

Bibliographical Revision

Ozonioterapia associada aos tratamentos de osteonecroses dos maxilares. Revisão narrativa

Ozone therapy associated with the treatment of osteonecrosis of the jaws. Narrative review

Dra. Kátia Angelina Bertti Morandi.
Cirurgiã dentista, Brazil

Palavras chaves

ozônio,
ozonioterapia,
osteonecrosis
maxilar, infecções
odontogênicas,
bifosfonatos

Resumo

O Objetivo deste estudo, foi realizar uma revisão narrativa dos protocolos de ozonioterapia utilizados nos tratamentos de osteonecroses dos maxilares, observando las vias utilizadas, as técnicas e também verificar os resultados apresentados e as demais considerações realizadas a respeito. A Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos é uma doença que afeta os ossos maxilares, em decorrência de efeitos adversos do uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos e que recebem regimes de tratamento com bisfosfonatos e denosumab para tratamento de pacientes com cânceres, mieloma múltiplo e osteoporose. A Ozonioterapia é uma terapia complementar, que faz parte das técnicas de novas tecnologias que complementam e facilitam tratamentos convencionais. A ozonioterapia é uma terapia biologicamente positiva que, através do metabolismo do ozônio e sua capacidade hormética atua na cicatrização das feridas, no controle do quadro infeccioso, na modulação da dor e da inflamação local, na indução da formação óssea reparadora e no potencial de manutenção da cicatrização pós ozonioterapia, foi o que a maioria dos trabalhos evidenciaram. Diante dos desafios da comprovação científica dos protocolos de ozonioterapia, no tratamento das osteonecrose dos maxilares, 58,33% desses trabalhos não demonstraram os protocolos utilizados ou mesmo apresentaram parcialmente, falhando ao descreverem de forma parcial esses protocolos. Os trabalhos clínicos, descritos, só utilizaram vias locais (100%).e não houve nenhum trabalho que utilizasse a via sistêmica ou a via local e sistêmica associada, no tratamento das osteonecroses, o que ocorreu nos trabalhos pré-clínicos. Todos os trabalhos, em consenso, não obtiveram nenhum efeito tóxico ou adverso da ozonioterapia, e descreveram ser uma técnica segura, relativamente simples e que em diversos trabalhos comprovaram que sua utilização, foi o responsável por minimizar os procedimentos "complexos" geralmente cirúrgicos; promovendo o sequestro ósseo do osso necrótico de maneira espontânea ou de maneira que possibilitou sua remoção simples sem a necessidade cirúrgica e que foi notória esses benefícios quando associaram o ozônio.

A Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos é uma doença que afeta os ossos maxilares, é uma patologia de alta complexidade e que necessita de uma abordagem multidisciplinar de profissionais, e portanto, observamos com a narrativa desses trabalhos, que poderia ser considerada um protocolo de ozonioterapia que associasse a aplicação local e sistêmica ao paciente, para potencializar os benefícios e ações do ozônio, e ademais utilizar nos protocolos a otimização de todos os veículos disponíveis para aplicação local do ozônio, para de fato comprovar os benefícios e validar a hipótese de redução no tempo de reparação dessas lesões.

Assim, concluímos que até o momento os pesquisadores e profissionais não exploraram e evidenciaram todas as possibilidades de tratamento com a ozonioterapia, não utilizaram o potencial da associação das vias de aplicação, bem como no que tange aos protocolos de ozonioterapia para essa finalidade, os protocolos não estão bem definidos e existem muitas divergências na aplicação clínica. Reitera-se a necessidade de pesquisas randomizadas para essa comprovação e para que a ozonioterapia seja de fato uma realidade implementada no tratamento complementar das osteonecrose dos maxilares

Keywords

ozone, ozone-therapy,
maxillary
osteonecrosis,
odontogenic
infections,
biphosphonates

Abstract

The aim of this study was to carry out a narrative review of ozone therapy protocols used in the treatment of osteonecrosis of the jaws, looking at the routes used, the techniques and also checking the results presented and other considerations made in this regard. Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws is a disease that affects the jawbone as a result of adverse effects from the use of anti-resorptive and anti-angiogenic drugs and treatment regimens with bisphosphonates and denosumab to treat patients with cancer, multiple myeloma and osteoporosis. Ozone therapy is a complementary therapy that is part of the new technology techniques that complement and facilitate conventional treatments. Ozone therapy is a biologically positive therapy that, through the metabolism of ozone and its Hormetic capacity, acts to heal wounds, control infection, modulate pain and local inflammation, induce reparative bone formation and potentially maintain healing after ozone therapy, which is what most of the studies have shown. Faced with the challenges of scientifically proving ozone therapy protocols in the treatment of osteonecrosis of the jaws, 58.33% of these studies did not demonstrate the protocols used or even partially presented them, failing to partially describe these protocols. The clinical studies described only used local routes (100%) and there were no studies that used the systemic route or the associated local and systemic route in the treatment of osteonecrosis, which is what happened in the pre-clinical studies. All the studies, in consensus, did not find any toxic or adverse effects of ozone therapy, and described it as a safe, relatively simple technique that in several studies proved that its use was responsible for minimizing "complex" procedures, usually surgical; promoting bone sequestration of necrotic bone spontaneously or in a way that allowed its simple removal without the need for surgery and that these benefits were notable when ozone was associated.

Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws is a disease that affects the jawbone. It is a highly complex pathology that requires a multidisciplinary approach from professionals, and we therefore observed from the narrative of these studies that an ozone therapy protocol could be considered that combines local and systemic application to the patient, to maximize the benefits and actions of ozone, and to use protocols that optimize all the vehicles available for local application of ozone, in order to really prove the benefits and validate the hypothesis of a reduction in the time it takes to repair these injuries. Thus, we conclude that, to date, researchers and professionals have not explored and demonstrated all the possibilities of treatment with ozone therapy, they have not used the potential of the combination of application routes, and with regard to ozone therapy protocols for this purpose, the protocols are not well defined and there are many differences in clinical application. We reiterate the need for randomized studies to prove this and for ozone therapy to become a reality in the complementary treatment of osteonecrosis of the jaws..

Suggestion on how to quote this paper:

Bertti Morandi, Kátia Angelina (2024). Ozonioterapia associada aos tratamentos de osteonecroses dos maxilares. Revisão narrativa. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 14, nº 1, pp 217-235
<https://doi.org/10.67442/ww9fdi08>

1. Introdução

A Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos (ONMIM / MRONJ) é uma doença que afeta os ossos maxilares, em decorrência de efeitos adversos do uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos e que recebem regimes de tratamento com bisfosfonatos e denosumab para tratamento de cânceres, mieloma múltiplo e osteoporose. Os riscos de desenvolvimento dessa doença são condizentes ao tempo de utilização das medicações, assim como o sexo feminino apresenta maior incidência; procedimentos invasivos odontológicos como exodontias, cirurgias de implantes, terapia periodontal cirúrgica; infecções odontogênicas; feridas por uso de próteses dentárias; utilização de corticosteroides; quimioterapia e até mesmo fatores genéticos ou mesmo de evolução espontânea.

Por definição, na osteonecrose, o paciente apresenta exposição de osso necrótico em boca ou por meio de uma fístula intraoral ou extraoral, cirurgias que não cicatrizam por mais de oito semanas, o paciente pode ainda relatar dor, edema, halitose, drenagem purulenta e dificuldade em alimentar-se. Essas lesões resultam da necrose avascular do osso, hipoteticamente devido a inibição dos osteoclastos e da angiogênese pelos bifosfonatos, com subsequente cicatrização prejudicada e exposição a infecções por bactérias orais.

A terapia conservadora inclui o uso de antissépticos bucais e antimicrobianos, sendo utilizadas principalmente em estágios iniciais, a abordagem cirúrgica conservadora, por meio do desbridamento cirúrgico e uso de antibioticoterapia de suporte por longos períodos, nos estágios mais avançados da doença e consequente risco do uso excessivo de antibióticos e resistência a esses, pelo tratamento médico prolongado, portanto uma doença de difícil controle.

A Ozonioterapia é uma terapia complementar, que faz parte das técnicas de novas tecnologias que complementam e facilitam tratamentos convencionais (ISCO3 ,Madrid Declaration on Ozone Therapy, 2020)

O ozônio foi descoberto em 1840, pelo alemão Dr. Christian Friedrich Schonbein, durante seu experimento com eletrólise da água, o qual descobriu a molécula e denominou de “ozein”, e o caracterizou como uma substância de odor característico. O ozônio foi considerado, desde então, um potente oxidante por suas propriedades desinfetantes, antimicrobiana, de amplo espectro.

O uso do ozônio teve início no século XX durante a 1ª Guerra Mundial. A sua primeira aplicação foi no tratamento de soldados alemães afetados pela gangrena gasosa, por queimaduras, feridas em putrefação, pela supuração de fraturas ósseas e suas infecções anaeróbias. Em seguida, o ozônio passou a ser utilizado no tratamento de águas, na esterilização de instrumentos, na higienização de ambientes e de alimentos. (Schwartz *et al.*, 2011).

O ozônio medicinal é considerado um pró-fármaco, uma mistura gasosa de oxigênio- ozônio composto por (95% O₂ e 5% O₃).

As indicações terapêuticas do ozônio são baseadas no conhecimento que baixas doses fisiológicas de ozônio desempenham papéis importantes dentro das células, na resposta hormética do ozônio que é capaz de modular as vias bioquímicas através de chaves mestras redox moleculares conhecidas como NRF2/ Keap1 ou NF-KB/IKB como resposta adaptativa. Desta forma, doses baixas estimulam as vias de proteção celular e transcrição nuclear sem alterar a viabilidade celular, pelo contrário, doses altas podem ser genotóxicas. A janela terapêutica segura vai de 5 ug/NmL ate 50 ug/NmL. (ISCO3, Madrid Declaration on Ozone Therapy - 3ed.2020)

Os mecanismos de ação do ozônio na via local atuam por oxidação direta. No uso da via sistêmica, atua como bioregulador Redox, atuando na modulação do sistema imunológico, na liberação de fatores de crescimento, na regulação de enzimas antioxidantes, através da via metabólica NRF2, reduzindo a dor (através da inibição de receptores purinérgicos P2X3 e P2X7, modulação das vias caspases) (Schwartz et al.) e a inflamação, melhorando o reparo ósseo e inibindo o excesso de tecido fibrótico. O ozônio é útil em síndromes hipóxicas e isquêmicas, melhorando o fluxo sanguíneo, aumentando 2,3 difosfoglicerato, que atua melhorando a oxigenação tecidual (Bocci,2006) A ação antimicrobiana do ozônio abrange amplo espectro bactérias, vírus e fungos e apresenta 99,9% de eficácia (Schwartz,). Os efeitos benéficos do ozônio devem ser entendidos como moduladores oxidantes em simbiose com os mecanismos basais apresentados pela ação da superóxido dismutase (SOD), da catalase (CAT) e da glutathione peroxidase.

Modulações Imune Oxidativa do ozônio: na analgesia, o ozônio atua na área inflamada oxidando os mediadores da dor, além de participar nos sinais nociceptivos para o Sistema Nervoso Central (SNC). Nas doenças crônicas, o ozônio restaura o equilíbrio da peroxidação, reduz os subprodutos da peroxidação celular e modula a ação antioxidante celular e humoral. Na asma, ações postuladas diretamente sobre a cascata inflamatória modulada pelos leucotrienos trazem o possível papel broncodilatador direto ou indireto para a terapia com o ozônio, segundo Schwartz e colaboradores (2011).

Os veículos utilizados na ozonioterapia são: gás, água ozonizada e óleo ozonizado. As vias de aplicações do ozônio podem sistêmicas ou locais. As vias sistêmicas são: insuflação retal; solução salina ozonizada (SSO3), hemoterapia maior, hemoterapia menor, Insuflação vaginal. A ozonioterapia é uma terapia biologicamente positiva que, através do metabolismo do ozônio nas suas mais diversas reações com os substratos orgânicos e inorgânicos, favorecendo a cicatrização óssea, atenuando a dor e, até mesmo, proporcionando a cura total ou parcial das lesões de osteonecrose de mandíbula.

2. Materiais e métodos

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura.

Foram realizadas buscas nos bancos de dados da PUBMED; do GOOGLE ACADÊMICO; da MEDLINE e da ISCO3. As palavras chaves utilizadas foram: “bifosfonatos +ozônio” “osteonecrose+ozônio”, desta forma, totalizou-se 17 trabalhos selecionados, de relevância ao tema, descartando os que se repetiam nas plataformas ou que não utilizavam a ozonioterapia nos tratamentos das osteonecroses dos maxilares. Conforme listamos a seguir e reunidos em na TABELA 1: 6 trabalhos Pubmed; 5 trabalhos Google Acadêmico; 1 trabalho Medline e 5 trabalhos biblioteca ISCO3.

TABELA 1- TIPOS DE ARTIGOS CIENTÍFICOS E PLATAFORMA DE PESQUISA

Tipo de artigos científicos	PLATAFORMAS DE PESQUISAS ENCONTRADOS			
	PUBMED	MEDLINE	ISCO3	GOOGLE ACADEMI CO
PRÉ CLÍNICOS RATOS				
	2	0	0	1
CLÍNICOS ESTUDO SÉRIE DE CASOS	4	1	2	0
RELATO DE CASO CLÍNICO	0	0	2	3
REVISÃO SISTEMÁTICA LITERATURA	0	0	1	1
TOTAL DE ARTIGOS	6	1	5	5

Os artigos apresentados foram analisados quanto aos protocolos de ozonioterapia utilizados como terapia complementar nos casos de osteonecrose dos maxilares, geralmente induzidos por medicações, e apresentados no quadro a seguir, descrevendo os protocolos que os trabalhos descreveram e com todos os dados apresentados, e a conclusão de cada estudo.

A tabela 2 – Resumo dos Protocolos 03 – Artigos Analisados, foi elaborada para facilitar a análise dos artigos selecionados para estudo, sendo assim foi realizada uma compilação do tipo de protocolo utilizado e suas conclusões.

TABELA 2 – RESUMO DOS PROTOCOLOS 03 – ARTIGOS ANALISADOS

Nº	ARTIGO	PROTOCOLO DE OZONIOTERAPIA APLICADO	CONCLUSÃO
1 PUB MED	Agrillo, A et al. “Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy.” European review for medical and pharmacological sciences vol. 16,12 (2012): 1741-7.	Estudo série de casos: 131 pacientes Protocolo: Remoção sequestro ósseo e ozonioterapia 2x semana por 3 minutos. Pacientes receberam 4 ciclos de ozonioterapia. Antibioticoterapia e antimicótico, ácido ascórbico e enxaguatórios bucais com clorexidina a 0,2% até resolução completa.	Autores propõem protocolo terapêutico minimamente invasivo, terapia antibiótica e antimicótica com adoção do ozônio como fator de regeneração dos tecidos. Em 90% dos casos, os resultados confirmam o procedimento. (...) Em futuro próximo, a adoção de diferentes dispositivos, como água ozonizada ou auto-hemoterapia, poderá representar um procedimento viável.
2 PUB MED	Ripamonti, C I et al. “Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates- Preliminary data: Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions.” Journal of bone oncology vol. 1,3 81-7. 24 Sep.2012, doi:10.1016/j.jbo.2012.08.001	Estudo série de casos: 24 pacientes Protocolo: Insuflação tópica de gás O ₃ a cada 3 dias , por 10 minutos, no mínimo por 10 dias para cada área necrótica , até sequestro ósseo necrótico ou até cirurgia. Uso dispositivo personalizado para arcada paciente para realizar insuflação O ₃ Azitromicina 500 mg por 10 dias antes da ozonioterapia Resultados: 6 pacientes expulsão espontânea osso necrótico e tratados com aplicação tópica de uma suspensão de	Pacientes com Osteoporose necessitaram de maiores insuflações de gás, a ser investigado Em conclusão; A insuflação tópica de gás O ₃ pode ser considerada uma opção terapêutica promissora, eficaz, segura e simples para tratamento lesões de ONJ 42,5cm. As insuflações são tratamento seguro e

		óleo O3, seguido reepitelização mucosa oral de 4 a 27 ciclos O3 12 pacientes com lesões mais profundas produziu sequestro ósseo de 10 a 38 ciclos O3 em 11 desses fez a remoção cirúrgica sem a ressecção da borda sadia da lesão. Taxa resposta foi 75% na análise ITT e 100% na análise PP. Sem efeitos adversos. Nenhuma recidiva após 18 meses de acompanhamento. .	eficaz para estes pacientes.
3 PUB MED	Petrucci, Maria Teresa et al. "Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients." Haematologica vol. 92,9 (2007): 1289-90. doi:10.3324/haematol.11096	Estudo série de casos: 12 pacientes Protocolo: Tratamento de 15 dias, antibioticoterapia (amoxicilina e metronidazol 1g) 2x dia e ozonioterapia diária, sendo 7 dias antes e 7 dias após a cirurgia e duas aplicações de O3 na cirurgia. Resultados: 75 % tiveram respostas completas -resolução (8 pacientes) 25% tiveram respostas parciais (melhora com a persistência da lesão) Em 100% a dor, a halitose e as secreções foram superadas	A combinação de ozonioterapia com antibióticos e cirurgia pode ser considerada para o tratamento dos casos que surgirem, com base resultados positivos deste trabalho, também pode ser utilizada como prevenção.
4 PUB MED	Pereira-Silva, M., Hadad, H., de Jesus, LK et al. Efeito da ozonioterapia na osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos como prevenção ou tratamento: microtomografia, microscopia confocal a laser e análise histomorfométrica. Clin Oral Invest 28 ,	Estudo pré clínicos: 40 ratos Protocolo: Foram tratados com zolendronico (ZOL) e com ozonioterapia antes da extração dentaria (POG), O3 após extração (TOG) e ambos os casos(TPOG) e os tratados com solução salina(SAL). E 28 dias após cirurgia foram eutanasiados. Ozônio diário dose 0,7 mg/kg peso, via intraperitoneal, concentração de 60 mg/ml aplicado a cada 2 dias após a cirurgia.	O ozônio pode modular a reparação óssea alveolar, principalmente quando aplicado após extração dentária e mantido por 14 aplicações com intervalos de 2 dias. Dessa forma podemos ter o ozônio como opção para tratamento MRONJ. No entanto a alta frequência da aplicação do ozônio

	151 (2024). https://doi.org/10.1007/s00784-024-05547-z	Grupo POG a taxa de aposição mineral foi alta seguida pelo grupo TOG e após POG. O grupo TOG maior mediante área osséa recém-formada em comparação com grupo ZOL A terapia de ozônio modelou o reparo do osso alveolar em animais tratados com Zol, principalmente após trauma cirúrgico, levando a formação de osso como tecido de cicatrização. O ozônio tem sido uma das terapias exploradas empiricamente.	não apresentou vantagem quando a terapia foi aplicada separadamente.
5 PUB MED	Di Fede O, Del Gaizo C, Panzarella V, et al. Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. J Clin Med. 2022;11(18):5307. Published 2022 Sep 9. doi:10.3390/jcm11185307	Estudos série de casos: 7 pacientes não elegíveis para cirurgia. Protocolo: OZOPROMAF: injeções intratecduais de O3até formar sequestro ou cicatrização clínica. semanal Ciclo de 7 a 16 O3 para cicatrização, todos pacientes cicatrizaram após 18 a 24 meses, sem necessidade de abordagem cirúrgica . 100% sucesso cicatrização das lesões .	Injeções de O3 podem ser uma ferramenta inovadora, poderosa e eficaz para tratamentos não operatórios da MRONJ.a cicatrização . OZOPROMAF pode ser uma terapia não cirúrgica convincente para promover o sequestro ósseo necrótico, acelerar a cicatrização de feridas e induzir a formação óssea.
6 PUB MED	Monteiro, CGJ, Vieira, EM, Emerick, C. et al. Efeito do óleo ozonizado para prevenção da osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ) em ratos submetidos à terapia com ácido zoledrônico. Clin Oral Invest 25 , 6653–6659 (2021).	Estudo pré-clínico: 12 ratos Grupo1-sem tratamento após extração dente Grupo 2- com tratamento com óleo ozonizado 10 minutos, no alvéolo, por 3 dias. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na área média de osso vital e na área média de osso necrótico. No entanto, a área media do grupo 1 foi menor do que grupo 2 e a área média de osso necrótico do grupo1 foi maior que o	Apresenta dados promissores para a Terapia de Ozônio. Mesmo assim, são necessárias mais pesquisas com óleo ozonizado.

		grupo 2, indicando que o óleo ozonizado pode reduzir o desenvolvimento da osteonecrose.	
7 MED LINE	F. Goker, G. Donati, F. Grecchi, A. Sparaco, M. Ghezzi, V. Rania, CA Rossi, M. Del Fabbro Tratamento de BRONJ com ozônio/oxigenot erapia e desbridamento com cirurgia piezoelétrica	Estudo série de casos clínicos 14 pacientes Protocolo: aplicações local submucosa ao redor lesão e fistulas(de 2 a 15 cc) e insuflações O3 com moldeira pré fabricada. 2X semana por 10 semanas total de 20 aplicações/paciente Dose:10umg/ml com agulha 30G local Dose 30umg/ml ligado direto gerador por 2 minutos local., ligado aspiração da unidade. Ao final das 20 sessões realizou debridamento cirúrgico com piezoeletrico associado. Taxa de sucesso: 64,2% Tempo médio 14,3 meses para cicatrização Nenhum efeito adverso.	De acordo com os resultados, a terapia de ozônio e desbridamento com cirurgia piezoelétrica para tratamento de BRONJ é um tratamento seguro e bem sucedido.
8 GOO GLE	SOUSA, Susiane Silva de. A ozonioterapia no tratamento da osteonecrose de mandíbula induzida pelos bisfosfonatos: uma revisão integrativa. 2021.	Estudo revisão bibliográfica Ao avaliar o papel da ozonioterapia é indiscutível a contribuição da sua terapêutica nas necroses ósseas dos maxilares. Dentre os benefícios notou-se o mínimo de reações adversas, possibilidade de penetração do gás em locais não atingidos pelos antibióticos e anti-inflamatórios, melhor vascularização dos tecidos, modulação do estresse oxidativo e a sua atuação como agente bactericida.	A ozonioterapia como forma terapêutica alternativa e indireta apresenta aspectos promissores na OM. Novos estudos com desenho em formato de ensaios clínicos randomizados são importantes para validar o papel promissor daquele agente nas osteonecroses da mandíbula.

9 GOO GLE	ALVES, Marília Laurentino da Conceição. Ozonioterapia em osteonecrose maxilar por bisfosfonato associado à fibrina rica em plaquetas para fechamento de comunicação buco- sinusal: relato de caso clínico. 2020. 69 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia)— Universidade de Brasília, Brasília, 2020.	Estudo Relato de caso clínico Protocolo: uso da água, gás e óleo ozonizado. Finalizando com PRF- Fibrina rica em plaquetas em cirurgia para fechamento comunicação buco sinusal. Irrigação 80 ml água ozonizada Óleo aplicado com índice peroxidação de 600 meq. Com auxílio placa de silicone pré confeccionada personalizada ao paciente. Gás aplicado 0,5 ml ponto em 3 pontos vestibulares e 3 pontos linguais, perilesional. Técnica inalatória de ozonídeos(15 ucg/ml) por 15 min com auxílio máscara de oxigênio para inalação do gás. Debridamento do osso necrótico , nos três primeiros meses, com brocas de alta rotação. Passados 4 meses da ozonioterapia e persistindo a Comunicação buco - sinusal , realizaram fechamento cirúrgico com PRF, antibioticoterapia, Após cirurgia : uso de irrigação água ozonizada 1x semana após 1 mês alta ozonioterapia. Fechamento comunicação com 66 dias pós operatória. E resposta negativa para manobra de vassalva.	Concluí- se com positividade a Terapia de Ozônio, bem como sua eficácia na prática clínica. Salienta -se a necessidade de mais estudos para a validação das respostas à MRONJ. A terapia foi classificada como promissora e recomendamos para casos semelhantes.
10 GOO GLE	FERREIRA, Pedro Henrique Saia. Ozonioterapia associada ao tratamento cirúrgico da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: relato de caso. 2022. 31 f. Trabalho de Conclusão	Estudo Relato de caso clínico Osteonecrose grau 3 com ozonioterapia associado Protocolo: cirurgia para remoção do osso necrótico e dente 25 com aproximação das bordas do tecido mole e antibioticoterapia Pós operatório ozonioterapia: 8 sessões, 1 x semana com irrigação de	A associação entre ozonioterapia e tratamento cirúrgico se mostrou eficiente no aprimoramento da resposta do organismo à osteonecrose induzida por medicamentos. A melhora da qualidade de vida da paciente

	de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Uberlândia, 2022.	60 ml água ozonizada (15 <i>ucg/ml</i>) E aplicação gás na mucosa (10 <i>ucg/ml</i>) Última sessão ozonioterapia lesão com 2 mm de diâmetro, sem progressão de fechamento nas duas últimas sessões. Uso de prótese parcial removível para vedar pequeno orifício e paciente em tratamento médico com rinite alérgica e “ato de fungar”.	pôde ser observada com a remissão das dores intensas e infecção, bem como a considerável redução do diâmetro da lesão. Sugerimos o desenvolvimento de novos estudos clínicos para determinar um protocolo de tratamento para ONMIM e delinear os benefícios da ozonioterapia como terapêutica adjuvante.
11 GOO GLE	PIRES, Túlio de Lucena. Efeito da ozonioterapia sistêmica em ratos em uso de bisfosfonato. 2018. 62 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)— Universidade de Brasília, Brasília, 2018.	Estudo pré-clínicos : 44 ratos Após indução osteonecrose Protocolo: 4 grupos Ozonioterapia sistêmica: aplicação retal de 5ml a 20 <i>ucg/ml</i> – 2x semana, iniciando uma semana antes da medicação Zometa*induzindo a osteonecrose. Seguindo até o fim do período da medicação, por 8 semanas e após eutanásia.	Não houve ação protetora ou curativa da OZT sistêmica induzida por BF em nosso modelo experimental. (...) Propõe se para os próximos estudos avaliar outras vias de administração da OZT, para verificar a ação sobre os tecidos.

12	BONFIM , Cleidiana cell et all GOO Ozonioterapia para o GLE Tratamento de Osteonecrose em Mandíbula Induzida pela Radioterapia Associada com Bisfosfonato: Relato de Caso	Estudo de Relato de caso clínico Caso complexo carcinoma Protocolo: Antibioticoterapia Gás O3 -injeção local a 30 <i>ug/ml</i> 1x semana nas regiões de fistula e mandíbula direita (dérmico e intrabucal) Após 2 meses de OZT, cirurgia de debridamento conservador do sequestro ósseo, Continuou ozonioterapia por 5 meses, realizou segunda cirurgia e pós operatório com ozonioterapia por 2 meses. Obteve remissão do processo infeccioso e cicatrização das fistulas cutâneas.	A ozonioterapia tem se mostrado um tratamento de suporte e menos invasivo, melhorando a qualidade de vida dos pacientes com câncer. Recomenda -se enfaticamente a realização de estudos controlados e randomizados para confirmar essa afirmação de forma definitiva.
		Paciente após um ano com controle, com sucesso.	
13	Ubiratan Ferreira Campos, Francisco et al.(2022) I SCO 3 Ozone Therapy as adjuvant to the treatment of osteonecrosis Case Report	Estudo de Relato de caso clínico Protocolo: Área limpa irrigada com soro fisiológico e antibioticoterapia associada a peróxido de hidrogênio a 10% como enxaguatório bucal. Ozonioterapia sessões de 15/15 dias Irrigação água bidestilada ozonizada a 8 <i>ug/ml</i> e com borbulhamento do gás da lesão a 20 <i>ug/ml</i> (20 ml) até a presença de drenagem purulenta. Gás injetado tecido a 5 <i>ug/ml</i> distribuídos em 5 pontos ao redor da lesão (1ml por ponto) 3 pontos vestibulares e 2 pontos linguais Após aplicado óleo girassol ozonizado Resultado: Primeiras semanas remissão secreção purulenta, sensação de odor desagradável na boca e remissão sintomas de dor.	Foi possível concluir que a ozonioterapia é uma alternativa terapêutica adjuvante viável no tratamento da ORN, no entanto são necessários estudos clínicos com número considerável de amostras para incluir essa terapia no arsenal clínico da odontologia.

		Na 30ª aplicação houve cicatrização das bordas da gengiva, sem defeito ósseo aparente. Acompanhamento de 3 anos do paciente, sem recidiva.	
14 ISCO 3	Sacco Roberto, et al "ASystematic Review of Oxygen Therapy for the Management of Medication- Related Osteonecrosis of the Jaw(MRONJ) (2019) J Publish	Estudo Revisão sistemática da Literatura Terapias com oxigênio: a ozonioterapia (OT) e a oxigênio hiperbárico (HBO) na resolução da ONMR- 13 estudos com total de 313 pacientes sendo 82 pacientes de HBO e 231 pacientes de OT. Resolução completa foi relatada em 44,58% grupo OT e apenas 5,17% do grupo de HBO. Sendo que a progressão da doença foi relatada apenas no grupo HBO em 10,34% casos.	Com base nos dados limitados disponíveis, é difícil sugerir que a TO é melhor ou pior que a HBO ou se é melhor que um placebo. Como o nível de evidência disponível é baixo são necessários maiores estudos e bem planejados para justificar essas intervenções em

		A qualidade da evidência foi baixa ou muito baixa devido as limitações na forma como os estudos foram projetados, executados e relatados.	pacientes afetados por MRONJ.
15 ISCO 3	Maluf et al. "A rare case of bevacizumab-Related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants (2019) International Journal of Implant Dentistry	Estudo de Relato de caso clinico Protocolo: Ozonioterapia foram 10 sessões de ozonioterapia associada à levofloxacina. Após uso de óleo ozonizado tópico por 4 semanas, realizou debridamento local e remoção do implante. Após 14 dias estava coberto tecido mole, sem exposição óssea e sem dor.	Os achados do presente caso indicam que a inserção de implantes dentários é um fator de risco para osteonecrose.
16 ISCO 3	Fedi de Olga et al. "Ozone infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy. A case series. J.Clin. med, 2022, 11,5307	Estudo série de casos clínicos 7 pacientes não elegíveis a cirurgia tratado com ozonioterapia Protocolo: OZOPROMAF: Anestesia tópica creme EMLA* Gas injeção local intratecidual na margem da mucosa de 15 ml de O3, com agulha 26G período de 7 a 15 dias	Os autores levantaram a hipótese que as injeções de O3 poderiam ser uma ferramenta inovadora, poderosa e eficaz para tratamentos não operatórios de MORNJ. Durante longo

	<i>dependendo adesão do paciente e disponibilidade</i> Protocolo OZOPROMAF até sequestro ósseo ocorrer espontaneamente, sem intervenção cirúrgica <i>Nas consultas de acompanhamento realizavam protocolo (ozopromaf)</i> <i>Ciclos de 3 a 10 ciclos foram utilizados</i> <i>A cicatrização completa observado de 7 a 16 ciclos</i> <i>Sucesso clínico 100% casos no período de 18 a 24 meses de tratamento.</i>	período foi observada a cicatrização ideal das lesões nos sete pacientes com câncer. Portanto a OZOPROMAF pode ser considerada uma terapia não cirúrgica convincente para promover o sequestro do osso necrótico, acelerar a cicatrização de feridas e induzir a formação óssea.
--	---	---

17 ISCO 3	Ripamont, Orla Ida et al. " Efficacy and safety of medical ozone(O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with boné metástases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study (2010)	Estudo de Série de casos clínicos 10 pacientes com lesões de 62,5 cm ONM. Protocolo 10 dias de antibioticoterapia, após raspagem das bordas com raspador ultrassônico Ozonioterapia: Aplicação óleo ozonizado (a 4°C- estado gel) por 10 minutos por meio de moldeira de silicone pré-fabricada, personalizada Aplicação a cada 3 dias. Resultados: 100% resposta clínica. Sendo três pacientes com três aplicações; quatro pacientes com quatro aplicações e três pacientes com 10 aplicações. Com tempo médio de recuperação de 27 dias 80% com sequestro ósseo com expulsão espontânea, que foi removido pelo CD com pinça anatômica, sem dor ou sangramento. Tecido da mucosa e da gengiva subjacente ao sequestro ósseo foi completamente cicatrizado e reepitelizado com tecido Nenhum paciente necessitou de intervenção cirúrgica Nenhum paciente relatou eventos adversos. Todos relataram do odor desagradável do óleo ozonizado. Pacientes com 8 meses de acompanhamento	Os resultados preliminares deste estudo demonstram que o O3 medicinal administrados numa suspensão de óleo devem ser considerado uma opção terapêutica promissora, eficaz, segura e simples para o tratamento de pequenas lesões de ONJ. O Objetivo de demonstrar os dados deste estudo piloto não controlado é informar os pesquisadores e estimulá-los a realizar mais estudos multicêntricos de maior qualidade (RCTs) para melhorar a qualidade dos resultados.
-----------------	---	---	--

3. Discussão

Os trabalhos encontrados neste estudo, tem com o objetivo de correlacionar ozonioterapia e osteonecrose, totalizaram 17 artigos válidos, nestes artigos um número de 17,64% de estudos são *pré-clínicos*, outros 70,58% de estudos são *clínicos* e 11,76% de *revisão bibliográfica*, desses últimos 5,88% de *revisão sistemática*.

Relativo aos estudos *clínicos*, que englobam os estudos de relato de caso e de série de casos, foram analisados quanto a descrição completa da técnica de ozonioterapia utilizada (via, dose, tempo, frequência) sendo deste um número de 41,67% dos trabalhos descreveram a técnica de ozonioterapia utilizada (somando cinco artigos, localizados na tabela 2 e numerados como 7/10/12/13/17); outros 33,33% dos trabalhos apresentaram parcialmente e faltando dados para descrever completamente o protocolo de ozonioterapia utilizado (somando quatro artigos, localizados na tabela 2 e numerados como 2/5/9/16) e os demais 25 % não descrevem a técnica de ozonioterapia aplicada (somando três artigos, localizados na tabela 2 numerados como 1/3/15). Portanto, em 58,33% dos trabalhos *clínicos*, não foi possível identificar corretamente o protocolo de ozonioterapia aplicado, pois apresentam dados limitados, o que confirma a conclusão que Sacco Roberto, et al . apresentou, de que “a qualidade da evidência foi baixa ou muito baixa e concluíram que foi devido as limitações na forma como os estudos foram projetados, executados e relatados e com base nos dados limitados disponíveis, foi difícil chegar a uma afirmação científica”, isto torna um obstáculo na evidenciação e comparação destes protocolos. de ozonioterapia.

As técnicas utilizadas de ozonioterapia encontradas nos trabalhos clínicos, foram variadas: aplicação tópica de óleo ozonizado apenas (artigo 17 da tabela 2); aplicação local de gás no tecido e insuflação gás por meio de moldeira personalizada (artigo 7 da tabela 2); aplicação local de gás no tecido apenas (artigos 5/12/16 da tabela 2), aplicação local do gás e irrigação com água ozonizada (artigo 10 da tabela 2); aplicação local do gás no tecido e óleo ozonizado (artigo 2 da tabela 2); aplicação local do gás com irrigação com água ozonizada e óleo ozonizado (artigos 9/13 da tabela 2).

As vias utilizadas de ozonioterapia encontradas nos trabalhos *pré-clínicos* foram: aplicação local do óleo ozonizado (artigo 6 da tabela 2) e aplicação apenas sistêmico (artigos 4 e 11 da tabela 2) .As vias de aplicação da ozonioterapia, nos trabalhos *clínicos*, descritos, só utilizaram vias locais (100%).e não houve nenhum trabalho que utilizasse a via sistêmica ou a via local e sistêmica associada, no tratamento das osteonecroses, o que ocorreu nos trabalhos *pré-clínicos*. Assim se considera, que até o momento não foram explorados todas as vias possíveis de aplicações do ozônio, no tratamento das osteonecroses do maxilares,

Todos os trabalhos, em consenso, não obtiveram nenhum efeito tóxico ou adverso da ozonioterapia, e descreveram ser uma técnica segura, relativamente simples e que em diversos trabalhos comprovaram que sua utilização no tratamento das osteonecroses, foi o responsável por minimizar os procedimentos “complexos” geralmente cirúrgicos; o sequestro ósseo do osso necrótico de maneira espontânea ou de maneira que possibilitou sua remoção simples sem a necessidade cirúrgica e que foi notória esses benefícios quando associaram o ozônio.

A Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos (ONMIM) é uma doença que afeta os ossos maxilares, em decorrência de efeitos adversos do uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, como os bisfosfonatos, que são indicados para tratamento de diversas patologias agressivas como o câncer, mieloma múltiplo e osteoporose, é uma patologia de alta complexidade e que necessita de uma abordagem multidisciplinar de profissionais, e portanto, observamos com a narrativa desses trabalhos, que pode-se considerar um protocolo de ozonioterapia, que associe a aplicação local e a aplicação sistêmica no paciente, para potencializar os benefícios e ações do ozônio, além disso, utilizar nos protocolos a otimização de todos os veículos disponíveis para aplicação local do ozônio, para de fato comprovar os seus benefícios e validar a hipótese de redução no tempo de reparação dessas lesões.

Ademais, a maior parte dos trabalhos evidenciam o potencial do ozônio na cicatrização das feridas, no controle do quadro infeccioso, na modulação da dor e da inflamação local, na indução da formação óssea reparadora e no potencial de manutenção da cicatrização pós ozonioterapia.

4. Conclusão

Com a revisão narrativa apresentada, constatamos que a ozonioterapia se apresenta como uma terapia complementar com notoriedade, segura e eficaz, sem efeitos colaterais, “que complementam e facilitam tratamentos convencionais” (ISCO3, Madrid Declaration on Ozone Therapy), mas que necessita de outros trabalhos científicos, que demonstrem de maneira objetiva, bem planejada, esclarecedora quanto aos protocolos e vias de administração do ozônio, bem como pesquisas que visem a exploração de todas as vias (locais e sistêmicas) no tratamento das osteonecroses dos maxilares, por ser uma patologia sistêmica e de difícil tratamento, e que necessita de abordagem terapêutica multidisciplinar.

Assim, conclui-se que até o presente momento os pesquisadores e profissionais ainda não exploraram e evidenciaram todas as possibilidades de tratamento com a ozonioterapia, e também, que não utilizaram o potencial da associação das vias de aplicação, bem como no que tange aos protocolos de ozonioterapia para essa finalidade, estes não estão bem definidos e existem muitas divergências na aplicação clínica. Reitera-se a necessidade de pesquisas randomizadas para essa comprovação e para que a ozonioterapia seja de fato uma realidade implementada no tratamento complementar das osteonecroses dos maxilares.

DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho a todos os profissionais que contribuíram ao estudo e promoção da Ozonioterapia e que empenharam suas vidas e carreiras, no Brasil aos médicos Dr. Heinz Konrad e Dr. José de Castro Coimbra. Especialmente dedico a Dra. Adriana Schwartz, médica e pesquisadora que tem elevado com grande competência, empenho, dignidade e profissionalismo a Ozonioterapia no mundo, com seu incansável trabalho no fomento da ciência e tecnologia e na promoção da saúde, de forma brilhante e humana e por partilhar com toda a verdade e generosidade os seus conhecimentos.

Agradeço a Deus por me dar sua Sabedoria e Fortaleza nos estudos e trabalho. Ao meu esposo, pelo seu apoio incondicional e parceria e por se tornar parte integrante desse novo projeto de vida e grande incentivador que me ajuda a alcançar voos maiores. A minha família, por todo apoio e amor e por darem sentido a minha existência. A meus pacientes e amigos, que me motivam, me entusiasmam e me ajudam nos momentos de dificuldade e incertezas. A dra Adriana Schwartz, por todo seu apoio significativo, por sua mentoria e mais que tudo por acreditar e me ajudar a desenvolver todo o meu potencial profissional em pro da ozonioterapia em meu País. Eterna gratidão!

Bibliografia

1. Infiltração de ozônio para terapia de osteonecrose da mandíbula: uma série de casos. <https://philozon.com.br/homolog/ozonio-osteonecrose-mandibular/>
2. Di Fede O, Del Gaizo C, Panzarella V, et al. Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. J Clin Med. 2022;11(18):5307. Published 2022 Sep 9. doi:10.3390/jcm11185307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9502994/pdf/jcm-11-05307.pdf>
3. Efeito do óleo ozonizado para prevenção da osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ) em ratos submetidos à terapia com ácido zoledrônico. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33895916/>
4. Monteiro, CGJ, Vieira, EM, Emerick, C. et al. Efeito do óleo ozonizado para prevenção da osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ) em ratos submetidos à terapia com ácido zoledrônico. Clin Oral Invest 25 , 6653–6659 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03951-3>
5. Efeito da ozonioterapia na osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos como prevenção ou tratamento: microtomografia, microscopia confocal a laser e análise histomorfométrica. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38360985/>
6. Pereira-Silva, M., Hadad, H., de Jesus, LK et al. Efeito da ozonioterapia na osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos como prevenção ou tratamento: microtomografia, microscopia confocal a laser e análise histomorfométrica. Clin Oral Invest 28 , 151 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05547-z>
7. Papel da ozonioterapia no tratamento da osteonecrose dos maxilares em pacientes com mieloma múltiplo. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17768133/>
8. Petrucci, Maria Teresa et al. "Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients." Haematologica vol. 92,9 (2007): 1289-90. doi:10.3324/haematol.11096. Petrucci, Maria Teresa et al. "Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients." Haematologica vol. 92,9 (2007): 1289-90. doi:10.3324/haematol.11096. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17768133/>
9. Agrillo, A et al. "Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy." European review for medical and pharmacological sciences vol. 16,12 (2012): 1741-7. <https://www.europeanreview.org/article/2394>
10. Ripamonti, C I et al. "Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates-Preliminary data: Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions." Journal of bone oncology vol. 1,3 81-7. 24 Sep. 2012, doi:10.1016/j.jbo.2012.08.001. <file:///C:/Users/adria/OneDrive/Documents/DESCARGAS/19276-Article-236929-1-10-20210823.pdf>
11. A ozonioterapia no tratamento da osteonecrose de mandíbula induzida pelos bisfosfonatos: uma revisão integrativa. <https://saberaberto.homologacao.uneb.br/items/f196b406-aecb-4b49-af04-a8e32309817>
12. SOUSA, Susiane Silva de. A ozonioterapia no tratamento da osteonecrose de mandíbula induzida pelos bisfosfonatos: uma revisão integrativa. 2021. <https://saberaberto.uneb.br/items/f196b406-aecb-4b49-af04-ba8e32309817>
13. Ozonioterapia em Osteonecrose Maxilar por Bisfosfonato associado à Fibrina Rica em Plaquetas para fechamento de comunicação buco - sinusal: Relato de Caso Clínico. <https://bdm.unb.br/handle/10483/27313>

14. ALVES, Marília Laurentino da Conceição. Ozonioterapia em osteonecrose maxilar por bisfosfonato associado à fibrina rica em plaquetas para fechamento de comunicação buco-sinusal: relato de caso clínico. 2020. 69 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia)—Universidade de Brasília, Brasília, 2020. <https://bdm.unb.br/handle/10483/27313>
15. Ozonioterapia associada ao tratamento cirúrgico da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: relato de caso. <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/34305>
16. FERREIRA, Pedro Henrique Saia. Ozonioterapia associada ao tratamento cirúrgico da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: relato de caso. 2022. 31 f. <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/34305>
17. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal de Uberlândia, 2022. <https://www.fo.ufu.br/servicos/tc>
18. Efeito da ozonioterapia sistêmica em ratos em uso de bisfosfonato. <http://icts.unb.br/jspui/handle/10482/34809>
19. PIRES, Túlio de Lucena. Efeito da ozonioterapia sistêmica em ratos em uso de bisfosfonato. 2018. 62 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)—Universidade de Brasília, Brasília, 2018. <http://repositorio2.unb.br/jspui/handle/10482/34809>
20. Cleidiana Cell Bonfim, et al. Ozonioterapia para o Tratamento de Osteonecrose em Mandíbula Induzida pela Radioterapia Associada com Bisfosfonato.: Relato de Caso. <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/biblio-1282759>
21. Treatment of BRONJ with ozone/oxygen therapy and debridement with piezoelectric surgery. F. Goker, G. Donati, F. Grecchi, A. Sparaco, M. Ghezzi, V. Rania, CA Rossi, M. Del Fabbro Tratamento de BRONJ com ozônio/oxigenoterapia e desbridamento com cirurgia piezoelétrica. <https://www.europeanreview.org/article/22855>
22. Ubiratan Ferreira de Campos, Francisco Nogales, Carlos Goes Moraes, Paulo de CamargoMotta, Rogério HeladioRamacciato, Juliana Cama *Ozone therapy as adjuvant to the treatment of osteoradionecrosis*. Case report, Ozone Therapy Global Journal. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8471022>
23. Sacco R, Woolley J, Patel G, Calasans-Maia MD, Yates J. Systematic review of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients undergoing only antiangiogenic drug therapy: surgery or conservative therapy? Br J Oral Maxillofac Surg. 2022 Feb;60(2):e216-e230. doi: 10.1016/j.bjoms.2021.03.006. Epub 2021 Mar 24. PMID: 35115201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35115201/>
24. Maluf et al. "A rare case of bevacizumab- Related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants (2019) International Journal of Implant Dentistry. <https://journalimplantdent.springeropen.com/articles/10.1186/s40729-019-0188-0>
25. Ripamont, Orla Ida et al. " Efficacy and safety of medical ozone(O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with boné metástases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study (2010). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310650/>
26. Schwartz, Adriana *et al*. Guía Para el Uso Médico del Ozono: fundamentos terapêuticos e indicaciones. Madrid, Medizeus 2017. <https://formacionmedizeus.com/manual-ozonoterapia-clinica/>
27. ISCO3 ,Madrid Declaration on Ozone Therapy (3ed.2020) International Scientific Committee of Ozone Therapy. www.isco3.org.
28. BOCCI, Velio Ozone: a new medical drug- Springer. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/med.20150>