Ao meu sócio Jorge kabbach pela parceria de sempre em momentos difíceis, mas também nos bons momentos, meu irmão de batalha.

Ao amigo e professor Dr Marcos Barbosa Salles em nossas conversas sobre estresses oxidativo, radicais livres e artigos enviados para Leitura.

Aos meus coordenadores Dr Iron Ricardo Machado Snidei (Hospital Regional de Osasco SUS/SP) e Dra. Deborah Antioqui (Prefeitura municipal de Cubatão) que me permitiram usufruir da licença prêmio para frequentar os créditos do mestrado e crescer profissionalmente.

Aos enfermeiros e técnicos de enfermagem do Hospital Regional de Osasco SUS/SP que sempre me ajudaram em todo curso do estudo.

“Não tente ser uma pessoa
de sucesso.

Em vez disso, seja uma
pessoa de valor.”

Albert Einstein

RESUMO

A ozonioterapia apresenta-se como tratamento complementar promissor adjuvante aos protocolos cirúrgicos e de suporte antibiótico nas infecções graves hospitalares. A comprovação deste efeito bactericida da água ozonizada em estudos em humanos é de suma importância no tratamento das infecções maxilo faciais complexas, tendo em vista que é crescente o número de cepas resistentes aos mais variados tipos de antibióticos. O objetivo do presente estudo foi avaliar o possível efeito tópico coadjuvante da ozonioterapia conjuntamente ao uso dos antibióticos e terapia cirúrgica convencional. Foi realizada avaliação comparativa em pacientes com infecções odontogênicas no Hospital Regional de Osasco, Sistema Único de Saúde São Paulo (SUS/SP), onde dois grupos receberam tratamento convencional (drenagem+remoção do foco dentário quando possível) e antibioticoterapia adequada para a infecção; e o grupo controle (SF) recebeu irrigação com soro fisiológico 0,9% e o grupo teste (OZ) recebeu tratamento adjuvante com água ozonizada. Para isso foram avaliados os seguintes parâmetros: exames laboratoriais pré e pós tratamento (proteína C reativa e leucócitos), melhora clínica e tempo de internação. Após análise estatística, observou-se que os grupos OZ e SF foram muito similares em relação a redução dos dois parâmetros avaliados.

Palavras chave: ozônio; água ozonizada; infecção focal dentária; cirurgia oral.

ABSTRACT

Ozone therapy as an auxiliary method in the treatment of dental abscesses

Ozone therapy presents itself as a promising complementary treatment adjunct to surgical protocols and antibiotic support in serious hospital infections. Proof of this bactericidal effect of ozonated water in human studies is of paramount importance in the treatment of complex maxillofacial infections, given that the number of strains resistant to the most varied types of antibiotics is increasing. The aim of the present study was to evaluate the possible adjuvant topical effect of ozone therapy together with the use of antibiotics and conventional surgical therapy. A comparative evaluation was carried out in patients with odontogenic infections at the Osasco Regional Hospital, São Paulo Health System (SUS/SP), where two groups received conventional treatment (drainage + removal of the dental focus when possible) and appropriate antibiotic therapy for the infection; and the control group (SF) received irrigation with 0.9% saline solution and the test group (OZ) received adjuvant treatment with ozonated water. For this, the following parameters were evaluated: pre- and post-treatment laboratory tests (C-reactive protein and leukocytes), clinical improvement and length of hospital stay. After statistical analysis, it was observed that the OZ and SF groups were very similar in relation to the reduction of the two parameters evaluated.

Keywords: ozone; ozonated water; focal dental infection; oral surgery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Bolsa de água Bidestilada 500ml refrigerada	27
Figura 2 -	Termostato da geladeira com temperatura controlada de 18 graus Celsius	28
Figura 3 -	Aparelho de ozônio da Philozon + coluna de água	28
Figura 4 -	Dreno de penrose n 2	29
Figura 5 -	Irrigação de loja com água ozonizada	29
Figura 6 -	Drenos de pen rose posicionados em drenagem de angina de Ludwig	29
Figura 7	Imagens representativa de TC com contraste, demonstrando a aparência clássica de uma hipodensidade com realce da borda periférica (seta). Tais lesões têm forte correlação com uma cavidade de abscesso drenável quando acessadas cirurgicamente	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Ilustração da divisão em relação ao gênero, idade e tratamento instituído participante no grupo (OZ) e grupo (SF).	32
Tabela 2 -	ilustração da divisão em relação ao gênero participante no grupo (SF)	32
Tabela 3 -	ilustração da divisão em relação ao gênero participante no grupo (OZ)	33
Tabela 4 -	Gráfico mostrando a evolução dos resultados quantitativos de Proteína c reativa no D0,D3e D7	33
Tabela 5 -	Gráfico mostrando a evolução dos dados paramétricos Leucograma no D0, D3e D7	34
Tabela 6 -	Marcadores de proteína c reativa e leucócitos dos pacientes dos grupos (OZ) D0,D3D7,(SF) D0,D3,D7	38 35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

O₃- Ozônio

SNC- Sistema Nervoso Central

ROS- Espécies reativas de oxigênio

TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUS/SP- Sistema Único de Saúde- São Paulo

OZ- Grupo ozonioterapia

SF- Grupo soro fisiológico

CCIH- Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

AFIP- Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa

FIDI- Fundação Instituto de Pesquisa e Estudo de Diagnóstico por Imagem

DO- período inicial

D3- 3 dias pós-operatórios

D7- 7 dias pós-operatórios

BRONJ- biphosphonate-related osteonecrosis of jaws (osteonecrose dos maxilares relacionadas aos bisfosfonatos)

MBRONJ- *medication-related osteonecrosis of the jaws* (osteonecrose dos maxilares relacionadas a medicações)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	INFECÇÕES ODONTOGÊNICAS	18
2.2	TRATAMENTO DE INFECÇÕES ODONTOGÊNICAS	19
2.3	OZONIOTERAPIA	21
3	PROPOSIÇÃO	24
4	METODOLOGIA	25
4.1	DESENHO EXPERIMENTAL	25
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
4.3	LOCAL E DATA DO RECRUTAMENTO	26
4.4	GRUPOS DE ESTUDO	26
4.5	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	26
4.6	PREPARO DA ÁGUA OZONIZADA	27
4.7	CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS	28
5	RESULTADOS	31
6	DISCUSSÃO	36
7	CONCLUSÃO	40
	REFERÊNCIAS	41
	ANEXOS	45

1 INTRODUÇÃO

A ozonioterapia é alternativa moderna e não medicamentosa para controlar as complicações pós-operatórias (BOCCI, 1999). As propriedades antibacterianas do ozônio (O₃), bem como sua eficácia no tratamento de infecções, propriedades hemodinâmicas e anti-inflamatórias foram demonstradas (ELVIS; EKTA, 2011). As propriedades químicas favoráveis, são utilizadas na terapia de ozônio para tratar feridas infectadas, lesões de decúbito, queimaduras, ulcerações, inflamação da pele e tecido ósseo ou efeitos colaterais relacionados à radioterapia. Ozônio também é usado para tratar inflamações e infecções de certos órgãos internos, especialmente quando a antibioticoterapia não conseguiu controlar bactérias multirresistentes (NOGALES *et al.*, 2008; SOUZA *et al.*, 2010).

As vantagens deste tratamento são: simplicidade de execução, boa tolerância dos pacientes, ausência de efeitos colaterais ou reações adversas e alta eficiência médico-social (BOCCI, 1999).

A via tópica, devido a sua baixa toxicidade, tem sido bastante utilizada sob a forma de água ou óleo ozonizados (IORIO *et al.*, 2016).

As infecções odontogênicas podem estar relacionadas a complicações periodontais e/ou pulpares. A bactéria e o exsudato inflamatório estendem-se do sulco gengival através do periodonto até a região periapical, onde desenvolve o processo infeccioso (FREITAS, 2006; TOPAZIAN; GOLDBERG, 2007). As infecções pulpares, geralmente provocadas por lesões cáries, levam a processo de necrose do tecido neurovascular com extravasamento de bactérias e exsudato inflamatório através do forame apical dentário. A virulência bacteriana e a anatomia local determinam a gravidade e a localização do processo infeccioso (TOPAZIAN; GOLDBERG, 2007).

As celulites e abscessos devem ser tratadas com incisão e drenagem e/ou decompressão dos espaços mastigatórios envolvidos, instalação de drenos de penrose sob anestesia geral ou local e sempre que possível remoção do foco infeccioso. O paciente deve receber terapia antibiótica e corticóide endovenoso além de suporte com hidratação endovenosa associado a hidratação via oral e dieta hipercalórica e hiperprotéica (FREITAS, 2006; TOPAZIAN; GOLDBERG, 2007).

Os pacientes se não tratados corretamente ou não acompanhados de forma multidisciplinar, podem evoluir com complicações como mediastinite, trombose de seio cavernoso, tromboflebite de veia jugular interna, empiemas, osteomielites, fascites necrotizantes, pneumonias aspirativas e óbito.

Neste contexto, o uso da ozonioterapia como coadjuvante ao tratamento cirúrgico convencional torna-se promissor, baseando-se em estudos pregressos com resultados positivos (BOCCI, 1999). No entanto, esta terapia não apresenta estudos na literatura, associada ao tratamento de infecções odontogênicas. Desta forma, o objetivo primário deste estudo foi avaliar o potencial da associação da ozonioterapia ao tratamento convencional em infecções odontogênicas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INFECÇÕES ODONTOGÊNICAS

Os pacientes portadores de processos infecciosos agudos na região bucomaxilofacial apresentam sinais e sintomas clássicos, como dor, febre, aumento volumétrico em face e/ou cavidade bucal, rubor local, podendo evoluir com trismo (dificuldade de abertura de boca), disfagia (dificuldade de deglutição), dispnéia (dificuldade respiratória) e necessitar de terapia intensiva e suporte médico.

A evolução do curso da doença deve ser cuidadosamente monitorada com exames de imagem (tomografia computadorizada e radiografias) e laboratoriais somados aos sinais clínicos da evolução do paciente (FREITAS, 2006; TOPAZIAN; GOLDBERG, 2007).

A maioria dos casos que evoluem para angina de Ludwig são infecções polimicrobianas e incluem bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbias. Sendo comumente encontrados em ordem decrescente *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus áureos*, *Neisseria*, *haemophilus*, *bacterioides*, *non-A β-streptococcus*, *streptococcus pyogenes*, *fusobacterium*, *Prevotella* e *Eikenella* (PRABHU; NIRMALKUMAR, 2019).

Pacientes com alterações sistêmicas fora de controle, como diabetes mellitus, insuficiência renal, hipertensão arterial e imunossupressão são grupos que devem receber atenção especial no curso de seu tratamento, pois tem maior chance de evoluírem mal. A coleta de secreção e ou tecido para cultura e antibiograma durante o ato cirúrgico, deve ser levado em consideração, pois este resultado minimiza erros na escolha do antibiótico para ampliar o espectro de ação da antibiótico terapia que foi escolhida de forma empírica no primeiro momento na urgência ou emergência. Pacientes devem ser acompanhados de forma multidisciplinar, podendo evoluir com complicações como mediastinite, trombose de seio cavernoso, tromboflebite de veia jugular interna, empiemas, osteomielites, fascites necrotizantes, pneumonias aspirativas, sepse, deterioração do estado geral e óbito.

2.2 TRATAMENTO DE INFECÇÕES ODONTOGÊNICAS

Um tópico controverso na cirurgia bucomaxilofacial é se deve ou não extrair dentes, acometidos por abscesso. Muitos dentistas e médicos ainda acreditam que a extração de dentes na presença de infecção aguda pode fazer com que a bactéria permeie pelos espaços fasciais e dissemine infecção.

Embora a literatura sobre este tópico seja conflitante, o objetivo deste artigo é revisar a literatura e fornecer ao clínico recomendações baseadas em evidências sobre extração de dentes no cenário de infecção aguda.

Os defensores da extração tardia recomendaram adiar a extração até que a infecção se localize e a resposta inflamatória aguda cesse. Grande parte dessa crença decorreu de relatos sobre pacientes que desenvolveram infecções graves nos espaços fasciais profundos e do sistema nervoso central (SNC) com risco de vida ou septicemia, após a extração de dentes infectados. A maioria das infecções é polimicrobiana e inclui bactérias anaeróbicas e aeróbicas. A complicação mais temida da angina de Ludwig é a obstrução das vias aéreas. Outras complicações incluem mediastinite, ruptura da artéria carótida, tromboflebite da veia jugular interna, empiema, fascíte necrosante, osteomielite, pneumonia aspirativa e óbito (Read-Fuller; Mueller; Finn, 2015). A controvérsia continuou nos últimos tempos, com alguns investigadores a favor da resolução da infecção antes da remoção do dente e outros a favor da extração imediata.

Frew (1937), baseado em sua experiência clínica, advertiu contra a extração de dentes agudamente infectados. Ele afirmou que os dentes do siso com pericoronarite não devem ser extraídos imediatamente devido ao risco de induzir celulite e morte. Sugeriu que o opérculo inflamado sobrejacente fornece “habitat para microorganismos”. Em sua opinião, “interferência cirúrgica” pode resultar em osteomielite ou celulite, resultando em infecção grave com risco de vida. Em vez disso, recomendou que o paciente recebesse antibióticos e que o tratamento paliativo (irrigação ao redor do dente afetado, curetagem, excisão do opérculo ou remoção do dente oposto) fosse realizado e o dente extraído posteriormente, uma vez que a inflamação estivesse resolvida ou a infecção represada numa loja (abscesso), e aí sim, poder ser drenado (KAY, 1966).

Alternativamente (GLUCK,1939), a partir da experiência clínica de aproximadamente 600 pacientes, descobriu que a extração imediata do dente diante de infecção aguda é benéfica. Gluck [\(1939\)](#) enfatizou que a extração imediata evita colocar o paciente em dor contínua, diminuição do sono e diminuição da ingestão oral. Além disso, a remoção do dente agressor removeu a fonte da infecção e forneceu caminho para a evacuação do pus através do alvéolo de extração, resultando em resolução mais rápida da infecção. Nenhum de seus pacientes sofreu de celulite ou infecções graves com risco de vida no pós-operatório. No pós-operatório, os pacientes de Gluck [\(1939\)](#), no entanto, tiveram edema e trismo exacerbados, que ele atribuiu aos efeitos inflamatórios da injeção de anestésico local. Todos os seus pacientes tiveram rápida resolução da infecção e de todos os sintomas após a extração do dente. Com base na literatura, a recomendação é extrair os dentes infectados o mais rápido possível, considerando a condição médica geral de um paciente. Quanto mais tempo dente necrótico permanece, maior a probabilidade de causar infecção dos espaços fasciais, com maior morbidade e possível mortalidade. Extração precoce, juntamente com incisão e drenagem, e antibióticos conforme indicado, acelera a recuperação. Relatos de disseminação grave de infecção no SNC após extração dentária são raras, e relação causal entre a extração e a disseminação da infecção, não foi estabelecido. Portanto, a crença de que a extração de dentes infectados pode causar risco de vida é infundada (JOHRI; PIECUCH, 2011).

Após trauma acidental ou cirúrgico segue-se o processo inflamatório, concomitante ao início do processo reparativo, sendo que muitas das citocinas expressas no início do processo de reparo, do mesmo modo estão presentes na organogênese (KHODR, 2002). Assim, criou-se a possibilidade de aproveitar o potencial contido no início do processo inflamatório/reparativo, e direcioná-lo para tecido organizado, já que a reparação do tecido lesado é definida nos estágios iniciais do processo (SEN, 2002).

Numa visão conservadora, os radicais livres produzidos após trauma cirúrgico ou acidental, levam ao dano e posteriormente à morte celular. Porém, recentes trabalhos indicam que, os radicais livres podem regular a sinalização intracelular (DROGE, 2002), sendo considerados como segundos mensageiros, em biologia molecular (SEN, 2003). O equilíbrio da produção de espécies

reativas de oxigênio (ROS) e o dano que estas possam causar estão relacionados à proteção antioxidante.

2.3 OZONIOTERAPIA

A terapia com ozônio (O_3) com propósitos terapêuticos iniciou-se no século 19. A primeira citação do ozônio foi feita pelo médico holandês Martin Van Marun em 1785, porém foi Christian Friedrich Schönbein em 1840, um professor da Universidade de Basel que notou a emergência de um gás pujante de cheiro elétrico. A nomenclatura “OZEIN” tem origem grega que significa odor, e uma característica detectada marcante é a capacidade de se aderir a substratos biológicos (BURNS, 1995; RUBIN, 2001).

O ozônio medicinal é uma mistura de oxigênio e ozônio puros na proporção de 0,05% a 5% de O_3 e de 95% a 99,5% de O_2 . A utilização do ozônio para fins terapêuticos teve seu primeiro relato na Primeira Guerra Mundial quando Albert Wolf que tratou com sucesso feridas de soldados alemães em putrefação, fraturas ósseas supuradas, fleimões e abscessos (AZARPAZHOOH; LIMEBACK, 2008).

O dentista Edward Frisch foi o primeiro a usar a água ozonizada no campo da Odontologia, tendo empregado a mesma como antisséptico em cirurgia orais (AZARPAZHOOH; LIMEBACK, 2008; NOGALES *et al.*, 2008).

A ozonioterapia na Medicina e Odontologia humana atualmente já é bastante difundida em alguns países como Itália, Alemanha, França, Suíça e Cuba. Diversos estudos comprovaram propriedades do ozônio, como ação antimicrobiana, antiálgica, antiinflamatória, imunoestimulante, oxigenadora, indutora de proliferação tecidual e neoangiogênese (FERREIRA, 1985; MACEDO, 2005;). Sabe-se que, devido ao seu alto poder oxidativo, o ozônio apresenta ação rápida contra bactérias, fungos, vírus e protozoários, com ação desinfetante e esterilizante, além de apresentar fácil manipulação e baixo índice mutagênico (AZARPAZHOOH; LIMEBACK, 2008, LAGE-MARQUES, 2009; BOCCI; 2011; RIPMONTI *et al.*, 2012, IORIO *et al.*, 2016). Os métodos de administração em animais e humanos incluem via oral, retal, vaginal e tópica (IORIO *et al.*, 2016), além da auto-hemoterapia ozonizada (BOCCI; 2011). Na forma de aplicação tópica, comprovou-se ação antiálgica e antiinflamatória, por

neutralizar mediadores neuroquímicos da dor e facilitar a metabolização e eliminação dos mediadores inflamatórios como histamina e bradicinina e, por isso, também minimizam edema e dor (KIM, 2009). Mostra-se imunoestimulante em baixas doses e imunoinibidor em doses mais elevadas (AZARPAZHOOH; LIMEBACK, 2008). A sensata utilização do ozônio se dá por, primeiramente, eliminar patógenos e, então, liberar oxigênio, ativar a proliferação de fibroblastos, matriz intercelular e queratinoblastos em feridas pela biocompatibilidade entre o ozônio e as células epiteliais e células periodontais da mucosa oral de humanos (MONTEVECCHI et al., 2013).

O elemento oxigênio-O₂ encontra-se em 53,8% da crosta terrestre e em uma proporção de cerca de 21% na composição do ar. Considerado indispensável para produção eficiente de energia tanto nos animais como plantas, porém em doses superiores ao encontrado na atmosfera, ele pode levar e causar danos irreversíveis e inclusive a morte celular. Com a evolução dos seres vivos eles criaram mecanismos para combater este efeito prejudicial, sendo estes efeitos antioxidantes compostos de mecanismos enzimáticos e não enzimáticos.

Estes efeitos deletérios sobre os seres vivos podem variar consideravelmente conforme o tipo de microorganismo, seu estado fisiológico, suas defesas oxidantes e sua dieta, assim como diferentes tecidos do mesmo organismo podem reagir e ser afetados de forma diferente (BASU, 1999).

A ozonioterapia tem ampla indicação de uso em várias patologias, por possuir características únicas, incluindo analgesia, ação antimicrobiana e ação imunoestimulante. O ozônio causa a inativação de bactérias, vírus, fungos e protozoários. A oxidação dos fosfolípidos e lipoproteínas da membrana das bactérias levam à sua ruptura. O ozônio em concentrações baixas de 0,1ppm já é suficiente para inativar as bactérias incluindo seus esporos (BROADWATER, 1973). Nos fungos, o O₃ inibe o crescimento em certos estágios fazendo com que eles fiquem mais sensíveis (BOCCI, 1994). Com os vírus, o O₃ lesiona a capacidade do ciclo reprodutor rompendo por contato da membrana do vírus com a peroxidação (CHANG *et al.*, 2012).

O ozônio foi utilizado como antisséptico em cirurgias bucais, na irrigação de feridas cirúrgicas e na hemostasia transoperatória, contribuindo com o processo de reparo através do estímulo à vascularização e maior oxigenação

local. Existem também algumas evidências da efetividade do ozônio aquoso aplicado para a descontaminação de superfícies de implantes dentários (AZARPAZHOOH; LIMEBACK, 2008). A água ozonizada surgiu como um importante agente antibacteriano oral e adjuvante à terapia periodontal (RAMZY *et al.*, 2005; DADWAD *et al.*, 2011; HAYAKUMO *et al.*, 2013; KATTI, 2013). Os métodos de aplicação incluem procedimentos indiretos e diretos, como a injeção intramuscular, bolsa de ozônio e outros. Na odontologia, os métodos técnicos indiretos, incluindo a água ozonizada, óleo ozonizado e o gerador de ozônio gasoso (FUCCIU *et al.*, 2008). Vários ensaios avaliaram a segurança e eficácia do ozônio na medicina para várias indicações terapêuticas. Estudos em humanos expuseram a plausibilidade biológica do impacto benéfico induzido pelo ozônio em várias condições patológicas (FIELD; WILCOX, 2017; CORSALINI *et al.*, 2018) e descreveram o mecanismo de ação do ozônio, que engloba a capacidade de inativar bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários, interrompendo a integridade da célula bacteriana; a capacidade de estimular o aumento dos glóbulos vermelhos taxa de glicólise; a capacidade de ativar a resposta imune causando o aumento da produção de interleucina-2 que determina uma cascata de reações imunológicas subsequentes (KAZANCIUGLU *et al.*, 2014).

3 PROPOSIÇÃO

O presente estudo teve por objetivo primário avaliar o potencial da Ozonioterapia como coadjuvante no tratamento de infecções odontogênicas por meio da análise de marcadores sanguíneos e evolução clínica.

4 METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CAAE 22092719.1.0000.5417, na data de 07/11/2019 (Anexo A). Todos os participantes foram convidados a participar como voluntários, sendo devidamente explicado de forma verbal e escrita os objetivos, riscos e benefícios relativos à pesquisa, sendo resguardadas as garantias do direito de acordar ou discordar do tratamento, bem como desistir da participação em qualquer momento da pesquisa. Todos os participantes concordaram livremente em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente à inclusão no estudo (Anexo B).

4.1 DESENHO EXPERIMENTAL

Este estudo é ensaio clínico controlado, randomizado, prospectivo de braços paralelos, realizado para avaliar a efetividade do uso de água ozonizada durante a drenagem de infecções dentárias comparada ao método convencional utilizando soro fisiológico 0,9%.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes que procuravam ou eram encaminhados ao Hospital Regional de Osasco Sistema Único de Saúde/São Paulo (SUS/SP), com diagnóstico de infecção dentária grave eram avaliados seguindo os seguintes critérios:

Critérios de inclusão: Indivíduos de ambos os sexos, de qualquer raça, com idade maior de 12 anos, com infecção dentária, com quadro de edema facial, trismo, leucocitose detectada em hemograma e indícios clínicos de infecção bucal.

Critérios de exclusão: gestantes, pacientes com necessidade cognitivas especiais, pacientes com dados insuficientes nos prontuários e aqueles que não concordaram em participar do estudo.

4.3 LOCAL E DATA DO RECRUTAMENTO

Os pacientes foram recrutados no período compreendido entre novembro de 2019 e dezembro de 2021 no Hospital Regional de Osasco –SUS-SP.

4.4 GRUPOS DE ESTUDO

Os participantes foram alocados nos grupos teste ou controle seguindo sequência aleatória gerada em programa de computador.

- Grupo 1 (OZ): tratamento cirúrgico convencional, antibioticoterapia e irrigação da loja com água ozonizada.
- Grupo 2(SF): tratamento cirúrgico convencional, antibioticoterapia e irrigação da loja com soro fisiológico a 0,9%.

4.5 PROCEDIMENTO CIRÚRGICO

Sob anestesia geral endovenosa, foi realizada descompressão e drenagem dos espaços mastigatórios acometidos pela infecção de origem odontogênica e remoção do foco da infecção quando possível. Após a exploração das lojas cirúrgicas, no grupo OZ foi feita irrigação com água ozonizada no volume de 500 ml preparada na potência 40mg/ml meia hora antes da cirurgia com instalação de drenos de penrose número 2 e curativo. No grupo SF, foi realizado o mesmo procedimento descrito acima, porém a irrigação foi realizada com soro fisiológico 0,9% no volume de 500 ml + instalação de drenos de penrose número 2+ curativo. Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo operador experiente e qualificado (DZ).

4.6 PREPARO DA ÁGUA OZONIZADA

A água duplamente destilada ozonizada foi preparada 30 minutos antes das cirurgias, utilizando o gerador de ozônio modelo MedPlus (Philozon®, Santa Catarina, Brasil) acoplado à coluna de vidro com conversor catalítico e difusor de microbolhas em tubo de aço inoxidável. A água bidestilada absorve de 20 a 25% de toda a concentração que lhe é oferecida (NOGALES et al., 2016), o gerador de ozônio foi regulado a $40\mu\text{g/mL}$ por 30min de borbulhamento em 5000ml de água bidestilada (Fresenius kabi Brasil LTDA-Aquiraz-CE). A concentração final foi de $8,0\mu\text{g/mL}$.



Figura 1 - Bolsa de água Bidestilada 500ml refrigerada



Figura 2 - Termostato da geladeira com temperatura controlada de 18 graus Celsius

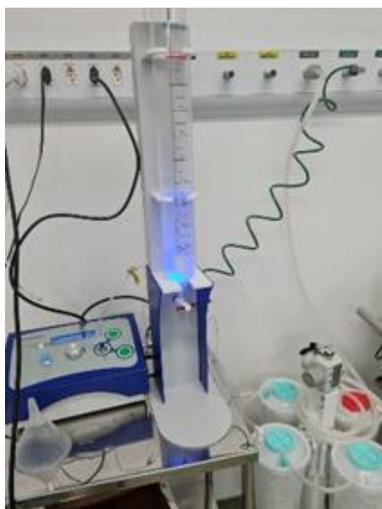


Figura 3 - Aparelho de ozônio da Philozon + coluna de água

4.7 CUIDADOS PÓS-OPERATÓRIOS

Todos os pacientes tiveram alimentação adequada fornecida pelo setor de nutrição do Hospital Regional de Osasco SUS/SP, bem como troca de curativos realizados 3 vezes ao dia. Os participantes foram instruídos a realizar bochecho com clorexidina 0,12% duas vezes/dia, foi administrada antibioticoterapia endovenosa preconizada pelo Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) (Ceftriaxona + clindamicina) de suporte como complemento. Os exames laboratoriais foram processados e analisados pelo laboratório AFIP (Associação

Fundo de Incentivo à Pesquisa) coletados no dia de entrada e após 3 e 7 dias. As imagens tomográficas foram realizadas pela empresa FIDI (Fundação Instituto de Pesquisa e Estudo de Diagnóstico por Imagem).



Figura 4 Dreno de penrose n 2



Figura 5 - Irrigação de loja com água ozonizada



Figura 6 - Drenos de pen rose posicionados em drenagem de angina de Ludwig

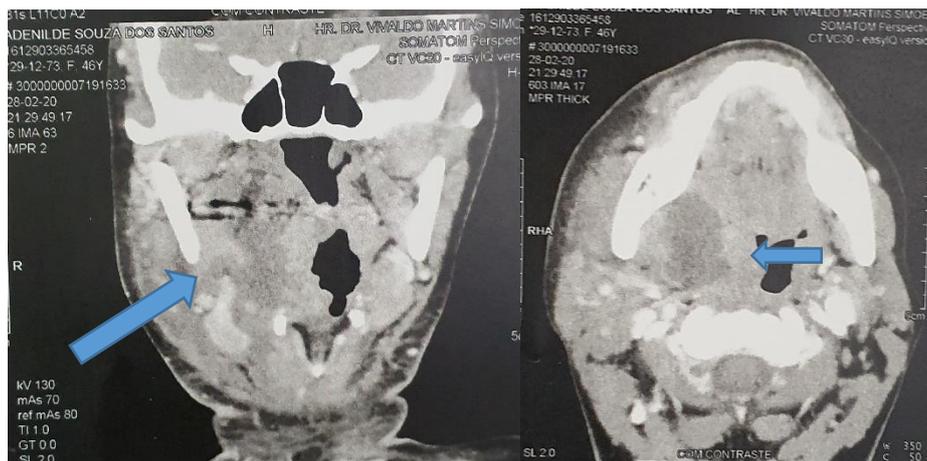


Figura 7 : Imagens representativa de TC com contraste, demonstrando a aparência clássica de uma hipodensidade com realce da borda periférica (seta). Tais lesões têm forte correlação com uma cavidade de abscesso drenável quando acessadas cirurgicamente.

Os parâmetros avaliados para análise da evolução dos tratamentos adotados no grupo controle e teste foram coletados dos hemogramas realizados. Os marcadores de proteína C reativa e leucócitos foram considerados para esta análise nos períodos iniciais e após 3 e 7 dias das intervenções. Além disso, foi avaliado o tempo para alta hospitalar. A estatística descritiva foi utilizada para caracterizar os grupos em relação aos parâmetros citados. O teste estatístico utilizado para avaliação dos grupos experimentais com dados não paramétricos foi o teste de Mann-Whitney de amostras independentes e para dados paramétricos, o teste T de Student. O nível de significância adotado foi de 5%.

5 RESULTADOS

Participaram deste estudo, 38 pacientes ao total, sendo 19 no grupo OZ e 19 no grupo teste SF. Deste total, no grupo OZ, 10 pacientes eram do gênero masculino e 9 do gênero feminino. No grupo SF, 08 pacientes eram do gênero masculino e 11 do gênero feminino. A idade média no grupo OZ era de 29 anos aproximadamente e no grupo SF 26 anos aproximadamente. Os dias de internação foram muito próximos, em média de 9 a 10 dias (TABELA 1,2,3).

Alguns casos mais graves chegaram a ter mais de 20 dias de internação, muitos passando quase uma semana dentro da unidade de terapia intensiva, sendo muito importante salientar que o estado geral, número de espaços faciais e tempo de evolução da doença contam neste diferencial de prognóstico e resolução do caso.

A maioria destes pacientes permaneceram fazendo uso de antibioticoterapia oral de forma empírica e só procuraram o hospital após piora do caso, alguns já em situação de catabolize importante por desnutrição e até desidratação pelo quadro de disfagia.

Temos assim uma variável importante que é o estado geral em relação a imunidade do paciente e o estágio que a patologia chega para tratamento, impactando significativamente no tempo de evolução e cura dos mesmos.

Devido ao quadro de trismo severo, por muitas vezes, não se consegue realizar a extração do foco dentário no primeiro tempo como pode-se comprovar na tabela dos grupos OZ e SF (TABELA 1).

Na análise descritiva dos dados observou-se similaridade nos tempos D3 e D7 entre os grupos tratados com água ozonizada e soro fisiológico. No D3 em relação a redução da Proteína c reativa, sugere-se que houve melhora superior no grupo OZ. Os grupos foram similares em relação a redução de leucócitos (TABELA 4, 5, 6).

Uma das características marcantes comparando os dois grupos foi o parâmetro clínico de odor que desaparecia logo após o procedimento/lavagem com água ozonizada e mantinha-se no primeiro dia de pós-operatório.

Na análise estatística, em D0 os grupos experimentais apresentaram-se heterogêneos. Foi adotado o teste para avaliação de dados não paramétricos, comparando os dois grupos nos tempos experimentais D3 e D7, com exceção do parâmetro PCR (D3) que foi avaliado por teste T de Student. Observou-se que não houve diferença estatisticamente significantes entre os grupos em relação ao PCR e número de leucócitos ($p>0,05$) nos diferentes tempos de avaliação.

Tabela 1 – Ilustração da divisão em relação ao gênero, idade e tratamento instituído.

GRUPOS		OZ	SF
SEXO	MASCULINO	11	09
	FEMININO	8	10
IDADE		29	26
DIAS INTERNADOS		10	10,4
TRATAMENTO	DRENAGEM	12	14
	DRENAGEM+EXO	7	5

Tabela 2 – Ilustração da divisão em relação ao gênero participante no grupo (OZ).

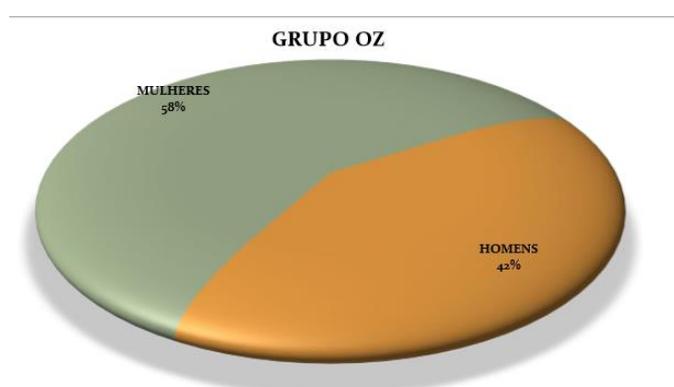


Tabela 3 – ilustração da divisão em relação ao gênero participante no grupo (SF).

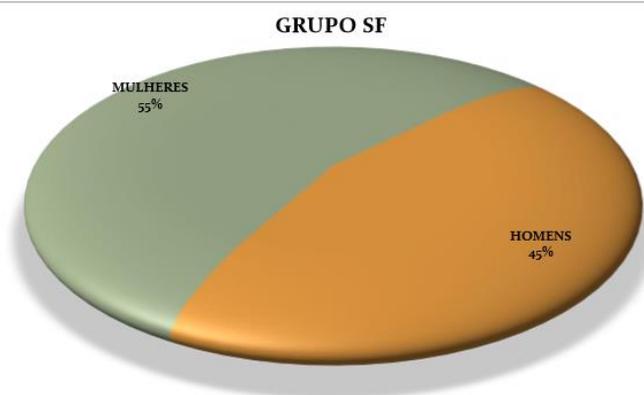


Tabela 4 – Gráfico mostrando a evolução dos resultados quantitativos de Proteína c reativa no D0, D3e D7

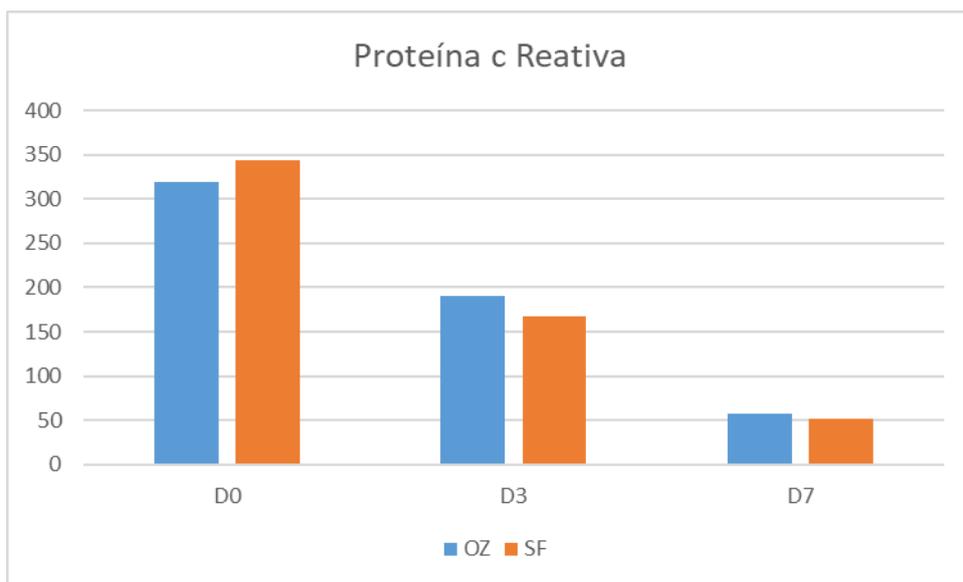


Tabela 5 – Gráfico mostrando a evolução dos dados paramétricos Leucograma no D0, D3e D7

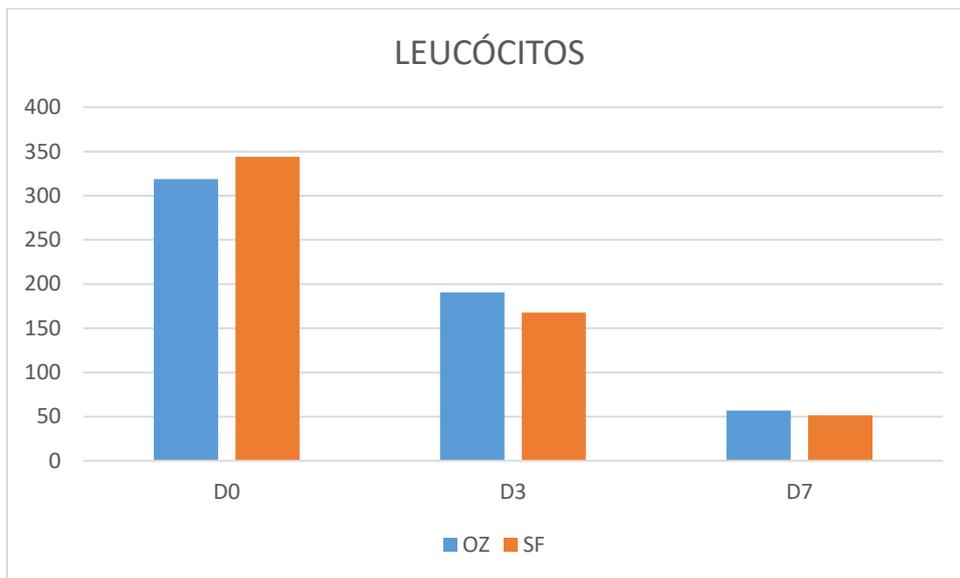


Tabela 6 -Marcadores de proteína c reativa e leucócitos dos 38 pacientes dos grupos (OZ) DO,D3D7,(SF) D0,D3,D7.

LEUC OZ	D1	D3	D7		LEUC SF	D1	D3	D7		PCROZ	D1	D3	D7		PCR SF	D1	D3	D7
PAC1	13,55	10,46	12,96	x	PAC23	23,18	15,21	6,46		PAC1	16,4	2,7	1		PAC23	13,6	13,1	1,9
PAC2	15,27	6,45	6,9	x	PAC2	20,9	13,59	11,7		PAC2	20,1	8,4	1,3		PAC2	66,3	5	3,9
PAC3	14,2	11,7	9,97	x	PAC21	10,89	6,99	6,95		PAC3	19,1	14,2	2,6		PAC21	8	32,9	0,8
PAC4	11,81	9,45	8,9	x	PAC4	8,19	9,76	9,75		PAC4	14,8	3,5	0,4		PAC4	5,3	0,8	0,6
PAC5	15,1	10,3	7,71	x	PAC5	8,19	7,11	0,6		PAC5	24,1	4,6	0,8		PAC5	2,75	5,3	0,6
PAC6	14,49	10,58	18,35	x	PAC6	16,46	15,86	14		PAC6	19,6	17,8	8,7		PAC6	20,1	8,4	1,3
PAC7	18,3	14,52	12,7	x	PAC7	12,55	11,29	10,7		PAC7	9,6	0,9	0,3		PAC7	13	3,2	1,9
PAC8	8,5	14,2	11,7	x	PAC8	17,13	12,58	13,13		PAC8	46,1	17,9	7,3		PAC8	3,85	0,4	0,3
PAC9	12,3	14	16,25	x	PAC9	6,56	7,13	7,13		PAC9	16,6	8,4	2,2		PAC9	6,6	1,3	0,2
PAC10	19,13	12,77	7,13	x	PAC10	25,85	7,97	14,27		PAC10	30,9	5,6	7,2		PAC10	32	3,5	1,6
PAC11	26,3	19,05	12,89	x	PAC26	27,8	13,3	11,14		PAC11	15,5	4,2	2,2		PAC26	29,6	11,5	20,2
PAC12	10,7	9,55	8,38	x	PAC12	10,8	10,34	8,35		PAC12	8,3	5,3	3,4		PAC12	6,6	1,6	1,1
PAC13	10,77	8,74	7,9	x	PAC27	23,11	27,7	16,41		PAC13	20,9	5,3	1,8		PAC27	8,3	2,8	1,3
PAC14	15,29	11,21	8,89	x	PAC14	14,8	13,8	14,34		PAC14	22,1	13,2	7		PAC14	8,8	36,4	3,9
PAC15	11,35	13,92	10,84	x	PAC15	28,26	11,64	13,4		PAC15	9	25,1	1,4		PAC15	23,6	2,5	2,2
PAC16	15,14	10,29	7,9	x	PAC16	16,26	19,21	17,85		PAC16	4	3,2	1,5		PAC16	48,4	13,5	1,4
PAC17	14,31	8,45	8,2	x	PAC17	14,5	12,51	12,28		PAC17	5	3,2	2,2		PAC17	4,5	1,6	0,7
PAC18	10,7	5,9	7,6	x	PAC18	15,45	12,13	11,72		PAC18	8,8	46,1	5,4		PAC18	13,7	11	2,2
PAC19	10,77	8,47	7,9	x	PAC19	16,26	13,4	11,56		PAC19	7,9	0,9	0,3		PAC19	29	13,1	5,2
	267,98	210,01	193,07			317,14	241,52	211,74			318,8	190,5	57			344	167,9	51,3

6 DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo clínico randomizado controlado mostrou que ambos os grupos experimentais apresentaram redução nos níveis de proteína C reativa e leucócitos totais. Na análise comparativa entre os grupos nos tempos D3 e D7 não se observou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos OZ e SF. Em relação ao tempo de internação hospitalar e ao curso da doença os grupos também foram similares.

Estudos progressos avaliaram o uso da ozonioterapia em diferentes formas de infecções bucais. Em Periodontia, o uso do ozônio foi avaliado na irrigação de bolsas periodontais. O efeito da irrigação com água ozonizada em diferentes níveis de perda de inserção clínica foi feito dividindo a porcentagem de locais com perda de inserção clínica (perda de inserção clínica de 1 a 2 mm e perda de inserção clínica ≥ 3 mm). Para o grupo de teste, a irrigação com água ozonizada mostrou uma redução significativa na porcentagem de locais com perda de inserção clínica de 1 a 2 mm e perda de inserção clínica ≥ 3 mm. Por outro lado, o grupo controle mostrou uma redução significativa na porcentagem de perda de inserção clínica de 1-2 mm, mas não mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre T0 e T1. Embora o tratamento com água ozonizada tenha mostrado uma diferença estatisticamente mais significativa do que o tratamento com água destilada para perda de inserção clínica ≥ 3 mm, essa diferença entre os dois grupos não foi significativa. Assim, qualquer benefício adicional do uso de irrigação com água ozonizada não é significativo em comparação com o uso de irrigação com água destilada em termos de melhorar a perda de inserção (HABASHNEH *et al.*, 2014). O fato de o grupo controle ter recebido irrigação com água pode mascarar os resultados do grupo testado com ozônio, pois estudos mostraram que a irrigação oral com água tem benefícios terapêuticos na periodontite e reduz o nível de mediadores inflamatórios como interleucina-1 beta, prostaglandina E2, interleucina-10 e interferon-gama no fluido crevicular gengival (CHAVES *et al.*, 1994; CUTLER *et al.*, 2000). Este estudo, embora tenha sido utilizado em doença periodontal, corrobora com o presente achado e possivelmente a irrigação com soro fisiológico no grupo controle pode ter tido algum efeito modulador nos mediadores inflamatórios.

Já outro estudo na área de Periodontia observou efeitos positivos da ozonioterapia. Este estudo prospectivo randomizado comparou o tratamento não

cirúrgico periodontal associado a ozonioterapia gasosa com tratamento convencional. Os parâmetros periodontais de pacientes com periodontite generalizada severa foram avaliados após 3 e 6 meses. O estudo sugeriu que a raspagem e alisamento radicular combinado com ozonioterapia no tratamento da periodontite apresentou resultado superior comparado a raspagem e alisamento radicular isolada. (RAPONE *et al.*,2022)

Outro estudo avaliou o efeito de água ozonizada com nano-bolhas como adjunto ao tratamento periodontal comparado a um grupo controle (água), avaliando parâmetros clínicos e microbiológicos. Os pacientes foram avaliados após 4 e 8 semanas e o exame microbiológico antes e após o tratamento (1 e 8 semanas pós-tratamento). Foi observado ganho significativo em todos os parâmetros clínicos após 4 semanas em ambos os grupos. No entanto, a redução na profundidade de sondagem e ganho clínico de inserção foi significativamente maior no grupo teste (ozônio). Houve também significativa redução no número médio total de bactérias na placa subgengival no grupo teste. O presente estudo sugeriu que a irrigação subgengival com ozônio em nano bolhas pode ser um complemento valioso para o tratamento periodontal. Este estudo verificou o potencial do novo agente antimicrobiano como adjuvante ao tratamento periodontal (HAYAKUMO *et al.*,2012).

Outro estudo avaliou três soluções de irrigação: água ozonizada, solução salina normal e iodopovidona na redução de complicações pós-operatórias após a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores impactados. Os 100 pacientes foram categorizados em três grupos: Grupo I (cirurgias de terceiros molares com água ozonizada), Grupo II (cirurgias de terceiros molares com irrigação salina normal) e Grupo III (cirurgias de terceiros molares com irrigação de iodopovidona). Os parâmetros estudados no pós-operatório foram osteíte alveolar (alveolite), dor, trismo e infecção após uma semana de intervalo. Os resultados foram melhores estatisticamente para as cirurgias com a água ozonizada em comparação com solução salina normal e iodopovidona na redução da incidência de osteíte alveolar ou alveolite e dor. Não foi observada diferença estatisticamente significativa na incidência de trismo e taxa de infecção entre os três grupos estudados. Divergindo dos presentes resultados deste estudo, os autores concluíram que água ozonizada foi a melhor solução irrigadora quando comparada com soro fisiológico e iodopovidona em termos de redução da dor e alveolite após 1 semana de duração (GHOSH *et al.*,2020).

A água ozonizada também pode ser utilizada para modulação de dor, edema e trismo após cirurgias de terceiros molares mandibulares impactados. Um estudo

randomizado triplo cego incluiu pacientes com terceiros molares classe II-B de Pell-Gregory que necessitavam de exodontia. Foi realizada irrigação com água ozonizada (grupo 1) ou duplamente destilada (grupo 2). Dor, edema e trismo foram avaliados no período inicial, 24h, 48h, 72h e 7 dias após o tratamento. A média inicial de dor foi de 7,94 ($\pm 12,81$) (grupo 1) e 5,50 ($\pm 9,12$) (grupo 2) ($p > 0,05$). Houve redução estatisticamente significativa da dor, edema e trismo na análise intragrupo ($p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) ao comparar o edema e trismo entre os grupos. Concluiu-se que a água ozonizada foi compatível como método de irrigação, não inferior à água bidestilada, e teve efeitos satisfatórios no manejo da dor, edema e trismo após a remoção cirúrgica do terceiro molar (GLÓRIA *et al.*, 2020). Estes resultados mostram-se similares ao do presente estudo, pois não apresentaram resultados superiores ao controle, porém observou-se um quadro clínico favorável a ozonioterapia.

Outro estudo clínico randomizado de boca dividida avaliou o uso tópico de ozônio tópico sem antibióticos sistêmicos pós-operatórios enquanto o grupo controle não recebeu ozônio, mas apenas antibióticos sistêmicos. Ambos receberam prescrição de uso de analgésicos. O grupo do ozônio em gel demonstrou resultados positivos sendo um agente tópico para melhora do conforto pós-operatório e podendo ser considerado um substituto a antibioticoterapia sistêmica pós-operatória (SINVALINGAM *et al.*, 2016).

Outra forma de utilização do ozônio em infecções bucais é nos casos de osteonecrose. A utilização de ozonioterapia como tratamento auxiliar nos casos BRONJ (*biphosphonate-related osteoradionecrosis of jaws*) já se encontra bem difundida e estabelecida (AGRILLO *et al.*, 2006). A terapia com ozônio foi introduzida primeiramente como um novo protocolo terapêutico para pacientes com BRONJ, combinando curetagem local menor e uso de antibióticos. Eles observaram que o ozônio exercia um efeito positivo nos defeitos ósseos através do pré-condicionamento oxidativo, que estimula os sistemas antioxidantes endógenos e bloqueia a via xantina/xantina oxidase para geração de ROS (. Eles também afirmaram que o ozônio tem efeitos benéficos na circulação sanguínea, aumentando a concentração de glóbulos vermelhos e a taxa de antioxidantes da hemoglobina, que tem um efeito biológico nas propriedades germicidas do metabolismo do oxigênio, cálcio, fósforo e ferro (AGRILLO *et al.*, 2006).

Sendo assim, a literatura mostra-se bastante divergente em relação aos reais benefícios da ozonioterapia. No entanto, considerando-se especificamente as infecções bucais, existem poucos estudos sobre sua utilização, sendo o maior número associando esta terapêutica na Periodontia e Endodontia. Na Cirurgia Bucomaxilo facial, os estudos são focados em casos de alveolite, controle de edema pós-exodontia e MBRONJ (*medication-related osteonecrosis of the jaw*).

Desta forma, embora apresente algumas limitações como tamanho da amostra e heterogeneidade inicial entre os grupos, este estudo clínico randomizado controlado é pioneiro no uso da água ozonizada em casos de infecções odontogênicas agudas.

7 CONCLUSÃO

Não houve diferença na redução de proteína C reativa e leucócitos no tratamento de infecções odontogênicas comparando a irrigação com SF e OZ. Mais estudos são necessários para confirmar a efetividade das terapias com OZ nas infecções odontogênicas.

REFERÊNCIAS

- Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SM, Gallucci C, Iannetti G. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg.* 2006 Nov;17(6):1080-3.
- Al Habashneh R, Alsalman W, Khader Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res.* 2015 Feb;50(1):37-43.
- Azarpazhooh H, Limeback The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent.* 2008;36(2):104-16.
- Basu TK, Temple NJ, Carg ML. Antioxidants in human health and disease. London: British Library; 1999.
- Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone: a reappraisal. *J Int Med Res.* 1994;22(3):131-44.
- Bocci V. Biological and clinical effects of ozone has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999;56(4):270–9.
- Bocci AV, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture: a critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Med Gas Res.* 2011;1(1):6.
- Broadwater WT, Hoehn RC, King PH. Sensitivity of three selected bacterial species to ozone. *Appl Microbiol.* 1973;26(3):391-3.
- Burns DT. Early problems in the analysis and the determination of ozone. *Fresenius J Anal Chem.* 1997;357:178–83.
- Chang H, Lynch E, Grootvelt M. Oxidative consumption of oral biomolecules by therapeutically-relevant doses of ozone. *Adv Chem Eng Sci.* 2012;2(2):238-45.
- Chaves ES, Kornman KS, Manwell MA, Jones AA, Newbold DA, Wood RC. Mechanism of irrigation effects on gingivitis. *J Periodontol.* 1994 Nov;65(11):1016-21.
Chaves ES, Kornman KS, Manwell MA et al. Mechanism of irrigation effects on gingivitis. *J Periodontol* 1994;65: 1016–1021.
- Corsalini M, Di Venere D, Sportelli P, Magazzino D, Ripa M, Cantatore F, *et al.* Evaluation of prosthetic quality and masticatory efficiency in patients with total removable prosthesis: study of 12 cases. *Oral Implantol.* 2018;11(4):230–40.

Cutler CW, Stanford TW, Abraham C, Cederberg RA, Boardman TJ, Ross C. Clinical benefits of oral irrigation for periodontitis are related to reduction of pro-inflammatory cytokine levels and plaque. *J Clin Periodontol*. 2000 Feb;27(2):134-43.

Dadwad V, Gupta S, Kumar K, Sethi M, Masamatti S. Changing paradigm in pocket therapy – ozone versus conventional irrigation. *Int J Pub Health Den* 2011;2(2):7–12.

Droge W. Free radicals in physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95.

Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: a clinical review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011;2(1): 66–70.

Ferreira S, Mariano, R. C., Garcia Junior, I. R., Pellizer, E. P.. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. *Revista Odontológica de Araçatuba*, v.34, n.1, p.3638, 2013.

Field PA, Wilcox RR. Robust statistical methods: a primer for clinical psychology and experimental psychopathology researchers. *Behav Res Ther*. 2017;98()19–38.

Freitas R. *Tratado de cirurgia bucomaxilofacial*. São Paulo: Editora Santos; 2006.

Frew AL. Acute oral infections: when not to extract teeth. *J Am Dent Assoc*. 1937;24(3):440-2.

Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, Giordano C, Scafuro MA, Siniscalco D, Lettieri B, Rossi F, Maione S, Berrino L. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol*. 2009 Jan 28;603(1-3):42-9.

Ghosh D, Bhardwaj S, Koyalada S, Mahajan B, Verma S, Ettishree, Nayak B. Comparison of efficacy of ozonated water, normal saline, and povidone-iodine after surgical removal of impacted mandibular third molars: A cross-sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2020 Aug 25;9(8):4139-4144.

Glória JCR, Douglas-de-Oliveira DW, E Silva LDA, Falci SGM, Dos Santos CRR. Influence of ozonized water on pain, oedema, and trismus during impacted third molar surgery: a randomized, triple blind clinical trial. *BMC Oral Health*. 2020 Feb 5;20(1):41.

Gluck B. The advisability of immediate extraction in cases of swellings. *Dent Items Inter*. 1939;61:225.

Gurley B. Ozone: pharmaceutical sterilant of the future? *J Parenter Sci Technol*. 1985 Nov-Dec;39(6):256-61.

Hayakumo S, Arakawa S, Mano Y, Izumi Y. Clinical and microbiological effects of ozone nano- bubble water irrigation as an adjunct to mechanical subgingival debridement in periodontitis patients in a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2013;17(2):379–88.

Iorio, FBRD, Liberatore AMA, Koh IHJ, Otani C, Camilo FF. Ozonated mineral oil: preparation, characterization and evaluation of the microbicidal activity. *Ozone Sci Eng*. 2016;38(4):253-60

Johri A, Piecuch JF. Should teeth be extracted immediately in the presence of acute infection? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011;23(4):507-11

Katti SS, Chava VK. Effect of ozonised water on chronic periodontitis: a clinical study. *J Int Oral Health*. 2013;5(5):79 –84.

Kay LW. Investigations into the nature of pericoronitis. *Br J Oral Surg*. 1966;3(3):188-205.

KIM HS, Noh SU, Han YW, Kim KM, Kang H, Kim HO, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *J Korean Med Sci*;2009;24(3):368-74.

Khodr B, Khalil Z. Modulation of inflammation by reactive oxygen species: implications for aging and tissue repair. *Free Radic Biol Med*. 2001 Jan 1;30(1):1-8.

Lage-Marques, M. Estudo da ozonioterapia como contribuição para a odontologia veterinária [master thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2009.

Macedo SB; Cardoso CC. Uso do ozônio na odontologia. In: *Anais do 16º Conclave Internacional de Campinas 2005 mar/abr; Campinas, SP. Campinas: ACDC; 2005.*

Montevecchi, M.; Dorigo, A.; Cricca, M.; Checchi, L. Comparison of the antibacterial activity of na ozonated oil with chlorhexidine digluconate and povidone-iodine. *New Microbiologica*. 2013;36(3):289-302.

Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(4):75–84.

Nogales CG, Ferreira MB, Montemor AF, Rodrigues MF, Lage-Marques JL, Antoniazzi JH. Ozone therapy as an adjuvant for endodontic protocols: microbiological - ex vivo study and citotoxicity analyses. *J Appl Oral Sci*. 2016;24(6):607-13.

Prabhu SR, Nirmalkumar ES. Acute fascial space infections of the neck: 1034 cases in 17 years follow up. *Ann Maxillofac Surg*. 2019;9(1):118-23.

Ramzy MI, Gonna HE, Mostafa MI, Zaki BM. Management of Aggressive Periodontitis using ozonized water. *Egypt Med J N R C*. 2005;6(1):229–45.

Rapone B, Ferrara E, Santacroce L, Topi S, Gnoni A, Dipalma G, Mancini A, Di Domenico M, Tartaglia GM, Scarano A, Inchingolo F. The Gaseous Ozone Therapy as a Promising Antiseptic Adjuvant of Periodontal Treatment: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 16;19(2):985.

Read-Fuller A, Mueller A, Finn R: Maxillofacial infections. *Select Read Oral Maxillofac Surg*. 2015;23(3):1-23.

Ripmonti CI, Maniezzo M, Pessi MA, Boldini S. Treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) by medical ozone gas insuflation: a case report. *Tumori*; 2012;98(3):72-5.

Rubin MB. The history of ozone. The Schönbein period, 1839–1868. *Bull Hist Chem*. 2001;26(1):40– 56.

Sen CK. The general case for redox control of wound repair. *Wound Rep Reg*. 2003;11(6):431-8.

Sen CK, Packer L. *Redox cell biology and genetics. Part A*. New York: Academic Press; 2002.

Sivalingam VP, Panneerselvam E, Raja KV, Gopi G. Does Topical Ozone Therapy Improve Patient Comfort After Surgical Removal of Impacted Mandibular Third Molar? A Randomized Controlled Trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Jan;75(1):51.e1-51.e9.

Souza YM, Fontes B, Martins JO, Sannomiya P, Brito GS, Younes RN, et al. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(2):195–202.

Suyog Jain et al. Dental applications of ozone therapy:A review of literature. *The saudi Journal for dental Research* 2017;8,105-11.

Topazian RG; Goldberg MH. *Infecções maxilofaciais e orais*. 3ª ed. São Paulo: Editora Santos; 1997.

Tosh D, Slack JM. How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002 Mar;3(3):187-94

Udipi K, Ornberg RL, Thurmond KB 2nd, Settle SL, Forster D, Riley D. Modification of inflammatory response to implanted biomedical materials in vivo by surface bound superoxide dismutase mimics. *J Biomed Mater Res*. 2000 Sep 15;51(4):549-60. doi: 10.1002/1097-4636(20000915)51:4<549::aid-jbm2>3.0.co;2-z. PMID: 10880102.

Yang L, Cranson D, Trinkaus-Randall V. Cellular injury induces activation of MAPK via P2Y receptors. *J Cell Biochem*. 2004 Apr 1;91(5):938-50.

ANEXO A – TCLE- termo de consentimento livre esclarecido

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE Baurá



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar da pesquisa: “OZONIOTERAPIA COMO MÉTODO AUXILIAR NA TERAPÊUTICA DOS ABCESSOS DENTÁRIOS”, de responsabilidade do aluno de mestrado Denis Zangrando. Ao assinar este termo, você participará como voluntário nesta pesquisa que consiste numa avaliação comparativa de 2 tipos de substâncias para melhorar o pós-operatório do procedimento que está indicado para o senhor (a). O resultado deste estudo vai ser muito importante porque, se não der diferença entre os 2 produtos, mantem o uso da substância de rotina para irrigação da loja da infecção. Se houver diferença no resultado, ou seja, um agente apresentar melhor efeito bactericida que o outro, haverá indicação desse agente aos pacientes que forem submetidos ao mesmo tratamento que o seu. Neste estudo, existe risco baixo de complicações/desconfortos frente ao procedimento cirúrgico que será realizado. Eles estão relacionados à área a ser operada (região de pescoço ,face,sistema estomatognático) . Por esse motivo, você será orientado(a) pelo cirurgião dentista responsável antes, durante e após os procedimentos cirúrgicos para diminuir o risco de complicações cirúrgicas como consequência imediata ou tardia do procedimento. Após avaliação inicial, todos os pacientes receberão informações detalhadas sobre as possíveis causas de suas infecções dentárias, porque acontecem e precisam ser tratadas. Você vai realizar exames laboratoriais para estadiar o risco e estágio da infecção, imagem de tomografia para ver lojas afetadas e com necessidade de exploração cirúrgica(drenagem/descompressão+instalação de drenos de penrose, sempre que possível remoção do foco dentário causador do quadro infeccioso. Você receberá o tratamento cirúrgico do seu foco de infecção dentária, sem custo proveniente dos procedimentos realizados. As infecções dentárias podem ocasionar comprometimento estético e também dor, além do risco de morte pela disseminação da infecção, sendo que a técnica cirúrgica empregada visa solucionar essas alterações de forma definitiva. Os riscos referentes ao uso dos agentes químicos como a água ozonizada são muito baixos, não causam desconforto e o soro fisiológico é inerte. Desta forma, seguindo as orientações e cuidados, o risco de complicações será baixo. Os benefícios diretos desta pesquisa para o paciente será receber o tratamento de sua infecção dentária,antibióticos pertinentes ao caso,internação e insumos . Através da divulgação dos resultados deste estudo, outros pacientes e também dentistas que trabalham com Cirurgia também se beneficiarão.

Você tem o direito de ter acompanhamento da sua cirurgia para tratamento da infecção dentária mesmo depois de encerrada a pesquisa ou se ela for interrompida. Você tem plena liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma. Em nenhum momento sua identidade será revelada, você tem a garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos seus dados e resultados durante todas as fases da pesquisa. Você receberá uma via assinada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Você tem direito de pedir ressarcimento ou indenização diante de eventuais danos decorrentes desta pesquisa. Você tem direito a compensação material, exclusivamente de suas despesas e de acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação. Em caso de alguma dúvida da pesquisa, a qualquer momento o(a) senhor(a) pode procurar a pesquisadora responsável mestrando Denis Zangrando pelo telefone 0XX14 - 32358000 ou pelo email: deniszangrando@fob.usp.br. Em caso de denúncia ou reclamações, favor entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa-FOB/USP, à Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75, Vila Universitária, ou pelo telefone (14)3235-8356, e-mail: cep@fob.usp.br.

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a)

_____, portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO,

Rubrica do Participante da Pesquisa :

Rubrica do Pesquisador responsável :

ANEXO B – Print da tela da plataforma Brasil CEP

USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU DA
USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: OZONIOTERAPIA COMO MÉTODO AUXILIAR NA TERAPÊUTICA DOS ABCESSOS DENTÁRIOS

Pesquisador: DENIS ZANGRANDO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 22092719.1.0000.5417

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Bauru

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.689.929

Apresentação do Projeto:

Idem parecer 3.640.793

Objetivo da Pesquisa:

Idem parecer 3.640.793

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Idem parecer 3.640.793

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Idem parecer 3.640.793

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Idem parecer 3.640.793

Recomendações:

Todas as alterações solicitadas foram acatadas pelo pesquisador.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO "ad referendum" deste CEP, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br