OZONIOTERAPIA NA ODONTOLOGIA CONTEMPORÂNEA: DOS MECANISMOS DE AÇÃO BIOLÓGICA ÀS APLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPIAS REGENERATIVAS – UMA REVISÃO CRÍTICA E INTEGRADA DA LITERATURA

OZONE THERAPY IN CONTEMPORARY DENTISTRY: FROM BIOLOGICAL MECHANISMS OF ACTION TO CLINICAL APPLICATIONS AND REGENERATIVE THERAPIES – A CRITICAL AND INTEGRATED LITERATURE REVIEW

Mônica Aparecida Schultz Neves[1]; Cíntia Bueno de Paula[2]

[1]. Docente do Curso de Pós-Graduação em Odontologia *Stricto Sensu* da Afya Universidade UNIGRANRIO

[2] Doutoranda do Curso de Pós-Graduação em Odontologia *Stricto Sensu* da Afya Universidade UNIGRANRIO **Autor Principal (E-mail):** cbpaulaonline@yahoo.com.br

Eixo Temático: Eixo 01 - Saúde

RESUMO

Introdução: A ozonioterapia destaca-se na Odontologia contemporânea devido à sua ação antimicrobiana, modulação imunológica e indução de cicatrização, mediadas pela via Keap1/Nrf2-GSH. Este estudo apresenta uma revisão crítica e integrada da literatura científica recente sobre os mecanismos do ozônio (O_3) e suas aplicações clínicas. **Objetivos:** Analisar de forma integrada a literatura científica sobre os mecanismos biológicos, eficácia antimicrobiana, biocompatibilidade e aplicações da ozonioterapia nas especialidades odontológicas, focando em inovações endodônticas e regenerativas. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão integrativa de artigos publicados nos últimos 5 anos (2021-2026). A busca foi realizada de forma estruturada nas bases de dados SciELO, SciSpace, portal de periódicos CAPES e Litmaps, com o auxílio do gerenciador bibliográfico Mendeley para a seleção e organização de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e estudos ex vivo/in vitro. **Resultados:** Na Endodontia, o ozônio ativado por PUI/CUI reduz a dor pós-operatória em sessões únicas e atua como adjuvante do NaOCl contra Enterococcus faecalis, embora careça de ação desmineralizante autônoma. Em baixas doses (2 mg/L), bioestimula células-tronco (hDPSCs). Também melhora parâmetros periodontais em diabéticos, auxilia na remineralização e biofuncionaliza implantes de titânio (O_3-Ti). **Conclusão:** O ozônio é um excelente adjuvante fundamentado na hormese celular. As evidências destacam sua eficácia e segurança na modulação da via Nrf2, contribuindo para consolidar seu uso clínico. Implicações práticas exigem o controle rígido de dose para evitar toxicidade inalatória e hemólise em pacientes com deficiência de G6PD. Pesquisas futuras devem focar em padronizar protocolos clínicos de longa duração.

Palavras-chave: Ozonioterapia; Endodontia; Biocompatibilidade; Odontologia Multidisciplinar.

ABSTRACT

Introduction: Ozone therapy stands out in contemporary dentistry due to its broad-spectrum antimicrobial action, immune modulation, and healing induction, primarily mediated by the Keap1/Nrf2-GSH pathway. This study presents a critical and integrated review of the recent literature (2021-2026) regarding ozone mechanisms and clinical

applications. **Objectives:** To integrally analyze recent scientific literature on the biological mechanisms, antimicrobial efficacy, biocompatibility, and applications of ozone therapy across dental specialties, focusing on endodontic and regenerative innovations. **Methodology:** An integrative literature review of studies published within the last five years (2021–2026) was conducted. A structured search was executed across the SciELO, SciSpace, CAPES Journals Portal, and Litmaps databases, utilizing the Mendeley reference management software to facilitate the selection, screening, and organization of randomized controlled trials, systematic reviews, and ex vivo/in vitro investigations. **Results:** In Endodontics, sonic or ultrasonically activated ozone significantly reduces postoperative pain in single-visit treatments. Although effective against Enterococcus faecalis biofilms, ozone lacks autonomous demineralizing or tissue-dissolving capacity, acting as an adjuvant to sodium hypochlorite. At low doses (2 mg/L), it stimulates human dental pulp stem cells (hDPSCs). In other fields, subgingival ozone gel improves periodontal parameters in diabetic patients, assists in caries remineralization, accelerates mucosal ulcer healing, and enhances titanium implant osseointegration (O_3-Ti), while mitigating the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Conclusion:** Ozone is an outstanding biological adjuvant based on cellular hormesis. Dose and exposure times must be strictly controlled to optimize oxidative eustress pathways and eliminate inhalation toxicity or hemolysis risk in patients with G6PD deficiency, ensuring absolute clinical safety.

Keywords: Ozone Therapy; Endodontics; Biocompatibility; Multidisciplinary Dentistry.

INTRODUÇÃO

A cavidade oral é um ecossistema complexo caracterizado por biofilmes bacterianos estruturados de difícil eliminação. O controle dessas infecções, especialmente no sistema de canais radiculares e bolsas periodontais, representa um grande desafio na Odontologia contemporânea[1,2]. Embora eficazes, os antissépticos clássicos apresentam limitações físicas e toxicidade tecidual, motivando a busca por alternativas biocompatíveis[3]. Nesse cenário, a ozonioterapia surge como uma terapia adjuvante promissora por suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e regenerativas[1,4]. O uso clínico do ozônio (O_3) remonta à década de 1930, mas avanços recentes estabeleceram seu mecanismo de ação sob uma perspectiva molecular fundamentada na hormese[1]. A exposição controlada a baixas concentrações do gás induz um estresse oxidativo leve e transitório, ativando rotas adaptativas celulares benéficas, fenômeno denominado 'eustresse oxidativo'[1,5]. Esta revisão integrativa analisa as evidências científicas publicadas entre 2021 e 2026, correlacionando os mecanismos moleculares com as diversas aplicações clínicas do ozônio nas especialidades odontológicas, com ênfase na Endodontia e na regeneração tecidual.

MECANISMOS BIOQUÍMICOS E CELULARES DA HORMESE E EUSTRESSE OXIDATIVO

O ozônio (O_3) é uma forma alotrópica instável do oxigênio, com meia-vida de 40 minutos a 20 °C, que se decompõe em oxigênio diatômico (O_2) e oxigênio nascente[1]. Em meio biológico, o

O_3 reage imediatamente com a água e com os ácidos graxos insaturados das membranas celulares, gerando espécies reativas de oxigênio (ROS), como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e ozonídeos[4,5]. O mecanismo de biocompatibilidade e bioestimulação do ozônio é mediado pela ativação da via Keap1/Nrf2-GSH[1,5]. Em repouso, o fator de transcrição Nrf2 permanece no citoplasma ligado à proteína repressora Keap1[5]. Os ROS gerados pelo ozônio oxidam os resíduos de cisteína do sensor Keap1, liberando o Nrf2 para migrar ao núcleo celular, onde se liga aos Elementos de Resposta Antioxidante (ARE) no DNA[5]. Isso induz a síntese de enzimas antioxidantes como Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutationa Peroxidase (GPx) e Glutationa Redutase (GR), as quais eliminam radicais livres e elevam os níveis celulares de Glutationa reduzida (GSH) utilizando o NADPH como cofator[1,5]. Esse tampão redox protege as células do hospedeiro de danos permanentes[5]. Em contrapartida, os microrganismos patogênicos carecem desse sistema antioxidante complexo, sofrendo oxidação direta de seus envelopes celulares por ozonólise seletiva, o que leva à lise bacteriana rápida[1,3].

APLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPIAS ADJUVANTES POR ÁREAS DA ODONTOLOGIA

Endodontia: Desinfecção e Terapia Pulpar Regenerativa

A eliminação do *Enterococcus faecalis (E. faecalis)*, patógeno resistente que coloniza os túbulos dentinários, é crucial para o sucesso endodôntico[7,8]. O ozônio aquoso ou gasoso atua como um sanitizante complementar eficaz[2,3]. Isoladamente, sua ação é comparável à da Clorexidina a 2% (eliminando mais de 98% das bactérias nos túbulos)[3]; contudo, por não dissolver biofilmes maduros tão eficazmente quanto o hipoclorito de sódio (NaOCl), seu uso deve ser integrado ao protocolo convencional[7,8].

Sua eficácia é potencializada pela irrigação ultrassônica passiva (PUI) ou contínua (CUI), cujos efeitos físicos de cavitação e fluxo acústico desestruturam a matriz do biofilme e geram microporosidades bacterianas, facilitando a ação do gás[7,9,10]. Ensaios clínicos mostram que o ozônio aquoso ou óleo de oliva ozonizado com PUI eleva a redução bacteriana de 54,17% para 94,84%, semelhante ao NaOCl com PUI[9]. Contudo, análises por microtomografia computadorizada (micro-CT) apontam limitações de difusão em ramificações menores que 100

µm[7], e exames em microscopia eletrônica de varredura (MEV) confirmam que o ozônio não remove a lama dentinária (smear layer), mantendo-se a indicação do EDTA a 17%[11].

No manejo da dor pós-operatória, a irrigação final com ozônio aquoso ativado (PUI ou agitação sônica) em sessões únicas reduziu drasticamente os escores de dor (escala VAS) de 6h a 7 dias[10]. Em retratamentos, a clorexidina ozonizada a 2% com NaOCl também atenuou a dor de 6h[12]. Esse efeito analgésico decorre da oxigenação local, estímulo à angiogênese e inibição do fator NF-κB, bloqueando citocinas como IL-1β, IL-8 e TNF-α[5,10,12].

Na bioengenharia pulpar, o ozônio aquoso atua como biomodulador não citotóxico[13]. Em baixas concentrações (2 e 4 mg/L), estimulou células-tronco da polpa humana (hDPSCs), atingindo viabilidade de 154,43% (24h) e 145,61% (72h)[5,13], e, sob doses de 10 µg/mL, induziu a diferenciação osteogênica e condrogênica destas células[5].

APLICAÇÕES CLÍNICO-MULTIDISCIPLINARES

Periodontia: Em ensaios clínicos *(split-mouth)*, a insuflação intrasulcular semanal de ozônio gasoso (2 mL a 30 µg/mL por 4 sessões) reduziu o Índice Gengival (GI) de 1,37 para 0,48, promoveu ganho de nível de inserção clínica (CAL) com profundidade de sondagem reduzida de 4,05 mm para 2,00 mm, e estabilizou a mobilidade dentária (MOV), com melhora de 70% a 80%[14]. O monitoramento microbiológico indicou declínio drástico de patógenos móveis (espiroquetas e fuso-bacilos) e restabelecimento de flora cocoide biocompatível[14]. O gel de ozônio subgengival em diabéticos tipo II com periodontite estágio III potencializa a raspagem e aplainamento radicular (RAR), sendo substituto seguro à Clorexidina por não causar manchamento[4].

Dentística, Cariologia e Estomatologia: O ozônio gasoso inativa patógenos (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus* e *Actinomyces naeslundii*) e oxida o ácido pirúvico bacteriano, cessando a desmineralização[1,5]. Ao desidratar temporariamente os prismas do esmalte e alargar os canais de difusão, ele facilita a remineralização por íons cálcio, fosfato e flúor, alcançando sucesso de 93,6% em dentes decíduos sem afetar a adesão restauradora e minimizando a ansiedade infantil[1,5]. Na Estomatologia, o ozônio aquoso acelera a cicatrização de úlceras na mucosa (estomatite aftosa, candidíase, herpes e líquen plano) e reduz a dor de forma equivalente a corticoides e laserterapia, ativando fibroblastos e liberando TGF-β1[1,4].

Implantodontia, Cirurgia Oral e Outras Áreas: A biofuncionalização de superfícies de titânio (O_3-Ti) remove impurezas de carbono e eleva grupos hidroxila, gerando uma superfície superhidrofílica (ângulo de contato de 0°)[1]. Isso otimiza osteoblastos (promovendo espalhamento celular em 4 dias, atividade de ALP em 7 dias, mineralização em 14 dias) e inibe citocinas inflamatórias (TNF-α, IL-6)[1]. Em Cirurgia Oral, a aplicação de ozônio imediatamente após exodontias em pacientes sob uso de bisfosfonatos ou radioterapia previne a osteonecrose (MRONJ) por estimular a microcirculação e hiperoxigenação[2,4]. Em Odontopediatria, polpas decíduas tratadas com óxido de zinco e óleo ozonizado apresentam cura segura[2]; na Ortodontia, o gás previne a desmineralização peri-braquete[1]; e na disfunção da ATM, a infiltração intrasinovial de água ozonizada mitiga a dor articular crônica melhor que a via sistêmica[1].

SEGURANÇA CLÍNICA, BIOCOMPATIBILIDADE E CONTRAINDICAÇÕES SISTÊMICAS

Devido à toxicidade inalatória severa, o uso do ozônio gasoso exige ambientes ventilados e aspiração a vácuo[1,4]. A faixa de dose local deve manter-se estritamente entre 5 e 50 µg/mL para garantir respostas de eustresse oxidativo sem citotoxicidade[1,4]. A principal contraindicação absoluta é a deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD)[4,10,12]. Indispensável para a produção de NADPH na via das pentoses, a enzima G6PD permite que a Glutationa Redutase mantenha os níveis de glutationa reduzida (GSH) nas hemácias[45]. Sem GSH, as hemácias expostas ao ozônio sofrem estresse oxidativo incontrolável, gerando hemólise intravascular aguda. Outras contraindicações sistêmicas abrangem infarto recente, angina instável, hipertireoidismo descompensado, hemorragias, trombocitopenia, intoxicação alcoólica, gestação e lactação[4,10,12].

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa consolida a ozonioterapia como uma importante modalidade adjuvante na Odontologia contemporânea. Seu papel vai além da antissepsia, atuando como biomodulador celular através do estímulo da via Keap1/Nrf2-GSH, o que favorece a cicatrização de mucosas, a osteogênese peri-implantar, o controle microbiológico e a redução da dor pós-operatória. O sucesso clínico reside no domínio estrito das dosagens, no uso de métodos de agitação (PUI/CUI) e no respeito absoluto às contraindicações sistêmicas, com destaque para a deficiência de G6PD.

REFERÊNCIAS

1. Gallo S, Scribante A. Ozone therapy in dentistry: from traditional applications towards innovative ones: a review of the literature. IOP Conf Ser: Earth Environ Sci. 2021;707(1):012001.

2. Araujo CO, de Macêdo AFL, Sant'Anna Junior A. Main findings from the use of ozone therapy alone or combined with conventional treatments in root canal treatment: a systematic review. MedNEXT J Med Health Sci. 2024;5(3):e24S304.

3. Shetty N, Mathew T, Shetty A, Hegde MN, Attavar S. Ozonated water as an irrigant in disinfecting root canal systems - a systematic review. BDJ Open. 2022;8(1):13.

4. Ponsoni C, Gonçalves MJ, Scriboni AB. Positive clinical effect of ozone therapy in dentistry through randomized clinical studies and meta-analysis: a systematic review. MedNEXT J Med Health Sci. 2025;6(2):e25S207.

5. Kirilova J, Vladova R. Ozone mechanism of action, application in treatment of caries lesions and endodontics. J Med Dent Pract. 2025;12(4):2257-65.

6. Soares KC, da Costa DF, de Castro FPLC. Major approaches on the use of ozone therapy in endodontics: a concise systematic review. MedNEXT J Med Health Sci. 2021;2(5):502.

7. Brisson-Suárez K, Siqueira JF Jr, Alves FRF, Campello AF, Rodrigues RCV, Voigt DD, et al. Effectiveness of supplementary antimicrobial procedures in disinfecting lateral canals as evaluated by a novel ex vivo analytical approach. Sci Rep. 2024;14:21980.

8. Teimoory N, Yegane-Sefidan F, Nouri R, Erfanparast L, Rezai Y, Vatandoost M. Antibacterial behavior of silver diamine fluoride, sodium hypochlorite and ozone gel on Enterococcus faecalis in root canal of deciduous teeth. Open Dent J. 2023;16:e187421062309080.

9. Mittal R, Tandan M, Kaushik G. Antimicrobial efficacy of commercially available ozonated olive oil and sodium hypochlorite with and without ultrasonic activation in primary endodontic infections: a randomized clinical trial. Endodontology. 2022;34(2):102-7.

10. Sinha N, Asthana G, Parmar G, Langaliya A, Shah J, Kumbhar A, et al. Evaluation of ozone therapy in endodontic treatment of teeth with necrotic pulp and apical periodontitis: a randomized clinical trial. J Endod. 2021;47(12):1820-8.

11. Murugesan K, Vishwanath S, Kadandale S, Thanikachalam Y, Parthasarathy R, Ilango S. Comparative evaluation of smear layer removal in apical third using four different irrigants with ultrasonic agitation: an in vitro scanning electron microscopy (SEM) analysis. Cureus. 2022;14(3):e23142.

12. Sinha N, Asthana G, Parmar G, Langaliya A, Shah J, Singh B. Evaluation of postoperative pain in endodontic retreatment with apical periodontitis using ozonated 2% chlorhexidine and 0.1% octenidine application: a randomized clinical trial. J Conserv Dent Endod. 2024;27:654-61.

13. Küçük F, Yildirim S, Çetiner S. Cytotoxicity assessment of different doses of ozonated water on dental pulp cells. BMC Oral Health. 2021;21:32.

14. Ramirez-Peña AM, Sánchez-Pérez A, Campos-Aranda M, Hidalgo-Tallón FJ. Ozone in patients with periodontitis: a clinical and microbiological study. J Clin Med. 2022;11(10):2946.