



**CARLA FERNANDA PECORARO RODRIGUES DIAS**

**OZONIOTERAPIA COMO TRATAMENTO COADJUVANTE PARA PERIODONTITE:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**Santos**

**2019**

**CARLA FERNANDA PECORARO RODRIGUES DIAS**

**OZONIOTERAPIA COMO TRATAMENTO COADJUVANTE PARA PERIODONTITE:  
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação de Mestrado Profissional  
apresentada à Programa de Stricto Sensu de  
Saúde e Meio Ambiente da Universidade  
Metropolitana de Santos, para obtenção de  
título de Mestre.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Luiza Cabrera  
Martimbianco

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriela Traldi  
Zaffalon de Almeida Magalhães

**Santos**

**2019**

## FICHA CATALOGRÁFICA - BIBLIOTECA DA UNIMES

D531o    Dias, Carla Fernanda Pecoraro Rodrigues Dias  
          Ozonioterapia como tratamento coadjuvante para periodontite:  
          revisão sistemática e metanálise. / Carla Fernanda Pecoraro  
          Rodrigues Dias. – Santos, 2019.  
          104 f.  
          Orientadora: Professora Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbiano.  
          Dissertação (Mestrado Profissional) - Universidade  
          Metropolitana de Santos, Programa de Pós-Graduação em Saúde e  
          Meio Ambiente, Santos, 2019.  
          Inclui Bibliografia  
          1. Periodontite; 2. Ozonio; 3. Revisão Sistemática. 4. Saúde  
          Baseada em Evidências.  
          I. Título

CDD 617.632

Título em inglês: Ozone therapy as an adjuvant to non-surgical treatment for periodontitis:  
a systematic review and meta-analysis

Keywords:    • Periodontitis;  
                  • Ozone;  
                  • Systematic Review;  
                  • Evidence-Based Dentistry.

Titulação: Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente

**BANCA EXAMINADORA:** Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbiano.

Profa. Dra. Elaine Marcílio Santos.

Prof. Dr. José Cássio de Almeida Magalhães.

Prof. Gustavo Duarte Mendes.

Data da defesa: **12/11/2019.**



**Universidade Metropolitana de Santos**

**Mantida pelo Centro de Estudos Unificados Bandeirante**

**FUNDADORA**

Prof<sup>a</sup>. Rosinha Garcia de Siqueira Viegas

**MANTENEDOR**

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas

**REITORIA**

Prof<sup>a</sup>. Renata Garcia de Siqueira Viegas

**Reitora**

Prof<sup>a</sup>. Elaine Marcílio Santos

**Pró-Reitora Acadêmica**

Prof. Rubens Flávio de Siqueira Viegas Júnior

**Pró-Reitor Administrativo**

Prof. Gustavo Duarte Mendes

**Direção Acadêmica**

**Coordenador do Programa de Mestrado de Saúde e Meio Ambiente**

**PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS**

**BANCA EXAMINADORA E ATA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL**

A sessão pública de defesa da dissertação de mestrado profissional intitulada de “Ozonioterapia como tratamento coadjuvante: revisão sistemática e metanálise”, da discente Carla Fernanda Pecoraro Rodrigues Dias, orientada pelo Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco, foi realizada na data abaixo informada no anfiteatro do Programas de Stricto Sensu da Universidade Metropolitana de Santos, tendo o candidato cumprido, previamente, todas as exigências regimentais do Programa de Stricto Sensu de Saúde e Meio Ambiente, de acordo com a secretaria de pós-graduação da instituição. Realizada a apresentação da dissertação e arguição do pública do candidato, os membros da banca em reunião fechada deliberam e emitiram parecer abaixo.

| <b>Banca examinadora:</b>                  | <b>Resultado:</b>             | <b>Assinatura</b> |
|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco | (x) Aprovado<br>( ) Reprovado |                   |
| Profa. Dra. Elaine Marcílio Santos         | (x) Aprovado<br>( ) Reprovado |                   |
| Prof. Dr. José Cássio de Almeida Magalhães | (x) Aprovado<br>( ) Reprovado |                   |
|                                            |                               |                   |

Homologação do resultado pelo presidente da banca examinadora:

(x) Aprovado ( ) Reprovado

---

**Profa. Dra. Ana Luiza Cabrera Martimbianco**

**Presidente da banca examinadora**

**Data da defesa: 12/11/2019.**

# **PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS**

## **FICHA DE CLASSIFICAÇÃO DA DISSERTAÇÃO E DO PRODUTO**

**Título da dissertação:** Ozonioterapia como tratamento coadjuvante: revisão sistemática e metanálise.

**Linha de Pesquisa:** Fatores ambientais e saúde.

**Projeto de Pesquisa do Orientador:** Revisão sistemática da literatura com metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados.

**Produto(s) gerado(s):** Artigo Científico, Aula na Graduação, Diretrizes de Orientação Profissional.

# **PROGRAMA DE STRICTO SENSU EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE DA UNIVERSIDADE METROPOLITANA DE SANTOS**

## **TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO**

### **1. Artigo Científico:**

O artigo gerado a partir desse estudo foi submetido à revista “*Journal of Clinical Periodontology*”, em agosto de 2019.

### **2. Aula na graduação de odontologia:**

Ministrada no dia 11 de novembro de 2019 na Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES – no programa de graduação de Odontologia, com o intuito de disseminar os resultados desse estudo e de promover a odontologia baseada em evidências.

### **3. Recomendações técnico-científicas para a prática clínica:**

Os resultados desta pesquisa foram expostos de forma clara e linguagem de fácil entendimento para os profissionais da odontologia. Baseado na qualidade moderada da evidência pelo sistema GRADE, fez-se necessária a disseminação desses achados, já que a interpretação desta avaliação significa que o verdadeiro efeito da intervenção está muito próximo à estimativa do efeito encontrado neste estudo. Foi utilizado como guia para a elaboração desta recomendação, o “*Plan language summary*” recomendado pela Cochrane:

## **Recomendações para o uso da ozonioterapia no tratamento da periodontite (baseadas nos achados de um estudo de revisão sistemática e metanálise)**

### **Qual é o cenário atual sobre o uso da ozonioterapia para periodontite?**

Devido à característica inflamatória da periodontite, ao risco de comprometimento sistêmico e à alta prevalência no panorama mundial é importante considerar tratamentos coadjuvantes que possam auxiliar na melhora do quadro clínico. Atualmente, o uso crescente da ozonioterapia vem sendo proposto como uma possibilidade de tratamento coadjuvante da periodontite, porém isso pode gerar um alto custo para o profissional e para o paciente, o que não é justificado pelos resultados do presente estudo.

### **O que foi estudado?**

Essa revisão avaliou todos os estudos clínicos relevantes que compararam o uso da ozonioterapia como tratamento coadjuvante ao tratamento não-cirúrgico (raspagem e alisamento radicular), em suas diferentes formas de aplicação. Os principais desfechos avaliados foram: nível clínico de inserção, sangramento à sondagem, profundidade de sulco à sondagem e exame microbiológico.

### **Quais foram os resultados encontrados?**

Os resultados dos estudos incluídos não demonstraram evidências que corroborem com o uso da ozonioterapia como tratamento coadjuvante para periodontite, em nenhum dos desfechos avaliados. Ainda, os estudos incluídos não avaliaram desfechos importantes como eventos adversos considerando a toxicidade do ozônio, portanto não foi possível analisar a segurança desta intervenção para o paciente.

### **Qual é a interpretação desses achados?**

A qualidade dos estudos incluídos avaliada pelo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*) foi classificada como moderada o que significa que o resultado encontrado no presente estudo está muito próximo do verdadeiro efeito da ozonioterapia como tratamento coadjuvante para periodontite. Parece não haver diferença entre a ozonioterapia e o placebo, bem como a outros tratamentos coadjuvantes à RAR.



## **Dedicatória**

À Deus por todos os dias da minha vida e pela felicidade de estar viva desfrutando do amor da minha família e amigos.

À minha mãe Idalécia Fernanda (*in memoriam*), pela mulher forte e determinada que sempre buscou conquistar seus objetivos, superando quaisquer obstáculos. Exemplo de amor pela família, determinação e coragem que levarei para sempre em minha vida e espero transmitir à minha filha para que ela possa enfrentar os desafios que a vida nos oferece ao longo de nossa jornada.

Ao meu pai José Carlos, pelo exemplo de trabalho e honestidade, que sempre participou das minhas conquistas, apoiando minhas decisões. Agradeço pelo seu esforço em formar sua única filha, pelo amor, carinho e dedicação ao longo da vida. Me sinto feliz por poder cuidar de você nesse momento com a mesma dedicação e carinho que você sempre destinou a mim. Te amo pai.

Ao amor único e maior de todos, minha filha querida, pela paciência e pelos momentos em que não pude ser tão presente.

Ao meu esposo Paulo Sérgio, por me apoiar e incentivar a concluir este projeto.

A minha orientadora Ana Luiza, por me ensinar a desenvolver meu senso crítico, sempre trabalhando com foco e determinação, pois sem ela não realizaria esse trabalho.

Aos profissionais empenhados em obter conhecimentos verdadeiros e realizar uma ciência baseada em evidências de qualidade.

## **Agradecimentos**

À Profa. Dra. Ana Luiza Martimbiamco minha orientadora querida que com muita dedicação e carinho conseguiu transmitir seus ensinamentos de maneira inspiradora e brilhante mesmo nos momentos mais difíceis, me levando ao caminho da pesquisa e da saúde baseada em evidências. Agradeço por sua amizade e paciência, pelo trabalho árduo de tantas horas de dedicação e por transmitir seus conhecimentos com tanta eficiência e carinho. Minha admiração pelo seu profissionalismo e gratidão serão eternas.

Ao Prof. Dr. Rafael Leite Pacheco, Profa. Dra. Rachel Riera e Dra. Carolina de Oliveira Cruz Latorraca que mesmo à distância, sempre estiveram empenhados em colaborar ativamente e pela sua eficiência em executar esse trabalho.

À Profa. Dra. Gabriela Traldi Zaffalon de Almeida Magalhães, que sempre demonstrou acessibilidade e pelo suporte dado ao desenvolvimento e conclusão desta revisão.

À Profa. Dra. Elaine Marcilio Santos e Profa. Dra. Sandra Kalil Bussadori, pelo incentivo à pesquisa e desenvolvimento desse trabalho.

Ao Prof. Dr. Gustavo Duarte Mendes, Coordenador do Programa de Mestrado Profissional de Saúde e Meio Ambiente, pelo suporte no desenvolvimento do programa.

A todos que de alguma forma colaboraram para o desenvolvimento desse trabalho, incentivando a pesquisa e o conhecimento.

## **Agradecimento especial**

À toda equipe da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES envolvida no Programa de Mestrado Profissional de Saúde e Meio Ambiente, pois todo trabalho envolve muita dedicação. Tenho orgulho por fazer parte da história dessa casa e espero que continue buscando sempre o desenvolvimento científico e a formação de bons profissionais.

## Sumário

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Dedicatória .....                                                                     | 9         |
| Agradecimentos .....                                                                  | 10        |
| Agradecimento especial .....                                                          | 11        |
| Lista de figuras .....                                                                | 14        |
| Lista de abreviaturas, sinais e símbolos .....                                        | 15        |
| Resumo .....                                                                          | 16        |
| ABSTRACT .....                                                                        | 18        |
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                                                             | <b>20</b> |
| 1.1 Objetivos.....                                                                    | 24        |
| 1.1.1 Objetivo geral .....                                                            | 24        |
| 1.2 Pergunta da pesquisa .....                                                        | 24        |
| <b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>                                                  | <b>25</b> |
| 2.1 Periodontite Crônica e Agressiva .....                                            | 26        |
| 2.1.1 Definição, epidemiologia e fatores de risco.....                                | 26        |
| 2.1.2 Evolução da Classificação da Periodontite e parâmetros clínicos da doença.....  | 39        |
| 2.1.3 Ozonioterapia .....                                                             | 48        |
| 2.1.4 Tratamento.....                                                                 | 52        |
| Quadro clínico de pacientes com periodontite .....                                    | 52        |
| <b>3 MÉTODOS .....</b>                                                                | <b>58</b> |
| 3.1 Desenho do estudo.....                                                            | 59        |
| 3.2 Local da pesquisa .....                                                           | 59        |
| 3.3 Critérios de elegibilidade para inclusão de estudos .....                         | 60        |
| 3.3.1. Tipos de estudo .....                                                          | 60        |
| 3.3.2 Participantes .....                                                             | 60        |
| 3.3.3 Intervenção .....                                                               | 60        |
| 3.4 Desfechos .....                                                                   | 61        |
| 3.4.1 Desfechos primários.....                                                        | 61        |
| 3.4.2 Desfechos secundários .....                                                     | 62        |
| 3.5 Métodos de pesquisa para identificação dos estudos .....                          | 62        |
| 3.5.1 Busca eletrônica .....                                                          | 63        |
| 3.5.2 Pesquisa em outras fontes.....                                                  | 64        |
| 3.6 Seleção dos estudos e coleta dos dados.....                                       | 64        |
| 3.6.1. Seleção de estudos.....                                                        | 64        |
| 3.6.2. Coleta de dados.....                                                           | 64        |
| 3.7 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos..... | 65        |
| 3.8 Análise de dados.....                                                             | 67        |
| 3.8.1 Síntese dos dados.....                                                          | 67        |
| 3.8.2 Medidas de efeito do tratamento.....                                            | 67        |
| 3.8.3 Unidade de análise.....                                                         | 67        |

|       |                                                                                                                                 |     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.8.4 | Dados incompletos .....                                                                                                         | 68  |
| 3.8.5 | Análise de heterogeneidade .....                                                                                                | 68  |
| 3.8.6 | Análise de subgrupo.....                                                                                                        | 69  |
| 3.8.7 | Análise de sensibilidade .....                                                                                                  | 69  |
| 3.8.8 | Análise do viés de publicação .....                                                                                             | 70  |
| 3.8.9 | Avaliação da qualidade de evidência .....                                                                                       | 70  |
| 4     | RESULTADOS .....                                                                                                                | 73  |
| 4.1   | Resultado da busca.....                                                                                                         | 74  |
| 4.2   | Características dos estudos incluídos .....                                                                                     | 75  |
| 4.2.1 | Desenho de estudo, cenário, amostra e participantes .....                                                                       | 75  |
| 4.2.2 | Intervenção e controle .....                                                                                                    | 75  |
| 4.3   | Estudos excluídos.....                                                                                                          | 77  |
| 4.4   | Estudos em andamento ou aguardando classificação .....                                                                          | 78  |
| 4.5   | Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....                                                                           | 78  |
| 4.5.1 | Geração da sequência de alocação (viés de seleção).....                                                                         | 78  |
| 4.5.2 | Sigilo da alocação (viés de seleção) .....                                                                                      | 78  |
| 4.5.3 | Mascaramento dos participantes e equipe (viés de <i>performance</i> ) .....                                                     | 79  |
| 4.5.4 | Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção) .....                                                             | 79  |
| 4.5.5 | Dados incompletos de desfechos (viés de atrito).....                                                                            | 79  |
| 4.5.6 | Relato seletivo (viés de relato) .....                                                                                          | 79  |
| 4.5.7 | Outras potenciais fontes de viés .....                                                                                          | 80  |
| 4.6   | Efeitos da intervenção .....                                                                                                    | 81  |
| 4.6.1 | Comparação 1: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia<br>versus RAR associada ao placebo .....          | 81  |
| 4.6.2 | Comparação 2: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia<br>versus RAR associada à outra Intervenção ..... | 84  |
| 4.6.3 | Comparação 3: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia<br>versus RAR isoladamente.....                   | 85  |
| 4.7   | Certeza da evidência.....                                                                                                       | 86  |
| 5     | DISCUSSÃO .....                                                                                                                 | 88  |
| 5.1   | Resumo dos principais achados desta revisão.....                                                                                | 89  |
| 5.2   | Comparação com a literatura.....                                                                                                | 90  |
| 5.4   | Pontos fortes e limitações.....                                                                                                 | 91  |
| 5.5   | Implicações para a prática.....                                                                                                 | 92  |
| 5.6   | Recomendações para pesquisas futuras.....                                                                                       | 92  |
| 6     | CONCLUSÃO.....                                                                                                                  | 94  |
| 7     | REFERÊNCIAS.....                                                                                                                | 96  |
| 8     | ANEXOS .....                                                                                                                    | 102 |

## **Lista de figuras**

**Figura 1:** Esquema da evolução da doença periodontal.

**Figura 2:** Avaliação do índice gengival (IG).

**Figura 3:** Índice de Placa IP.

**Figura 4:** Avaliação da profundidade de sulco à sondagem (PS).

**Figura 5:** PS após aplicação de clorexidina.

**Figura 6:** Avaliação radiográfica.

**Figura 7:** Prevalência padronizada por idade (proporção) de periodontite crônica severa em 2010 em todo o mundo.

**Figura 8.** Idade-incidência padronizada (por 100.000 pessoa-anos) de periodontite crônica severa em 2010 em todo o mundo.

**Figura 9:** Equipamento de ozonioterapia.

**Figura 10.** Irrigação com clorexidina.

**Figura 11.** Irrigação com água ozonizada.

**Figura 12 -** Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática.

**Figura 13.** Resumo do risco de viés dos estudos incluídos para cada domínio, de acordo com o julgamento dos autores da revisão.

**Figura 14.** Metanálise: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia versus RAR associada ao placebo, Desfecho: Sangramento à sondagem.

**Figura 15.** Metanálise: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia versus RAR associada ao placebo, Desfecho: Nível clínico de inserção.

**Figura 17.** Metanálise: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia versus RAR associada ao placebo, Desfecho: Exame microbiológico.

**Figura 18.** Metanálise: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia versus RAR associada ao placebo, Desfecho: índice gengival (IG) e índice de placa (IP).

## Lista de abreviaturas, sinais e símbolos

|                  |                                                                   |
|------------------|-------------------------------------------------------------------|
| BBO              | Bibliografia Brasileira de Odontologia                            |
| BVS              | Biblioteca Virtual em Saúde                                       |
| DMP              | Diferença média padronizada ( <i>standard mean difference</i> )   |
| CENTRAL          | Cochrane Central Register of Controlled Trials                    |
| Chi <sup>2</sup> | Teste de qui-quadrado ( <i>chi-square test</i> )                  |
| CINAHL           | Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature          |
| DM               | Diferença média ( <i>mean difference</i> )                        |
| df               | Graus de liberdade ( <i>degree of freedom</i> )                   |
| EAV              | Escala Analógica Visual                                           |
| ECR              | Ensaio Clínico Randomizado                                        |
| RAR              | Raspagem e Alizamento Radicular                                   |
| EMBASE           | Excerpta Medica Database                                          |
| EUA              | Estados Unidos da América                                         |
| GRADE            | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| I <sup>2</sup>   | Teste estatístico para heterogeneidade                            |
| IC 95%           | Intervalo de confiança de 95%                                     |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform                   |
| ITT              | Análise por intenção de tratar                                    |
| IV               | Variância Inversa ( <i>inverse variance</i> )                     |
| LBI              | Laser de baixa intensidade                                        |
| LILACS           | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde      |
| MEDLINE          | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online           |
| M-H              | Mantel-Haenszel                                                   |
| OZT              | Ozonioterapia                                                     |
| P                | Valor de p (probabilidade de significância)                       |
| ppm              | partes por milhão                                                 |
| OMS              | Organização Mundial da Saúde                                      |
| RAR              | Raspagem e alisamento radicular                                   |
| RevMan           | Review Manager                                                    |
| RR               | Risco Relativo                                                    |
| DP               | Desvio Padrão ( <i>standard deviation</i> )                       |





**Objetivo:** Avaliar a efetividade e segurança da ozonioterapia como tratamento coadjuvante para periodontite (crônica - moderada a severa - e/ou agressiva). **Métodos:** Este estudo de revisão sistemática foi conduzido de acordo com as recomendações da Cochrane. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a efetividade e segurança da ozonioterapia como tratamento coadjuvante para periodontite, em relação aos desfechos: sangramento à sondagem, nível clínico de inserção, profundidade de bolsa, exame microbiológico, eventos adversos, índice de placa, índice gengival, qualidade de vida. As buscas pelos estudos foram realizadas nas principais bases de dados em saúde. Não houve restrição de data de publicação e idioma. Quando possível, os resultados dos estudos foram agrupados em metanálise utilizando o gráfico de floresta (síntese quantitativa), gerados pelo Review Manager versão 5.3. A certeza da evidência foi avaliada pelo sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE). **Resultados:** Foram incluídos 10 ECRs (total de 337 participantes) que compararam: (1) o tratamento não-cirúrgico de raspagem e alisamento radicular (RAR) associado à ozonioterapia *versus* RAR associado ao placebo; ou (2) ozonioterapia *versus* RAR associado a outro tratamento coadjuvante, como clorexidina ou laser de baixa potência. A certeza da evidência foi classificada como moderada de acordo com o sistema GRADE. As metanálises não demonstraram diferenças significativas para nenhum dos desfechos avaliados no curto prazo (até 3 meses após o tratamento), entre os grupos ozonioterapia ou placebo. A ozonioterapia parece estar associada à redução do índice de placa, quando comparada à cloredixina, no curto prazo. No exame microbiológico a ozonioterapia foi favorecida quando comparada à RAR isolada, reduzindo periopatógenos como a *T. forsythia* após três meses de tratamento. No entanto, a RAR isolada demonstrou ser melhor para redução da *P. gingivalis*, após um mês de tratamento. **Conclusão:** Esta revisão sistemática não encontrou evidências suficientes para apoiar a utilização da ozonioterapia como tratamento coadjuvante da periodontite (crônica - moderada a severa - ou agressiva). Com base na classificação moderada da certeza evidência, a ozonioterapia provavelmente não difere de outras intervenções inativas (placebo) ou ativas para o tratamento coadjuvante da periodontite, associado ao não-cirúrgico.

**Palavras-chave:** Periodontite; Ozônio; Revisão Sistemática; Saúde baseada em evidências.



**Aim:** Investigate the effectiveness and safety of ozone therapy for periodontitis.

**Methods:** We searched nine electronic databases for randomized clinical trials on adjuvant ozone therapy for adults receiving non-surgical periodontitis treatment. We used the Cochrane risk of bias tool to assess methodological quality of trials and GRADE to assess the certainty of the evidence. We used the Review Manager software to conduct meta-analyses.

**Results:** We included 10 trials that compared scaling and root planning plus ozone therapy versus inactive or active interventions. There were no significant differences between ozone versus placebo for short-term bleeding on probing (Mean Difference [MD] 2.55, 95% CI -1.90 to 6.99), clinical attachment level (MD 0.03, 95% CI -0.17 to 0.23) and probing pocket depth (MD 0.06, 95% CI -0.06 to 0.17). Ozone was more effective than chlorohexidine for short-term reduction in plaque index. Ozone plus scaling and root planning was more effective than the latter alone in reducing *T. forsythia* after three months, but less effective in reducing *P. gingivalis* after one month. No adverse effects, intermediate or long-term outcomes were reported.

**Conclusion:** Moderate certainty evidence indicates that ozone therapy does not differ from other inactive or active interventions to treat periodontitis.

**Keywords:** Periodontitis; Ozone; Systematic Review; Evidence-Based Dentistry.



A periodontite é uma doença inflamatória crônica com etiologia multifatorial, caracterizada pela presença de patógenos específicos em um biofilme subgengival formando uma flora disbiótica, relacionada a um sinergismo microbiano heterotípico compatível e pró-inflamatório que aceleram a destruição dos tecidos envolvidos no periodonto<sup>(1)</sup>. A periodontite é um importante problema de saúde pública e socioeconômica, uma vez que é a principal causa de perda dentária na população adulta e pode levar à disfunção mastigatória, tendo impacto estético negativo, afetando diretamente a qualidade de vida do indivíduo e impondo altos custos de tratamento odontológico<sup>(1-4)</sup>. A progressão da doença também pode ser influenciada por uma série de fatores relacionados ao hospedeiro, como a presença de doenças sistêmicas (por exemplo, diabetes mellitus), fatores genéticos, tabagismo, obesidade, má higiene oral, desnutrição, entre outros<sup>(5, 6)</sup>.

A periodontite severa foi considerada a sexta doença mais prevalente no mundo entre 1990 e 2010, com prevalência de 11,2% em toda a população e taxa de incidência de 701 casos por 100.000 pessoas / ano em 2010. A prevalência aumentou com a idade, principalmente entre 30 e 40 anos de idade<sup>(3)</sup>.

A periodontite crônica foi classificada, de acordo com os sítios dentários envolvidos em: localizada (<30%), ou generalizada (> 30%) e a gravidade da doença foi relacionada à perda do nível de clínico de inserção (NIC) designando-a como leve (1-2 mm), moderada (3-4 mm) ou severa (> 5 mm). A periodontite agressiva foi caracterizada por provocar rápida perda de inserção e reabsorção óssea, ocorrendo também de forma localizada, normalmente em primeiros molares ou incisivos, ou generalizada, quando envolve mais dentes que não os molares e incisivos<sup>(7)</sup>. De acordo com o Workshop Mundial de 2017 sobre Classificação de Doenças e Condições Periodontais e Perimplantares<sup>(1)</sup>, as formas da doença, anteriormente separadas como periodontites

"crônicas" e "agressivas", são agora reconhecidas como uma única doença, na categoria "periodontite", classificada de acordo com a gravidade, complexidade do quadro, risco de progressão da doença e impacto sistêmico, considerando características individuais como estado geral de saúde, perda do nível de inserção clínica, profundidade de bolsa, mobilidade dentária e perda dentária<sup>(1, 8)</sup>.

O sinal mais comum da periodontite é a presença de sangramento. Outros sinais comuns à doença são: coloração gengival avermelhada, bolsas gengivais, mau hálito persistente, alteração do paladar, dentes com sensibilidade ao frio e com mobilidade. O problema maior está no fato de que, apesar de haver sinais visíveis, a periodontite pode ser uma doença silenciosa e que ao longo do tempo, pode evoluir para uma forma mais grave levando, muitas vezes, às perdas dentárias significativas. Além disso, a presença de bactérias na corrente sanguínea pode levar ao comprometimento sistêmico. Uma boa higienização bucal, bons hábitos de estilo de vida e visitas periódicas ao dentista são as melhores formas de prevenção da doença. O tratamento depende da gravidade da situação e pode ser desde uma raspagem e alisamento radicular (RAR) para descontaminação e eliminação do tártaro, até tratamentos cirúrgicos, quando as bolsas periodontais são muito profundas. O principal objetivo do tratamento periodontal é remover os periodontopatógenos presentes no biofilme subgengival, que são de natureza altamente organizada e requerer abordagem de tratamento profissional específico, sendo tradicionalmente realizado através da raspagem e alisamento radicular (RAR), que podem estar associados a um agente antimicrobiano coadjuvante, como tratamento antibiótico e antissépticos bucais<sup>(9, 10)</sup>. A ozonioterapia tem sido utilizada atualmente como uma alternativa antisséptica oral na terapia periodontal não cirúrgica, pois parece ter um potencial de atividade antimicrobiana contra patógenos orais. O ozônio (O<sup>3</sup>) é uma molécula triatômica alótropa do oxigênio composta de três átomos de

oxigênio ( $O_2$ ) cujo princípio baseia-se na transformação das moléculas de oxigênio em ozônio<sup>(11, 12)</sup>. Encontrado na estratosfera na forma de gás, sua formação ocorre na concentração de 1 a 10 ppm (partes por milhão), sendo continuamente criado e degradado em oxigênio ( $O_2$ )<sup>(13)</sup>. Suas propriedades químicas específicas podem proporcionar e favorecer uma ampla aplicação aos sistemas biológicos e tratamentos clínicos, podendo ser aplicada nas formas gasosas, aquosas ou tópicas, porém a toxicidade da forma gasosa deve ser considerada como ponto relevante. O ozônio pode apresentar a capacidade de modular a resposta imunológica do organismo, induzindo a destruição das paredes celulares e membranas citoplasmáticas de bactérias e fungos, atacando as glicoproteínas, glicolipídios e outros aminoácidos, inibindo e bloqueando o controle enzimático das células, promovendo a homeostase, aumentando a permeabilidade da membrana celular e ativando a ação do potencial oxidativo do ozônio, inibindo assim, a proliferação bacteriana<sup>(14)</sup>.

Descoberto em 1840 por um químico alemão Christian Frederick Schonbein na Universidade de Basil na Suíça<sup>(15)</sup>, o ozônio foi utilizado pela primeira vez em medicina em 1870 por Landler<sup>(16)</sup>, demonstrando potencial como agente antimicrobiano com capacidade de inativar vírus, oxidar bactérias gram-negativas e gram-positivas, fungos, parasitas, protozoários e células cancerígenas devido ao seu potencial oxidativo<sup>(17)</sup>.

A ozonioterapia tem sido amplamente discutida como uma terapia coadjuvante para periodontite, mas as conclusões ainda são controversas. Assim, mapear e sintetizar as evidências disponíveis sobre essa questão é importante para esclarecer a qualidade dos achados e ajudar na tomada de decisão clínica. O objetivo desta revisão sistemática foi investigar a eficácia e segurança da terapia com ozônio como adjuvante ao tratamento periodontal para periodontite.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade e segurança da ozonioterapia como tratamento coadjuvante a qualquer procedimento não-cirúrgico (exemplo: raspagem e alisamento radicular) para periodontite (crônica - moderada a severa - e/ou agressiva).

## 1.2 Pergunta da pesquisa

A ozonioterapia como tratamento adjuvante da periodontite (crônica moderada a severa e/ou agressiva) é efetiva e segura?

**P (população)** = indivíduos adultos portadores de periodontite;

**I (intervenção)** = ozonioterapia como tratamento adjuvante;

**C (controle)** = placebo, não tratamento, outros tratamentos;

**O (“outcomes” desfechos)** = sangramento à sondagem, nível clínico de inserção, profundidade de bolsa, exame microbiológico, eventos adversos, índice de placa, índice gengival e qualidade de vida.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

---

## **2.1 Periodontite Crônica e Agressiva**

### **2.1.1 Definição, epidemiologia e fatores de risco**

A periodontite é definida como uma doença inflamatória de etiologia multifatorial, caracterizada por inflamação crônica e que está diretamente relacionada à presença de patógenos específicos presentes em um biofilme subgengival, também denominado de placa bacteriana<sup>(1)</sup>. Esse quadro inflamatório desencadeia a resposta dos sistemas de defesa do indivíduo podendo afetar seriamente os tecidos de suporte dentário, promovendo perda de inserção periodontal, reabsorção do osso alveolar, migração apical do tecido conjuntivo e dos anexos epiteliais e teciduais podendo evoluir para a destruição progressiva de toda estrutura do periodonto<sup>(1)</sup>. A fisiopatologia da doença foi caracterizada em suas principais vias moleculares levando à ativação de proteinases derivadas do hospedeiro que permitem a perda de fibras ligamentares periodontais marginais, migração apical do epitélio juncional, permitindo a disseminação apical do biofilme bacteriano ao longo da superfície radicular<sup>(4)</sup>.

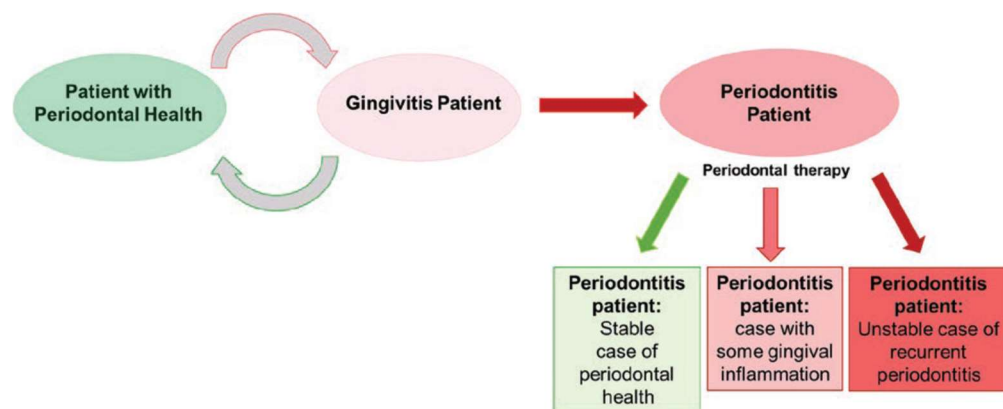
A formação de biofilme bacteriano inicia a inflamação gengival, contudo, o início e a progressão da periodontite dependem de alterações disbióticas da microbiota, da resposta inflamatória gengival e da degradação tecidual onde os mecanismos de defesa do hospedeiro tentam conter a proliferação microbiana na área do sulco gengival após o início da inflamação<sup>(1)</sup>. O sangramento gengival é considerado um sinal clínico de extrema relevância para a caracterização da doença. A perda óssea alveolar marginal é uma característica secundária importante da periodontite, associada à perda de inserção por mediadores inflamatórios. A apresentação clínica difere com base na idade do paciente e número de lesões, distribuição, gravidade e localização dentro do arco

dental. O nível de contaminação por biofilme oral da dentição também influencia a condição clínica da doença<sup>(4)</sup>.

"A saúde é um estado de bem-estar físico, mental e social completo e não apenas a ausência de doença ou enfermidade", segundo a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), portanto a saúde periodontal deve ser definida como ausência de inflamação do periodonto que permite ao indivíduo uma condição clinicamente estável mesmo que já tenha um histórico prévio de doença periodontal, ou seja, com uma condição clínica de saúde periodontal mesmo após tratamentos periodontais anteriores, capazes de manter sua dentição sem sinais clínicos de inflamação<sup>(2)</sup>.

Muitos avanços decorreram desde a classificação da doença de 1999, com relação ao conhecimento sobre os patógenos envolvidos nas doenças gengivais. A gengivite é uma condição inflamatória não específica e, portanto, uma consequência do acúmulo de biofilme gengival <sup>(2)</sup>. Estudos longitudinais demonstraram que os sítios que não progridem para perda de inserção são caracterizados por menor grau de inflamação gengival ao longo do tempo, ao passo que os sítios com uma condição progressiva de perda do nível clínico (NCI), foram suscetíveis à presença de inflamação gengival persistente<sup>(18)</sup>, portanto, a gengivite é um fator de risco importante, e um pré-requisito para o desenvolvimento da periodontite. O gerenciamento da gengivite é a prevenção preliminar da periodontite. Pacientes portadores de periodontite, porém estáveis, que desenvolvem inflamação gengival em sítios específicos, devem permanecer em manutenção periodontal e devem ser cuidadosamente monitorados periodicamente para evitar a reativação da periodontite<sup>(2)</sup>. As periodontites podem progredir ao longo do tempo causando agravamento da doença caracterizadas por perda de inserção gengival, reabsorção do osso alveolar, hiperplasia ou recessão gengival, exposição da furca, mobilidade dentária e esfoliação dos dentes<sup>(2)</sup>. A transição da saúde periodontal para a

gingivite é reversível após o tratamento, removendo a condição de inflamação gengival. A fase de transição da gingivite para a periodontite é resultado da perda do nível clínico de inserção, que dependendo do grau de infecção, torna-se irreversível, necessitando de terapia periodontal para o controle da doença. Pacientes com alto risco de periodontites recorrentes exigem monitoramento constante da doença. A terapia periodontal ideal pode restaurar a saúde gengival e recuperar um periodonto contaminado e reduzido, no entanto é fundamental o monitoramento da periodontite principalmente em pacientes com histórico recorrente da doença (Figura 1)<sup>(2)</sup>.



**Figura 1:** Esquema da evolução da doença periodontal<sup>(2)</sup>

As doenças periodontais são altamente prevalentes com padrões variados em diferentes populações<sup>(19)</sup>. As estimativas de prevalência são influenciadas pela metodologia de avaliação, incluindo as definições dos casos de doenças periodontais e protocolos de avaliação<sup>(20)</sup>. Vários parâmetros de avaliação como nível clínico de inserção (NIC), profundidade de sondagem (PS) e sangramento à sondagem (SS) têm sido utilizados na avaliação da condição periodontal em estudos sobre a epidemiologia da doença<sup>(21)</sup>. A falta de consenso sobre as definições de casos de periodontite crônica, a variação nos protocolos de exame clínico periodontal, e as diferenças no estado clínico

da doença, podem comprometer as comparações populacionais com relação à verdadeira variação global da prevalência de periodontite dificultando a obtenção de dados mais consistentes<sup>(21)</sup>. Além disso, a presença de fatores de risco como: doenças sistêmicas (ex.: diabetes mellitus), tabagismo, distúrbios alimentares, deficiências nutricionais, nível educacional ou nível socioeconômico, cuidados com a saúde geral, disponibilidade física, condição de higiene bucal, etc., podem interferir nos resultados<sup>(22)</sup>, impedindo a compreensão das razões para a variação da prevalência<sup>(23)</sup>. A avaliação das diferenças e as distribuições dessas variáveis podem ajudar a explicar as potenciais diferenças de prevalência, extensão e gravidade das doenças periodontais entre os estudos<sup>(21)</sup>. Considerando os resultados dos estudos sobre a prevalência das doenças periodontais vale salientar a importância de se estabelecer parâmetros prévios de investigação e avaliação com normas bem definidas que poderiam melhorar a qualidade dos estudos, facilitando comparações significativas da prevalência, extensão e gravidade das doenças periodontais em populações e países, proporcionando um panorama mais claro sobre as condições determinantes da variação da prevalência e severidade de periodontite em todo o mundo<sup>(21)</sup>.

A epidemiologia das doenças periodontais, durante a metade do século passado, esteve focada sobretudo, na identificação das populações que apresentavam a doença e nas diferenças entre a sua prevalência nessas populações<sup>(24)</sup>. Apesar de ampla avaliação global, poucos estudos foram conclusivos com relação à epidemiologia da doença periodontal, principalmente devido à dificuldade de monitoramento e supervisão do comportamento das populações, e dos grupos de maior risco<sup>(24)</sup>. Além disso a informação recolhida por estudos provém maioritariamente, de ensaios clínicos e não de estudos epidemiológicos populacionais, por isso os valores atuais da prevalência da doença são limitados<sup>(24)</sup>.

Existem quatro tipos de medidas aplicadas na avaliação epidemiológica da doença periodontal: a “prevalência” significa que um indivíduo tem mais do que dois locais com manifestação da doença; a “Incidência” relacionada ao desenvolvimento da doença num dado intervalo de tempo, sem sinais anteriores de doença; a “extensão” indica o percentual de número de dentes ou locais afetados e por último, a “severidade” que descreve a profundidade das bolsas periodontais, a quantidade de perda de inserção dos tecidos ou grau de reabsorção do osso alveolar (avaliação por raio-x)<sup>(25),(26)</sup>.

Para avaliar a prevalência de uma doença é necessária uma definição clara dos critérios que definem a condição da presença da doença, que no caso da doença periodontal não se verifica, pois não há consenso entre os investigadores a respeito dessa definição e não há um valor de referência universal para definir a presença e gravidade da doença pois a grande variabilidade em termos de grau e modo de manifestação requer uma abordagem muito detalhada<sup>(27)</sup>.

Atualmente, para a avaliação da condição periodontal são usadas algumas medidas estabelecidas para análise clínica. Genericamente, a prevalência, a abrangência e a severidade da doença periodontal são determinadas como recurso para índices de escala ordinal. Existem índices gengivais, para avaliar os estados da gengivite e índices periodontais, para avaliar a condição da periodontite. Contudo não há índices universais estabelecidos, o que reflete grande diversidade em estudos incomparáveis<sup>(27)</sup>

Alguns indicadores podem ser utilizados para avaliar os vários aspetos da condição periodontal como<sup>(3, 28)</sup>:

#### **Nível de afecção dos tecidos periodontais determinado por:**

- Índice gengival (IG) - permite medir o grau de evolução e severidade do progresso da infecção das gengivas numa escala de 0 a 3; **(Figura 2)**.

- Índice de placa (IP) - quantifica a deposição de placa bacteriana numa escala de 0 a 3; **(Figura 3).**
- Índice de sangramento a sondagem (SS) – verifica se há sangramento do sulco gengival após a sondagem com instrumento com ponta arredondada (com instrumento específico e calibrado).



**Figura 2:** Avaliação do índice gengival (IG)<sup>(29)</sup>



**Figura 3:** Índice de Placa IP<sup>(30)</sup>

**Nível de perda do tecido periodontal determinado por:**

- Índice Periodontal – desenvolvido por Russel nos anos 1950, foi o índice mais utilizado até os anos 80. Avalia a profundidade das bolsas periodontais (característica reversível);
- Índice de doença periodontal – desenvolvido por Ramfjord (1959). Mede a doença destrutiva através da determinação da perda de adesão dos tecidos (característica irreversível);

Medidas específicas também são utilizadas como<sup>(2)</sup>:

- Profundidade de sondagem (PS) – distância da margem gengival à base da bolsa/sulco periodontal; **(Figura 4)**.
- Nível clínico de inserção (NIC) – distância da junção cimento-esmalte (JCE) à base da bolsa periodontal;
- Crista óssea alveolar (COA) – distância da JCE à crista óssea alveolar medida radiograficamente.



**Figura 4:** Avaliação do profundidade de sulco à sondagem (PS)<sup>(29)</sup>



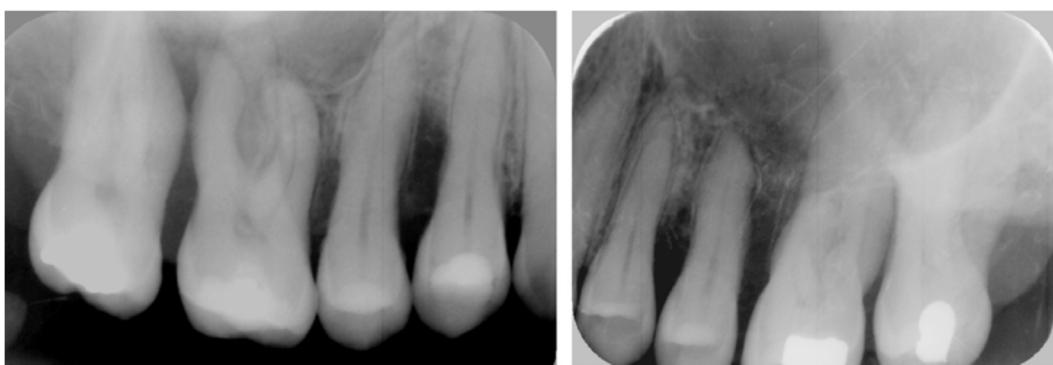


**Figura 5:** PS após aplicação de clorexidina<sup>(30)</sup>

#### **Avaliação radiográfica do osso alveolar**

- Radiografias usadas predominantemente para avaliar o efeito destrutivo da doença periodontal e dos tecidos periodontais, mas não com objetivo de detectar a doença;
- Fornecem informação sobre a extensão e severidade da doença periodontal.

#### **Figura 6**



**Figura 6:** Avaliação radiográfica<sup>(33)</sup>.

Índices clínicos são importantes para facilitar os estudos populacionais, mas também para desenhos de estudos que tenham enfoque no tratamento da doença. O

Índice Periodontal Comunitário (Community Periodontal Index – CPI)<sup>(24)</sup>. O CPI foi universalizado para a monitoração e comparação estatística da avaliação da doença periodontal devido à enorme ambiguidade e consenso na classificação das doenças periodontais sofridas ao longo do tempo. O estabelecimento do índice permitiu uma uniformização dos critérios, tornando os dados comparáveis entre si, o que foi muito útil do ponto de vista epidemiológico, não só para avaliar países isoladamente, mas também para estabelecer comparações e averiguar possíveis causas para as diferenças obtidas<sup>(31)</sup>.

O CPI obtido na avaliação das doenças periodontais em vários países desde o ano de 1980 permitiu concluir que as diferenças observadas a nível mundial entre os vários países, no que diz respeito à prevalência da doença periodontal não são tão evidentes como se assumia com base em estudos anteriores, que demonstravam uma maior prevalência e severidade da doença periodontal nos países em desenvolvimento, quando comparados aos países com nível de desenvolvimento superior<sup>(24)</sup>.

Somente em 1997 a OMS começou a incluir o grau de inserção dos tecidos periodontais nos rastreios de saúde oral somados ao CPI. Isto permitiu a obtenção de dados mais robustos sobre o estado de saúde periodontal no panorama mundial, possibilitando às autoridades a elaboração de um plano de intervenção para o controle efetivo da doença <sup>(3, 31)</sup>.

Apesar das suas limitações na verdadeira avaliação da extensão e severidade da doença quando utilizado como indicador único o índice CPI demonstra vantagens devido à sua simplicidade, facilidade e rapidez na aplicação e uniformidade internacional. Por estas razões ele foi e é usado em muitos estudos epidemiológicos descritivos para a doença periodontal, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento<sup>(26, 31, 32)</sup>.

### ***Severidade da doença Periodontal***

A severidade da doença periodontal é determinada através da medição da profundidade e perda de inserção dos tecidos periodontais, segundo os critérios da OMS. Os parâmetros estabelecidos para a apresentação dos dados são o percentual de pessoas pelo seu nível máximo do índice periodontal comunitário (taxa de prevalência) e a média de sextantes (severidade) com determinado nível de índice<sup>(3)</sup>:

- nível 0 = periodonto saudável;
- nível 1 = sangramento gengival;
- nível 2 = sangramento gengival e cálculo;
- nível 3 = bolsas periodontais pouco profundas (4 a 5 mm);
- nível 4 = bolsas periodontais profundas ( $\geq 6$  mm);

Baseado nos dados obtidos verificou-se que a inserção dos tecidos periodontais está relacionada à idade, sendo que a severidade e a prevalência tendem a ser maiores nas idades mais avançadas. Desse modo, também as comparações internacionais são feitas segundo grupos etários pré-definidos para assegurar uma comparação mais fiel. Foram definidos então, grupos etários como padrão de avaliação da doença periodontal como<sup>(3)</sup>:

- 15 aos 19 anos,
- 35 aos 44 anos;
- 65 aos 74 anos.

O percentual de indivíduos que apresentam periodontite de CPI mais elevado (nível 4) varia entre 10% e 15% das populações adultas. Os estudos também demonstram uma correlação entre a condição socioeconômica e a doença periodontal, demonstrando que um baixo rendimento costuma estar associado a condições

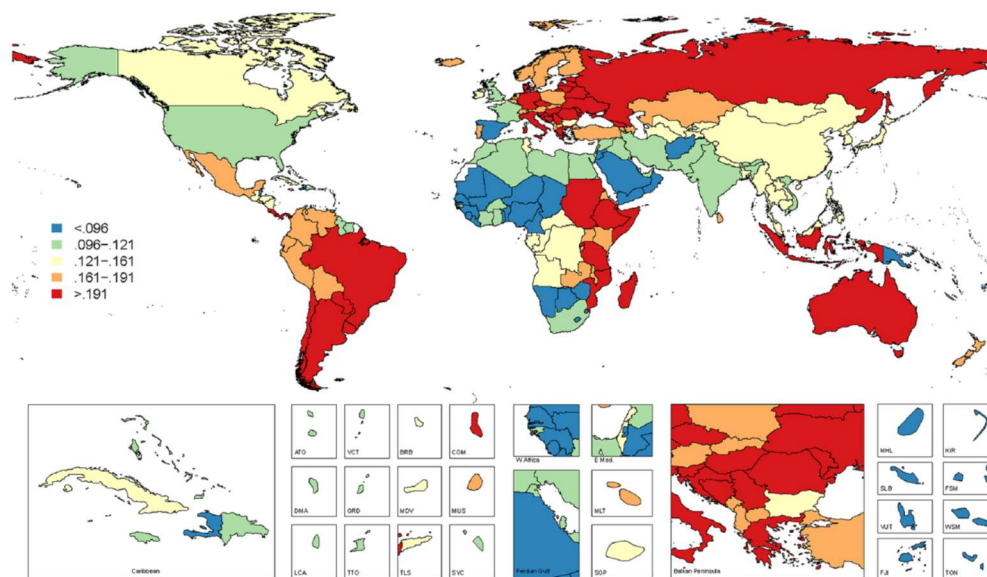
periodontais mais graves. Segundo estudos em populações dos Estados Unidos da América havia uma diferença de 10% a 20% na prevalência da doença periodontal entre as classes socioeconômicas mais favorecidas quando comparadas as classes menos privilegiadas. Estas diferenças também são evidentes na comparação entre diferentes urbanizações e interferem na manutenção da saúde oral<sup>(31)</sup>.

Muitos autores acreditam que o CPI é um índice elaborado para medições da necessidade de tratamento e que não é útil para avaliar as alterações na prevalência da periodontite. Por essa razão as medições da OMS não são muito utilizadas para avaliar o desenvolvimento epidemiológico da doença ao longo do tempo, por se tratar de uma doença de progressão lenta. Os estudos populacionais teriam que acompanhar a evolução da doença periodontal por 15 ou 20 anos para declarar diferenças evidentes através de métodos clínicos e radiográficos. De facto o uso do CPI vem sendo questionado e muitos estudos têm focado mais na determinação do nível clínico de perda inserção (NIC) dos tecidos<sup>(24)</sup>.

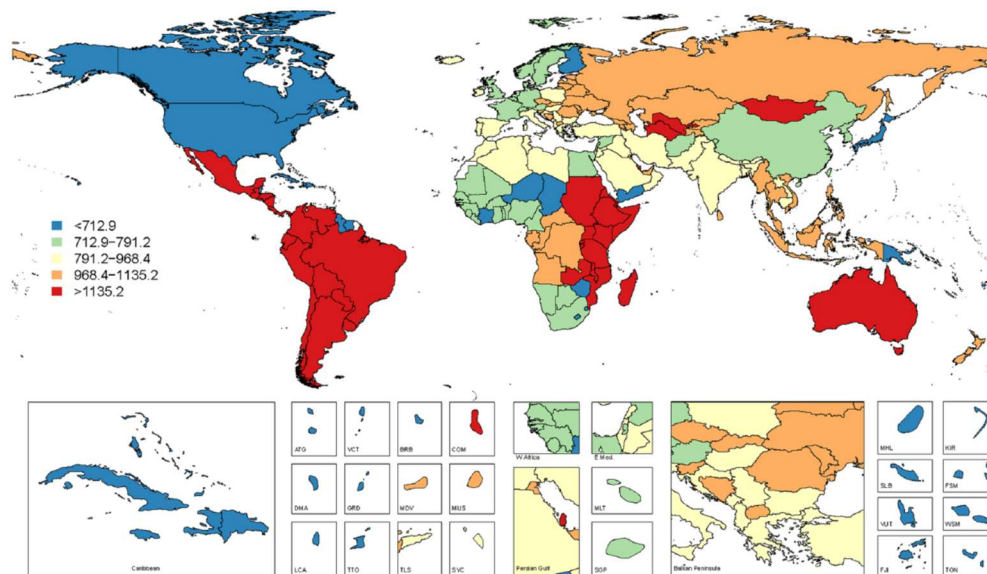
Segundo estudos, as tendências globais da doença periodontal demonstram uma diminuição da prevalência no decorrer das últimas três décadas, contudo dados mais recentes apresentam uma tendência mista, demonstrando melhor condição da saúde periodontal em alguns países como no Reino Unido, por exemplo, mas piora da saúde periodontal na Alemanha e na Hungria<sup>(24, 32)</sup>. Em geral parece haver uma tendência para a diminuição da prevalência da periodontite, contudo não se sabe ao certo quais as razões dessa alteração. Nos Estados Unidos da América (EUA) esse decréscimo é observado em todas as categorias dos grupos de risco, a diferença não demonstrou relação com fatores como a idade, sexo, etnia, nível socioeconômico, tabaco<sup>(3,24,32)</sup>.

Claro está que a ciência ainda parece longe de tornar a prevalência global da doença periodontal mensurável e comparável em termos universais, contudo, pouco a

pouco, os métodos de avaliação e o objetivo final estão mais precisos. Isso facilita o desenvolvimento de pesquisas futuras e facilita a compreensão sobre as determinantes da doença periodontal, bem como a supervisão da doença para que medidas possam ser tomadas a fim da detecção precoce da periodontite, bem como os tratamentos. Já existem países com centros de controle e prevenção de doenças com objetivo de assegurar o estudo de saúde do periodonto. Além disso, muitos estudos apontam para a avaliação serológica do periodonto o que poderá ser útil na estimativa epidemiológica da doença periodontal, bem como para a investigação da associação da doença periodontal com a saúde sistêmica, facilitando a identificação mais precoce da doença (3, 24). Nas **figuras 7 e 8** podemos visualizar o panorama global sobre a prevalência e incidência da periodontite crônica severa em 2010.



**Figura 7:** Prevalência padronizada por idade (proporção) de periodontite crônica severa em 2010 em todo o mundo<sup>(3)</sup>.



**Figura 8.** Idade-incidência padronizada (por 100.000 pessoa-anos) de periodontite crônica severa em 2010 em todo o mundo<sup>(3)</sup>.

A periodontite tornou-se um importante problema de saúde pública envolvendo altos custos com tratamentos tanto para o indivíduo quanto para a sociedade <sup>(4)</sup>. É classificada como uma das principais causas de perdas dentárias e como a sexta doença mais prevalente na população<sup>(3)</sup>. A identificação de pessoas com risco de desenvolver a doença e o tratamento precoce são fundamentais e importantes para manter os dentes na cavidade oral e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde<sup>(24)</sup>. A fim de melhorar a prevenção, os esforços em epidemiologia apontam para a identificação de novos fatores de risco e para o desenvolvimento de algoritmos viáveis de identificação dos riscos da doença<sup>(34)</sup>. Os critérios e medidas para avaliação da periodontite e progressão variam em toda a literatura e ao longo de muitos anos<sup>(22)</sup>. Em um workshop Mundial sobre a classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares, recentemente aprovou-se um novo sistema de classificação e definição baseado num sistema multidimensional, que não só reflete a gravidade da doença, mas também responde pelo risco de progressão e agressividade da doença<sup>(8)</sup>. Anteriormente, vários

instrumentos de avaliação de risco para periodontite foram baseados em uma lista de fatores únicos desenvolvidos para delinear diferentes níveis de risco e, muitas vezes, o risco retratou a extensão e a severidade do estado periodontal<sup>(2)</sup>, ou seja, as pessoas com menos fatores de risco e apresentando pouca destruição periodontal eram classificadas como "baixo" risco para o desenvolvimento e agravamento da doença, enquanto aquelas consideradas como "alto" risco eram classificadas com uma alta probabilidade de evolução de doença futura. Apesar dessas ferramentas se encaixarem na definição de “avaliação de risco”, conforme definido pela AAP (Academia Americana de Periodontologia, 2008), a maioria são avaliações qualitativas, pois não calculam a probabilidade exata exigida pelos estudos de predição<sup>(34)</sup>.

### **2.1.2 Evolução da Classificação da Periodontite e parâmetros clínicos da doença**

#### ***Periodontite Crônica***

De acordo com a Classificação Internacional da Doença Periodontal de 1999 a periodontite crônica refere-se a progressão da doença ao longo do tempo sem tratamento e não sugere que a doença não possa ser tratada. É mais frequente em adultos com idade igual ou superior a trinta anos, porém também pode ser observada em jovens. Com o avanço da idade a doença pode tornar-se cada vez mais prevalente e severa<sup>(26)</sup>. De maneira geral a doença progride lentamente, mas pode haver picos de destruição relacionados às condições de saúde geral do indivíduo. A destruição dos tecidos não é diretamente proporcional à quantidade presente de biofilme bacteriano podendo apresentar correlação a fatores anatômicos, restaurações excessivas, contatos dentários e sulcos profundos, porém geralmente. pacientes portadores da periodontite crônica apresentam fatores causadores como a deposição de cálculo dentário e

presença de biofilme bacteriano compatíveis com o nível de destruição tecidual e perda óssea<sup>(26, 35)</sup>. Quanto a extensão da doença, a periodontite crônica foi classificada como localizada ou generalizada, dependendo dos sítios dentários envolvidos se <30% ou > 30%. A gravidade da doença está relacionada a perda do nível clínico de inserção (NIC) que é designada como leve (1-2 mm NIC), moderado (3-4 mm NIC) ou grave (> 5 mm NIC). A prevalência da doença periodontal varia dependendo dos critérios de avaliação adotados como profundidade de sondagem (PS) ou nível clínico de inserção (NIC), além do número de dentes envolvidos. O início da periodontite adulta é mais frequente após os 35 anos de idade, aproximadamente 18% da população apresenta perda óssea periodontal. No entanto, a natureza da periodontite adulta é algo arbitrário para defini-la como padrões de perda óssea similar que também são observados em adolescentes e até mesmo na dentição primária de crianças. Outra dificuldade reside no fato de que a idade em que um paciente se apresenta para tratamento não necessariamente refletem a idade em que a doença teve início<sup>(26, 35)</sup>. A periodontite crônica pode estar associada a fatores sistêmicos como a diabetes e o HIV, hábitos de vida, tabagismo, alimentação, e fatores de stress, que podem afetar ou modular a severidade da doença<sup>(26, 35)</sup>.

### ***Periodontite Agressiva***

O diagnóstico de periodontite agressiva foi realizado baseado em achados clínicos, radiográficos e históricos do desenvolvimento da doença que demonstrassem destruição tecidual de evolução rápida, reabsorção óssea, possível caráter hereditário da doença e paciente com boa condição de saúde sistêmica, exceto pela condição da doença periodontal. Outras características que podem estar associadas à periodontite agressiva é o grau de destruição do tecido periodontal incompatível com o esperado



cl clinicamente, dado o nível de fatores locais, níveis elevados de microorganismos *Actinobacillus Actinomyces comitans* ou *Porphyromonas gingivalis*, anomalias do sistema de defesa celular e aumento da produção de prostaglandinas e interleucina-1 $\beta$ <sup>(26, 35)</sup>. A periodontite agressiva foi classificada como menos prevalente quando comparada à crônica e prevalente em pessoas mais jovens (geralmente abaixo de trinta anos de idade). Caracterizada por padrões de perda de inserção dos tecidos periodontais, por perdas ósseas significativas e de evolução muito rápida. Nesta classe não se verifica uma relação direta entre os níveis de destruição e as quantidades de biofilme microbiano subgengival e de cálculo, compatíveis com o estágio da doença. Isto pode comprometer o diagnóstico precoce da doença, pois a ausência desses indicadores pode mascarar a condição real da doença até que danos mais severos sejam observados nos tecidos periodontais. Ao contrário da periodontite crônica, este tipo não está tão evidentemente associado a fatores sistêmicos, sendo que indivíduos afetados geralmente são saudáveis com relação à saúde geral. Pessoas com periodontite agressiva frequentemente apresentam acúmulo excessivo de produtos inflamatórios secundários que aumentam a perda óssea. Este problema pode estar associado a deficiências no sistema imunológico do indivíduo representado pelas células de defesa como monócitos, macrófagos e neutrófilos, causando um excesso de resposta inflamatória nestas células. Ao contrário da periodontite crônica a periodontite agressiva caracteriza-se por agregação familiar de indivíduos afetados<sup>(26, 35)</sup>. Também nesta categoria de periodontite distinguem-se a periodontite agressiva generalizada e periodontite agressiva localizada<sup>(26, 35)</sup>.

***Periodontite agressiva localizada:***

- Mais frequente na puberdade;
- Doença localizada no primeiro molar ou incisivo com perda de inserção em pelo menos dois dentes permanentes, sendo um deles o primeiro molar;
- Resposta intensa e robusta de anticorpos a agentes inflamatórios.

***Periodontite agressiva generalizada*<sup>(26, 35)</sup>:**

- Afeta geralmente pessoas com menos de 30 anos de idade;
- Perda de inserção em pelo menos três dentes que não sejam os primeiros molares e incisivos;
- A destruição do periodonto é episódica;
- Fraca resposta de anticorpos a agentes inflamatórios.

A classificação da doença em periodontite crônica e agressiva foi adotada à partir do Workshop Internacional de Classificação de Doenças e Condições Periodontais de 1999, e ainda são utilizadas atualmente. Em um estudo recente com ampla revisão de literatura sobre “periodontite agressiva”<sup>(33)</sup>, revelou que a maioria dos estudos utiliza tal terminologia, porém isso pode ser questionável se todos os critérios estabelecidos forem realmente aplicados corretamente<sup>(33)</sup>. A revisão da literatura não demonstrou diferenças qualitativas entre periodontite agressiva e periodontite crônica com relação a aspectos bacterianos e virais. Também é improvável que haja grandes diferenças imunológicas entre periodontite agressiva e crônica. A função dos neutrófilos pode estar comprometida em ambas as condições, porém pode ser mais relacionada geneticamente à periodontite agressiva e estar mais associada a fatores de risco e estilo de vida, na periodontite crônica. É provável que a periodontite progrida por episódios agudos recorrentes durante os quais pode ocorrer proliferação exacerbada de bactérias no tecido conjuntivo. A

periodontite em estado ativo com presença bacteriana exacerbada pode ser relacionada a um aumento significativo da temperatura subgengival. Existe uma hipótese de que essa elevação da temperatura subgengival possa auxiliar na identificação entre uma periodontite mais invasiva e outra não tão invasiva<sup>(33)</sup>.

### ***Periodontite***

Nas últimas décadas, as tentativas de classificação da periodontite sofreram com um dilema representado pelo fato de manifestações da doença fenotipicamente diferentes ou apenas por variações de uma mesma doença. A falta de consenso para resolver o problema foi ilustrada nas diversas propostas de mudanças no sistema de Classificação de Doenças Periodontais nos últimos anos<sup>(6, 36)</sup>. Pouco antes do Workshop Internacional de 1999 sobre Classificação de Doenças Periodontais, alguns estudos enfatizaram aspectos individuais da periodontite e, portanto, diferenças no fenótipo, que emergiram para a identificação de bactérias específicas ou complexos bacterianos como agentes etiológicos da periodontite. O reconhecimento da existência de múltiplos fatores de risco passíveis de modificação<sup>(37)</sup>, a relevância da suscetibilidade genética<sup>(36)</sup> e polimorfismos específicos também foram associados a gravidade da doença<sup>(1, 7, 8, 36, 37)</sup>. A perspectiva da pesquisa sobre a doença impactou o sistema de classificação de 1999, que enfatizava características únicas percebidas dos diferentes fenótipos da periodontite e levou ao reconhecimento de quatro formas diferentes de periodontite:

1. Periodontite necrosante
2. Periodontite crônica
3. Periodontite agressiva
4. Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas.

O sistema geral de classificação teve como objetivo diferenciar as formas mais comuns de periodontite, ou seja, periodontite crônica e agressiva, das formas incomuns da doença como a periodontite necrosante, caracterizada por uma fisiopatologia única, apresentação e tratamento clínico distinto; e a periodontite como manifestação de doenças sistêmicas, caracterizada por distúrbios sistêmicos primários<sup>(8)</sup>.

O relatório de consenso de 1999 sobre periodontite agressiva identificou características específicas dessa forma da doença e propôs a existência de critérios mais específicos para sua definição, bem como características de distribuição da doença para diferenciar as formas “localizada” e “generalizada” de periodontite agressiva<sup>(1)</sup>. Por convenção, os casos de periodontite que não se enquadrassem na definição do fenótipo “agressivo”, seriam classificadas como periodontite crônica<sup>(7)</sup>. A justificativa para diferenciar periodontite crônica e agressiva incluiu a capacidade de identificar e focar nos casos mais problemáticos: maior gravidade, início precoce, maior risco de progressão da doença e necessidade de abordagens específicas de tratamento<sup>(36)</sup>.

A aplicabilidade clínica e a fundamentação fisiopatológica dos sistemas de classificação anteriores<sup>(7)</sup>, enfatizou a necessidade de capturar diferenças entre as formas da doença capazes de levar ao edentulismo, mas não comunicou claramente diferenças entre periodontite crônica e agressiva. Embora o relatório de consenso do grupo de trabalho da periodontite agressiva tenha articulado critérios maiores e menores necessários para o diagnóstico, bem como definições específicas para identificar padrões de distribuição das lesões na dentição (incisivo, molar localizado versus generalizado<sup>(37)</sup>), a dificuldade em aplicar os critérios estipulados na prática clínica cotidiana e a sobreposição substancial entre as categorias de diagnóstico forneceram uma barreira aos clínicos na aplicação do sistema de classificação. Além disso, a validade de muitos dos critérios para periodontite agressiva não foi confirmada em

estudos adequadamente projetados. Nas últimas duas décadas, clínicos, educadores, pesquisadores e epidemiologistas manifestaram preocupação sobre sua capacidade de diferenciar corretamente os casos de periodontite agressiva e crônica, e essas dificuldades têm sido a principal justificativa para uma nova classificação da periodontite<sup>(1, 6, 36)</sup>.

### ***Parâmetros clínicos atuais***

Embora a classificação de 1999 tenha proporcionado um quadro sobre a periodontite que tem sido amplamente utilizado tanto na prática clínica quanto na investigação científica durante os últimos anos, o sistema de classificação apresenta várias deficiências importantes e que devem ser consideradas, incluindo sobreposição substancial de patologias e clara falta de distinção entre as categorias estipuladas, imprecisão diagnóstica e dificuldades de implementação dos critérios de avaliação. Em estudos recentes os objetivos de propor uma nova forma de classificação da doença periodontal foram baseados na revisão da classificação anterior (1999), sobre o sistema de periodontite, para incorporar novos conhecimentos relevantes sobre a evolução da epidemiologia da doença ao longo dos anos, sua etiologia e patogênese e, com base nesses dados evolutivos, apresentar uma classificação atual de acordo com as definições clínicas de casos da periodontite. Com esse propósito, cinco estágios foram propostos e aceitos: o primeiro revisou a classificação e diagnóstico de periodontite agressiva<sup>(38)</sup>; o segundo teve enfoque na distribuição em duas populações representativas, independentemente da idade da condição clínica<sup>(4, 8)</sup>; o terceiro procurou revisar os dados relacionados ao acompanhamento da perda de inserção clínica<sup>(1)</sup>; o quarto revisou o diagnóstico, a patologia e apresentação clínica de doenças periodontais

agudas (abscessos periodontais, doença periodontal necrosante e lesões endo-periodontais) e, por fim, o quinto incidiu sobre as definições dos casos de periodontite<sup>(8)</sup>. Num consenso sobre os trabalhos conduzidos surgiram algumas conclusões relevantes sobre a nova proposta de Classificação das Doenças Periodontais<sup>(1, 8)</sup>. Os achados conflitantes da literatura sobre periodontite agressiva são principalmente relacionados a alguns fatos como:

- a classificação adotada atualmente é muito ampla;
- a doença não foi estudada desde o seu início;
- há escassez de estudos longitudinais que incluam diferentes populações e em vários períodos<sup>(1, 36)</sup>.

Uma definição mais adequada, de acordo com uma metodologia moderna pode ser mais apropriada para o aprimoramento dos conhecimentos sobre o diagnóstico, a patogênese e a conduta frente às doenças periodontais. O sistema de definição da periodontite deve incluir três componentes:

- (a) identificação da periodontite;
- (b) identificação do tipo específico de periodontite;
- (c) descrição clínica, outros elementos que afetam a condição clínica, prognóstico, influências com potencial evolutivo da doença e saúde sistêmica.

O desenvolvimento do novo sistema de classificação da periodontite baseia-se, em grande parte, na gravidade e na apresentação clínica da doença bem como sobre a complexidade do tratamento. As informações complementares sobre as características biológicas da doença, incluem um histórico baseado na análise da taxa de progressão da periodontite; na avaliação do risco de progressão; na análise de possíveis resultados negativos de tratamento e na avaliação do risco de que a doença ou o seu tratamento

afetem negativamente a saúde geral do paciente<sup>(1)</sup>. As evidências atuais não estabeleceram e não dão suporte à distinção entre periodontite crônica e agressiva como duas doenças distintas, entretanto, existe uma variação substancial na apresentação clínica com respeito à extensão e à severidade durante todo o espectro da idade, sugerindo que há uns subgrupos da população com trajetórias distintas da doença devido a exposição e/ou susceptibilidade. Embora a periodontite classificada como “agressiva” caracterizada anteriormente como localizada, tenha um início bem definido (início precoce, distribuição molar/incisivo, progressão da perda de inserção), os elementos específicos, etiológicos ou patológicos, são insuficientes para defini-las como uma modalidade distinta da periodontite. A etiologia, a histologia, a fisiopatologia, e a apresentação clínica da doença não apresentam variações que indiquem a presença de entidades distintas de periodontite, ou seja, extensão e gravidade, não apoiam o conceito de diferentes doenças. Com base na fisiopatologia, três formas claramente diferentes de periodontite foram identificadas: periodontite necrosante, periodontite como manifestação direta de doenças sistêmicas e periodontite<sup>(1)</sup>.

Nesse novo contexto de classificação da doença, o paciente portador de “periodontite” apresenta algumas características clínicas que a identificam como: Nível Clínico de Inserção (NIC) interdental detectável em  $\geq 2$  dentes não-adjacentes, ou NIC vestibular ou bucal  $\geq 3$ , mm com profundidade de bolsas  $\geq 3$  mm, detectável em  $\geq 2$  dentes, mas o NIC observado não pode ser atribuído a ausência da periodontite por causas que podem estar relacionadas à doença, tais como<sup>(1)</sup>:

- recessão gengival de trauma de origem
- cárie dentária estendendo-se na área cervical do dente;
- a presença de NIC no aspecto distal de um segundo molar e associada à má posição ou extração de um terceiro molar,

- lesão endodôntica drenando pelo periodonto marginal;
- fratura de raiz vertical.

A perda de sustentação periodontal devido à inflamação é a principal característica da periodontite. Um NIC interproximal de  $\geq 2$  mm ou  $\geq 3$  mm, em dentes não-adjacentes  $\geq 2$  é comumente encontrado. A avaliação clínica confirma a presença de perda tecidual interproximal através da avaliação da perda óssea. Descrições clinicamente significativas de periodontite devem incluir a proporção de sítios de sangramento a sondagem (SS), e o número e proporção de dentes com profundidade de sondagem (PS) com limiares entre  $\geq 4$  mm e  $\geq 6$  mm e de dentes com NIC entre  $\geq 3$  mm e  $\geq 5$  mm<sup>(21)</sup>.

### 2.1.3 Ozonioterapia

Descoberto em 1840 por um químico alemão Christian Frederick Schonbein na Universidade de Basil na Suíça<sup>(15)</sup>, o ozônio foi utilizado pela primeira vez em medicina em 1870 por Landler<sup>(16)</sup>, demonstrando potencial como agente antimicrobiano com capacidade de inativar vírus, oxidar bactérias gram-negativas e gram-positivas, fungos, parasitas, protozoários e células cancerígenas devido ao seu potencial oxidativo<sup>(17)</sup>. Durante a Primeira Guerra Mundial, o gás ozônio foi usado para tratar gangrena pós-traumática, feridas infectadas, queimaduras de gás mostarda e fístulas em soldados alemães<sup>(39, 40)</sup>.

A terapia com ozônio tem sido reconhecida como uma modalidade de tratamento em mais de 16 países. Sua utilização tem sido investigada no tratamento de doenças oculares ( neuropatias ópticas, glaucoma, obstruções da veia central da retina e doenças retinianas degenerativas), doenças bacterianas agudas e crônicas, infecções virais e fúngicas, doenças isquêmicas, doenças relacionadas a idade, degeneração macular,



doenças ortopédicas, dermatológicas, pulmonar, renal, hematológicas e doenças neurodegenerativas. Segundo estudos, o ozônio pode reagir com componentes do sangue (eritrócitos, leucócitos, plaquetas, células endoteliais e vasculares e células do sistema nervoso) e afetar positivamente o metabolismo do oxigênio, aumentando a energia celular, a propriedade imunomodular, o sistema de defesa antioxidante e a microcirculação<sup>(9)</sup>.

Em odontologia<sup>(17)</sup>, o Dr. E.A. Fisch (1899-1966) foi o primeiro dentista a utilizar água ozonizada em sua prática e a introduziu no guia “O cirurgião alemão”. O Dr. Erwin Payr (1871-1946) fez uso do ozônio em suas cirurgias e relatou seus resultados no 59º Congresso da Sociedade Cirúrgica Alemã em Berlim (1935)<sup>(17)</sup>. Na cirurgia odontológica, a água ozonizada foi utilizada com o intuito de promover a homeostase, melhorar o suprimento local de oxigênio e inibir a proliferação bacteriana<sup>(16, 39, 41)</sup>.

A ozonioterapia tem sido utilizada atualmente como uma alternativa anti-séptica oral na terapia periodontal não cirúrgica, pois parece ter um potencial de atividade antimicrobiana contra patógenos orais. O ozônio ( $O^3$ ) é uma molécula triatômica alótropa do oxigênio composta de três átomos de oxigênio<sup>(02)</sup> cujo princípio baseia-se na transformação das moléculas de oxigênio em ozônio<sup>(11, 12)</sup>. Encontrado na estratosfera na forma de gás, sua formação ocorre na concentração de 1–10 ppm (partes por milhão), sendo continuamente criado e degradado em oxigênio ( $O^2$ )<sup>(13)</sup>. Suas propriedades químicas específicas podem proporcionar e favorecer uma ampla aplicação aos sistemas biológicos e tratamentos clínicos, podendo ser aplicada nas formas gasosas, aquosas ou tópicas, porém a toxicidade da forma gasosa deve ser considerada como ponto relevante. O ozônio pode apresentar a capacidade de modular a resposta imunológica do organismo, induzindo a destruição das paredes celulares e membranas citoplasmáticas de bactérias e fungos, atacando as glicoproteínas, glicolipídios e outros

aminoácidos, inibindo e bloqueando o controle enzimático das células, promovendo a homeostase, aumentando a permeabilidade da membrana celular e ativando a ação do potencial oxidativo do ozônio, inibindo assim, a proliferação bacteriana<sup>(14)</sup>.

A periodontite é caracterizada por uma reação inflamatória induzida principalmente pela presença patógenos associados à doença<sup>(9)</sup>. Subsequentes ativações das respostas inflamatórias levam à produção de várias citocinas pró-inflamatórias que mediam a destruição do osso alveolar e do tecido conjuntivo periodontal<sup>(9)</sup>. A presença de patógenos periodontais específicos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, e *Parvimonas micra* presentes no biofilme bacteriano foram relatadas na literatura como microorganismos envolvidos na periodontite, principalmente encontrados na gengiva marginal<sup>(9)</sup>. Como o objetivo preliminar do tratamento da periodontite consiste na eliminação do biofilme bacteriano, através do tratamento não cirúrgico de raspagem e alisamento radicular (RAR), todos os tratamentos adjuvantes que sejam eficazes e seguros na ação antimicrobiana e no combate aos periodontopatógenos são bem vindos<sup>(9, 42)</sup>.

O ozônio tem um forte efeito de oxidação com notável potencial antimicrobiano, podendo ser utilizado como desinfetante em aplicações clínicas da odontologia<sup>(9, 43)</sup>. Um estudo prévio relatou que o ozônio demonstrou atividade antimicrobiana potente em resposta a microrganismos patogênicos periodontais anaeróbios e pode ter potencial para ser utilizado como ferramenta adjuvante na terapia periodontal não cirúrgica. A terapia de ozônio pode promover a hemostasia, aumentar a liberação de fatores de crescimento e suprimento de oxigênio local, além de promover efeito regulador sobre as enzimas antioxidantes das células, inibindo a proliferação bacteriana<sup>(9,43)</sup>. Até o momento

não há na literatura embasamento suficiente sobre a real ação do ozônio na atividade antimicrobiana com relação aos periodontopatógenos envolvidos na periodontite<sup>(9, 42)</sup>.

Alguns estudos *in vitro* demonstraram resultados superiores do efeito da ozonioterapia sobre o uso da clorexidina como antisséptico, porém, em situações clínicas, o biofilme multiespécies pode desencadear resposta imunológica diferente pelo hospedeiro frente a infecção, o que pode alterar completamente os resultados<sup>(44)</sup>. Além disso, os agentes de teste foram aplicados para 1 min. Sabe-se que o efeito da clorexidina (CHX) é prolongado por sua substantividade<sup>(45)</sup>, mas o mesmo esquema pode não funcionar para o uso do ozônio. Dentro dos limites de um estudo *in vitro*, altas concentrações de ozônio aquoso (20 lg/ml) podem ser consideradas como útil na redução de patógenos periodontais como adjuvante ao tratamento de RAR na terapia periodontal. Essas concentrações foram igualmente ou mais eficazes do que a CHX (0,2% de CHX). Atualmente, somente os dispositivos médicos do ozônio produzem tais concentrações elevadas, e nenhum destes dispositivos foi comercializado para uso odontológico. Altamente concentrado, o ozônio gasoso (± 4 gm) foi tão eficaz como 2% CHX, e mais eficaz do que 0,2% de CHX, na destruição de patógenos orais. Uma desvantagem do uso do ozônio gasoso é a toxicidade inalatória e isso deve ser considerado para a aplicação do ozônio em sua forma gasosa com segurança nas bolsas periodontais sem inalação pelo paciente<sup>(9, 30, 46, 47)</sup>.

Qualquer tratamento que preserve o periodonto e seja eficaz no combate dos microorganismos relacionados à periodontite são bem-vindos, pois esse é o principal foco da doença. No entanto, a base da evidência com relação ao uso da ozonioterapia como tratamento coadjuvante ainda demonstra ser insuficiente para justificar sua utilização.

A ozonioterapia tem sido amplamente discutida como uma terapia coadjuvante para periodontite, mas as conclusões ainda são controversas. Assim, mapear e sintetizar as evidências disponíveis sobre essa questão é importante para esclarecer a qualidade dos achados e ajudar na tomada de decisão clínica.

#### **2.1.4 Tratamento**

##### **Quadro clínico de pacientes com periodontite**

Por ser a periodontite uma doença silenciosa e de progressão lenta, apesar de sua característica inflamatória, muitas vezes os pacientes buscam o tratamento com um quadro já instalado e em um estágio mais avançado. Muitas vezes o paciente tem dificuldades de relacionar a doença periodontal com sua condição clínica e confunde com outros problemas dentais. Caracterizada pela presença de biofilme subgengival bacteriano, pela presença de cálculo, perda do nível clínico de inserção (NCI), e principalmente pelo sangramento a sondagem (SS), a doença periodontal pode acarretar vários problemas como perda de suporte ósseo que é constatado através de avaliação radiográfica, e também pela mobilidade dentária<sup>(36)</sup>.

A incidência da doença está relacionada a diversos fatores atribuídos a sua etiologia multifatorial. A causa mais frequente da doença periodontal é a presença de bactérias na boca que aliadas à baixa imunidade que podem agravar o quadro da doença e acelerar o processo inflamatório. A genética e fatores de risco, como o fumo, má higiene bucal, estresse emocional e osteoporose agem como fatores agravantes. Alguns dos sintomas mais comuns são a presença de sangramento, gengivas vermelhas e afastadas dos dentes, mau hálito persistente, alteração do paladar, dentes com sensibilidade ao frio e mobilidade dos dentes permanentes. A perda de elementos

dentários é um fato comum relacionado à doença e seu caráter infeccioso pode acarretar outros problemas sistêmicos. O problema maior está no fato de que, apesar de haver sintomas visíveis, a periodontite pode ser uma doença silenciosa e que ao longo do tempo evoluir para uma forma mais grave da doença levando ao comprometimento sistêmico que pode acarretar outras doenças relacionadas à presença de bactérias. Uma boa higienização bucal, hábitos saudáveis de alimentação, estilo de vida e visitas periódicas ao dentista são as melhores formas de prevenção da doença. O tratamento depende da gravidade e da condição clínica do caso, podendo ser realizada a uma descontaminação para eliminação do tártaro, até o tratamento cirúrgico em casos de comprometimentos severos com a presença de bolsas profundas e comprometimento da região de furcas<sup>(36)</sup>.

A detecção do problema é feita através de parâmetros pré-determinados de avaliação de cada caso, considerando a classificação da doença <sup>(7, 36)</sup>, para que seja determinado o plano de ação efetiva para tratar a doença. O principal objetivo do tratamento da periodontite é a eliminação dos patógenos presentes no biofilme subgengival. O debridamento ou raspagem e alisamento das raízes (RAR), continua sendo o tratamento inicial de eleição mais indicado, mas tratamentos coadjuvantes, com ação antimicrobiana, também podem ser incorporados desde que comprovada sua efetividade e segurança. Para a confirmação de diagnóstico e decisão sobre qual tratamento é mais indicado a complementação com exames radiográficos e exames sistêmicos também são importantes ferramentas.

### ***Tratamento***

A remoção do cálculo supra-gengival pode ser realizada através de equipamentos de ultrassom, porém para a eliminação do cálculo subgengival e alisamento das

superfícies radiculares o tratamento é feito com o uso de instrumentos manuais apropriados e afiados (curetas periodontais), que devem ser utilizadas por um profissional devidamente treinado para promover o tratamento. Muitas vezes a eliminação do cálculo expõe as raízes e pode causar sensibilidade após a intervenção. Dependendo do grau de comprometimento da periodontite pode haver necessidade de mais sessões para a extinção completa do cálculo e remoção do biofilme bacteriano<sup>(10, 37)</sup>.

A RAR pode ser insuficiente para promover a completa eliminação de patógenos e a utilização de antibióticos sempre foi descrita na literatura como tratamento complementar da periodontite. Para superar as limitações da utilização sistêmica e local de antibióticos, o uso de antissépticos orais, como digluconato de clorexidina, povidona-iodo, solução salina e peróxido de hidrogênio para irrigação subgengival são algumas das alternativas de tratamento complementar já indicados<sup>(10)</sup>. Tratamentos coadjuvantes com antibióticos têm sido questionados frente aos resultados obtidos devido talvez, a falta de conhecimento prévio da composição microbiana do biofilme subgengival. Considerando as preocupações sobre a resistência gerada aos antibióticos e consequente necessidade de tentar reduzir suas prescrições, há um desejo de desenvolver diretrizes para a prescrição de antibióticos na terapia periodontal. Não está claro se o benefício de tal abordagem terapêutica poderia ser justificada com base nas evidências existentes com relação as bactérias periodontopatogênicas<sup>(10)</sup>. Em estudos mais recentes há uma tendência em se conduzir o tratamento das doenças periodontais avaliando anteriormente a intervenção, o padrão da microbiota através do exame do exsudato no caso da presença de bolsas periodontais e da saliva a fim de direcionar o tratamento para que o controle da microbiota seja efetivo. Esse novo conceito deu margem e espaço para que outros tratamentos coadjuvantes a RAR possam ser

utilizados na tentativa de diminuir o uso dos antibióticos sistêmicos ou até que novas diretrizes sejam estabelecidas quando houver necessidade de prescreve-los<sup>(10)</sup>.

Existem várias terapias complementares como a irrigação com clorexidina CHX (0,2% de CHX) após a RAR para tentar eliminar as bactérias relacionadas as infecções periodontais, sendo que a ozonioterapia vem ganhando força como uma alternativa promissora. O uso do ozônio tem sido proposto devido as propriedades antimicrobianas, desinfetantes e cicatrizantes. Estudos recentes compararam o uso da irrigação com água ozonizada e observaram uma discreta diminuição nos sinais clínicos da inflamação<sup>(46)</sup>.

Apesar da toxicidade do ozônio em seu estado puro, a ozonioterapia demonstrou ser segura quando em doses terapêuticas e com a correta administração. O ozônio é contraindicado para pacientes cardiopatas descontrolados, alérgicos ao ozônio, gestantes e lactantes, pessoas que sofrem de alcoolismo, hipertireoidismo, miastenia severa, trombocitopenia e anemia severa. Isso dificulta a ocorrência de reações adversas, principalmente pela ação da defesa antioxidante<sup>(40)</sup>. Entretanto, alguns efeitos adversos podem ocorrer como: tosse, reações alérgicas, vômito, rinite, náusea, cefaléias, enfisema e ataque cardíaco<sup>(46)</sup>.

Para evitar a possível toxicidade do ozônio e promover a ação ideal, a faixa de concentração de ozônio deve ser de 40-70 µg/ml, dependendo do estágio da doença do paciente e de sua condição sistêmica<sup>(15, 41, 46)</sup>. O uso do ozônio na periodontia é realizado nas formas de água ozonizada com irrigação de bolsas periodontais com concentração já pré-estabelecidas, de acordo com o equipamento utilizado (**Figura 9**).



**Figura 9:** Equipamento de ozonioterapia <sup>(48)</sup>.

O ozônio também pode ser usado na forma de gás ou ainda em uso tópico com ozônio em óleo. Em um estudo recente a irrigação foi feita com água ozonizada sobre as superfícies do ligamento periodontal de 23 dentes completamente erupcionados na boca, por 2 minutos. Em um outro estudo a ozonioterapia também foi realizada sob a forma de água ozonizada (4mg/l) por 10 segundos sobre as raízes após o tratamento convencional (**Figuras 10 e 11**). A ozonioterapia tem sido utilizada também na irrigação de bolsas periodontais durante ou após a RAR e também na forma de bochechos<sup>(40, 46, 49)</sup>.





**Figura 10.** Irrigação com clorexidina<sup>(30)</sup>.



**Figura 11.** Irrigação com água ozonizada<sup>(30)</sup>.

Muitos campos da odontologia têm procurado explorar as vantagens dessa nova abordagem terapêutica, porém é imprescindível que sejam bem compreendidas e que diretrizes mais sólidas quanto a sua aplicação no tratamento das doenças periodontais sejam estabelecidas<sup>(49)</sup>. A ozonioterapia tem sido amplamente discutida como uma terapia coadjuvante para periodontite, mas as conclusões ainda são controversas. Assim, mapear e sintetizar as evidências disponíveis sobre essa questão é importante para esclarecer a qualidade dos achados e ajudar na tomada de decisão clínica.



Este estudo não necessitou de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES) uma vez que não envolve seres humanos diretamente.

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com o Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas de Intervenções<sup>(50)</sup>. O protocolo da revisão foi registrado no banco de dados PROSPERO (CRD42019124889) (disponível em <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>). Este manuscrito foi relatado de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)<sup>(51)</sup>.

Os produtos técnicos gerados a partir deste estudo foram apresentados de forma detalhada no início desse trabalho.

### **3.1 Desenho do estudo**

Revisão sistemática da literatura com metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados, realizada segundo a metodologia do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention<sup>(50)</sup>.

### **3.2 Local da pesquisa**

Esta pesquisa foi conduzida no Programa de Pós-graduação de Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

### 3.3 Critérios de elegibilidade para inclusão de estudos

#### 3.3.1. Tipos de estudo

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados paralelos (ECRs), e a primeira fase dos ensaios clínicos do tipo “*crossover*”.

#### 3.3.2 Participantes

Foram incluídos indivíduos adultos (idade acima de 18 anos) com diagnóstico de periodontite (crônica - moderada a grave - ou agressiva), segundo critérios validados como por exemplo os parâmetros da Classificação Internacional de Doenças Periodontais e Peri-implantares<sup>(1, 7, 36)</sup>.

Foram excluídos os estudos que incluíram participantes submetidos a outras terapias periodontais, portadores de doenças sistêmicas que poderiam afetar os desfechos propostos ou pacientes que foram submetidos a outros esquemas de tratamento nos últimos seis meses, bem como grávidas ou lactantes.

#### 3.3.3 Intervenção

Foram incluídos estudos que avaliaram a aplicação da ozonioterapia, em qualquer forma de aplicação, dosagem e regime de tratamento, como coadjuvante para o tratamento não-cirúrgico de periodontite, em comparação com:

- Placebo
- Nenhum tratamento
- Outra intervenção conservadora ativa.

### 3.4 Desfechos

Os desfechos foram avaliados ao final do tratamento, curto prazo (até 3 meses após o tratamento), intermediário (entre 3 a 6 meses) e longo prazo (mais de 6 meses após o tratamento).

#### 3.4.1 Desfechos primários

Foram analisados como desfechos primários os seguintes aspectos clinicamente relevantes relacionados aos efeitos da intervenção:

- **Sangramento a sondagem (SS):** mensurado pela proporção de locais com sangramento à sondagem;
- **Nível clínico de inserção (NIC):** representado pela distância da junção cemento-esmalte (JCE) ao fundo da bolsa ou sulco periodontal, medido por meio de sonda periodontal milimetrada;
- **Profundidade de sulco (PS):** representada pela distância da margem gengival até a base do sulco ou bolsa periodontal, medida por uma sonda periodontal milimetrada;
- **Exame laboratorial:** proteína C-reativa sérica (PCR), *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e *Tannerella forsythensis* (Tf), medidas por amostras de sangue e / ou saliva;
- **Eventos adversos graves:** avaliados pela proporção de participantes que apresentou quaisquer eventos adversos graves, incluindo eventos com risco de morte, hospitalização ou resultando em incapacidade grave.

### 3.4.2 Desfechos secundários

Foram considerados ainda os seguintes aspectos clinicamente relevantes, mas não decisivos, relacionados aos efeitos da intervenção:

- **Qualquer evento adverso:** avaliado pela proporção de participantes que apresentou pelo menos um evento adverso, como desconforto, náusea, vômito, cefaleia, entre outros;
- **Índice gengival (IG):** permite medir o grau de progressão e severidade da inflamação da gengiva (superfície distal a mesial), avaliadas usando sonda periodontal milimetrada<sup>(18)</sup>;
- **Índice de placa (IP):** usado para estimar o estado de higiene bucal, avaliando o nível de formação de placa bacteriana nas superfícies dos dentes usando uma sonda periodontal milimetrada<sup>(52)</sup>;
- **Qualidade de vida:** avaliada por instrumento validado, como por exemplo o questionário *Short Form (36) Health Survey* (escala SF-36)<sup>(53)</sup>.

### 3.5 Métodos de pesquisa para identificação dos estudos

Foi realizada ampla busca na literatura em bases de dados eletrônicas e outras fontes. Não houve restrição nas buscas quanto ao idioma, ao ano de publicação e ao estado de publicação (estudos publicados, não publicados, publicados como relatórios ou resumos ou estudos em andamento).

### 3.5.1 Busca eletrônica

A busca da literatura foi realizada em 17 de julho de 2019, incluindo os seguintes bancos de dados eletrônicos:

- MEDLINE (via PubMed);
- Cadastro Central Cochrane de Ensaios Controlados - CENTRAL (via Wiley);
- EMBASE (via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde e do Caribe – LILACS;
- (Biblioteca Virtual em Saúde - BVS);
- Bibliografia Brasileira de Odontologia - BBO (via BVS);
- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature - CINAHL (EBSCO host);
- ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov));
- Plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) ([apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch));
- Open Grey (<http://www.opengrey.eu/>).

As estratégias de busca nas bases de dados utilizaram filtros altamente sensíveis para identificar ensaios clínicos randomizados (maximização da sensibilidade)<sup>(54)</sup>. As estratégias de busca de cada banco de dados são apresentadas em **Anexo 1**.

### **3.5.2 Pesquisa em outras fontes**

A busca manual foi conduzida através de leitura das referências bibliográficas dos ECRs incluídos e outras referências relevantes sobre o tema.

## **3.6 Seleção dos estudos e coleta dos dados**

### **3.6.1. Seleção de estudos**

A seleção dos estudos foi realizada em um processo de duas etapas, utilizando o software Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/>)<sup>(55)</sup>. Inicialmente, dois autores (CFPRD e ALCM) realizaram, de forma independente, a triagem por meio da leitura dos títulos e resumos das referências recuperadas pelas estratégias de busca. As referências foram classificadas como "potencialmente elegíveis" ou "excluídas". Na segunda etapa, os mesmos dois autores analisaram independentemente o texto completo de todas as referências consideradas "potencialmente elegíveis". Quando necessário, um terceiro autor resolveu as discordâncias (RR).

### **3.6.2. Coleta de dados**

O processo de extração de dados também foi realizado por dois autores independentes (CFPRD e ALCM), utilizando um formulário de extração de dados elaborado previamente. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro autor (RR).



### 3.7 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos

#### incluídos

Dois revisores (RLP e COCL) avaliaram, independentemente, o risco de viés de cada estudo incluído na revisão sistemática de acordo com as recomendações da Cochrane, utilizando a ferramenta para avaliação do Risco de Viés (Risk of Bias, RoB tool) conforme descrito no capítulo 8.5 do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions(50).

A Cochrane recomenda que sejam avaliados, nos ECRs, os riscos de viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outros vieses. Assim, a tabela do risco de viés é composta pela avaliação de sete domínios descritos abaixo:

- **Geração da sequência de alocação** – avalia o método utilizado para gerar a sequência de alocação, com detalhes suficientes para determinar se produziu grupos verdadeiramente comparáveis, isto é, se houve imparcialidade na alocação dos participantes para as intervenções. A randomização permite que a sequência de alocação seja imprevisível.
- **Sigilo de alocação** – avalia o método utilizado para ocultar a sequência de alocação, com detalhes suficientes para determinar se as atribuições poderiam ter sido previstas antes ou durante o recrutamento dos participantes. Os participantes e investigadores não devem prever a atribuição.
- **Mascaramento dos participantes e profissionais** – verifica a descrição de como foram mascarados participantes e profissionais envolvidos na

aplicação ou no recebimento da intervenção. Sempre que possível, o mascaramento de todos os envolvidos no estudo deve ser garantido.

- **Mascaramento dos avaliadores dos desfechos** – analisa a descrição de como foi o mascaramento dos avaliadores dos desfechos.
- **Dados incompletos de desfechos** – avalia se as descrições dos desfechos estão completas, incluindo perdas de acompanhamento ou exclusão dos pacientes nas análises realizadas. Refere-se à diferença do número de participantes retirados em cada grupo (intervenção e controle) e a como as perdas foram consideradas nas análises dos dados.
- **Relato seletivo dos desfechos** – avalia se os desfechos propostos foram analisados e descritos nos resultados. Refere-se às diferenças entre os resultados relatados e não relatados. Dentro de um estudo publicado, análises que apresentam diferenças significativas entre os grupos são mais propensas a serem relatadas que aquelas que não demonstram diferenças significativas. Protocolos de estudos clínicos contribuem para essa análise, bem como a descrição dos métodos do estudo do que se pretendia analisar.
- **Outras fontes de viés** – avalia o risco de viés decorrente de outros fatores não classificados previamente, por exemplo, questões sobre financiamento de pesquisa e desequilíbrio entre os grupos no início do estudo.

O julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados envolve a classificação em três categorias: (1) baixo risco de viés, quando o domínio descrito pelo estudo for considerado adequado; (2) alto risco de viés, quando o domínio descrito pelo estudo for considerado inadequado e (3) risco de viés incerto, quando o estudo apresentar informações insuficientes para o julgamento.

### 3.8 Análise de dados

#### 3.8.1 Síntese dos dados

Quando possível (estudos homogêneos e dados disponíveis), os resultados dos estudos foram agrupados e sumarizados na forma de gráficos do tipo floresta (*forest plot*) (síntese quantitativa ou metanálise), gerados pelo Review Manager versão 5.3. Para os desfechos nos quais não foi possível realizar a análise quantitativa, os resultados dos estudos individuais foram apresentados de forma narrativa (síntese qualitativa).

#### 3.8.2 Medidas de efeito do tratamento

Para os dados dos desfechos dicotômicos, foi calculado o risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Para os dados dos desfechos contínuos, foi calculada a diferença das médias (DM) com IC de 95%. Se os dados de um desfecho agrupado em metanálise utilizaram diferentes escalas de avaliação ou escores, foi calculada a diferença média padronizada (DMP) com IC de 95%<sup>(50)</sup>.

#### 3.8.3 Unidade de análise

A unidade de análise considerada para estimar o efeito do tratamento foi o paciente (mantendo-se a mesma unidade de randomização dos estudos incluídos)<sup>(50)</sup>.

### 3.8.4 Dados incompletos

Os autores dos estudos incluídos foram contatados para fornecerem dados e informações não disponíveis nos artigos publicados. As datas da comunicação com os autores foram registradas, bem como as respostas obtidas. Nos casos em que não foi possível obter estes dados ausentes, os dados disponíveis foram apresentados de forma descritiva.

### 3.8.5 Análise de heterogeneidade

A presença de heterogeneidade, considerada como qualquer variação entre os estudos incluídos na revisão foi avaliada de acordo com:

- a) heterogeneidade clínica, quando causada por variabilidade entre características dos participantes, da intervenção;
- b) heterogeneidade metodológica, quando resultado da variação entre os desenhos dos estudos ou diferentes vieses neles presentes;
- c) heterogeneidade estatística, quando os estudos combinados em uma metanálise apresentavam variação entre as estimativas de efeito, apesar de aparentemente não possuírem heterogeneidade clínica nem metodológica.

A presença de heterogeneidade estatística entre os estudos foi realizada por meio do teste do teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ). A extensão da heterogeneidade foi avaliada pela estatística  $I^2$ , e, conforme recomendado por Higgins e Green<sup>(50)</sup> (2011), valores de  $I^2$  superiores a 50% foram considerados como existência de heterogeneidade significativa entre os estudos dentro de uma mesma metanálise. Nos casos de ausência

de heterogeneidade ou de heterogeneidade inferior ou igual a 50%, as análises foram realizadas utilizando-se modelos de efeito fixo. Na presença de heterogeneidade significativa entre os estudos ( $I^2 > 50\%$ ), as análises seriam realizadas utilizando modelos de efeito randômico, e diferenças clínicas e metodológicas entre os estudos seriam exploradas com o objetivo de investigar as potenciais causas para a heterogeneidade.

### 3.8.6 Análise de subgrupo

Para verificar a consistência dos resultados encontrados em diferentes subgrupos que poderiam afetar o prognóstico do tratamento planejamos realizar uma análise de subgrupo para todos os desfechos primários, considerando<sup>(50)</sup>:

- (a) diferentes esquemas de ozonioterapia, por exemplo, formas de aplicação (gasosa, água, óleo, entre outras) e dosagem, supondo que esquemas mais intensos proporcionariam melhores resultados;
- (b) periodontite crônica versus agressiva, supondo que pacientes menos graves tenham melhores resultados.

### 3.8.7 Análise de sensibilidade

A seguinte análise de sensibilidade foi planejada para todos os desfechos primários para os estudos incluídos que apresentaram alto risco de viés (seleção, detecção e viés de atrito).

### 3.8.8 Análise do viés de publicação

Foi planejada uma análise do possível viés de publicação entre os estudos por meio do gráfico de funil, no caso de pelo menos 10 estudos combinados em uma metanálise de um desfecho primário<sup>(50)</sup>. Devido à quantidade reduzida de estudos nas metanálises, não foi possível realizar esta análise.

### 3.8.9 Avaliação da qualidade de evidência

A qualidade do corpo da evidência dos desfechos relatados nesta revisão sistemática foi analisada segundo o Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE)<sup>(50, 56-61)</sup>, que classifica as evidências de acordo com cinco domínios:

- **Limitações metodológicas (risco de viés)** – implica na limitação metodológica e presença de viés como ausência de sigilo de alocação, ausência ou perda do mascaramento, grande perda de acompanhamento e estudos interrompidos precocemente em decorrência de resultados positivos ou negativos<sup>(59)</sup>.
- **Inconsistência** – expressa heterogeneidade ou variabilidade inexplicada entre os estudos. Ensaio clínico, com o objetivo de responder a uma mesma questão de pesquisa, podem apresentar diferenças clínicas e metodológicas em sua execução<sup>(60)</sup>.
- **Evidências indiretas (*indirectness*)** – situações em que participantes, intervenções ou desfechos avaliados nos estudos são diferentes dos

propostos na questão de pesquisa da revisão sistemática ou situações em que não há comparações diretas entre as intervenções<sup>(61)</sup>.

- **Imprecisão** – o critério para julgar a precisão das estimativas é o tamanho do IC 95%. A presença de pequeno número de pacientes ou eventos nos estudos incluídos gera grandes intervalos de confiança ao redor da estimativa de efeito e, consequentemente, incerteza nos resultados<sup>(58)</sup>.
- **Viés de publicação** – é a seleção de estudos a serem publicados, isto é, escolher publicar ou não um estudo dependendo de seus resultados. Em geral, estudos que apresentam diferenças significativas em suas análises têm maior probabilidade de serem publicados que estudos que não demonstram diferenças significativas.

A análise dos cinco critérios acima foi feita para cada desfecho primário e as razões para rebaixamento da qualidade da evidência foram apresentadas em detalhes. Evidências baseadas em estudos randomizados são classificadas inicialmente como sendo de alta qualidade, mas podem ter diminuição de sua qualidade em um, dois e até três níveis de acordo com a avaliação de cada domínio acima, assim, ao final, a qualidade do corpo da evidência para cada desfecho pode ser classificada como sendo de alta, moderada, baixa ou muito baixa qualidade<sup>(50, 56, 62-65)</sup>:

- **Evidência de alta qualidade:** significa que o verdadeiro efeito se encontra próximo à estimativa do efeito da intervenção. É muito improvável que pesquisas adicionais modifiquem a confiança no efeito.
- **Evidência de moderada qualidade:** significa que o verdadeiro efeito está provavelmente próximo à estimativa do efeito da intervenção, podendo, entretanto, haver alterações substanciais. Pesquisas adicionais

são susceptíveis de ter um impacto importante sobre a confiança no efeito.

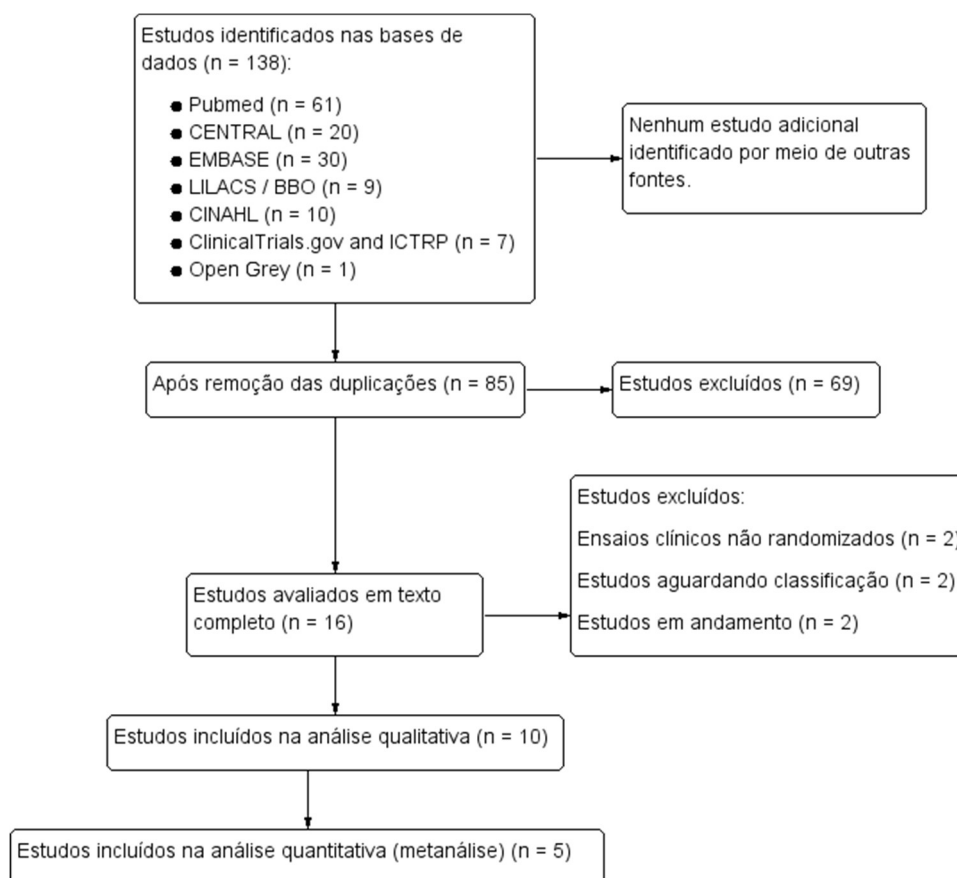
- **Evidência de baixa qualidade:** a confiança no efeito do tratamento é limitada, podendo haver alterações substanciais nos resultados entre o verdadeiro efeito da intervenção e a estimativa do efeito. Pesquisas adicionais podem alterar a estimativa do efeito.
- **Evidência de muito baixa qualidade:** significa que há incerteza sobre a estimativa do efeito.





#### 4.1 Resultado da busca

As estratégias de busca resultaram em 138 referências. Depois de removidas 53 referências duplicadas, 85 foram analisadas pelo título e resumo, e destas, 69 foram excluídas. Dezesesseis referências foram avaliadas em texto completo. Dois ensaios clínicos não randomizados (ECRs) foram excluídos<sup>(66, 67)</sup>, e dois estudos foram considerados como "aguardando classificação", devido à incerteza sobre a randomização<sup>(68, 69)</sup>. Os autores dos estudos foram contatados para obtenção de detalhes adicionais, mas apenas dois responderam. Adicionalmente, foram identificados dois estudos em andamento (NCT03874390 e NCT02066337). Assim, dez ECRs<sup>(30, 48, 70-78)</sup> foram incluídos nesta revisão (**Figura 12**).



**Figura 12** - Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática

## 4.2 Características dos estudos incluídos

### 4.2.1 Desenho de estudo, cenário, amostra e participantes

Foram incluídos dez ensaios clínicos randomizados (ECRs), nove com desenho paralelo e um “*crossover*”<sup>(74)</sup>. Os estudos incluídos foram conduzidos entre 2005 e 2019 em cinco países diferentes: um na Jordânia<sup>(71)</sup>, quatro na Turquia<sup>(48, 76-78)</sup>, um no Japão<sup>(72)</sup>, três na Índia<sup>(30, 73, 75)</sup> e um em Cuba<sup>(70)</sup> (**Tabela 1**).

A maioria dos 337 participantes eram mulheres (52%), com idade entre 20 e 67 anos. Nove ECRs utilizaram os critérios de diagnóstico de 1999<sup>(7)</sup>. Oito incluíram pacientes com periodontite crônica (moderada a severa, generalizada) e um incluiu pacientes com periodontite crônica e agressiva. Apenas um estudo utilizou a classificação diagnóstica de 2017<sup>(36)</sup> e incluiu pacientes com periodontite generalizada moderada a severa<sup>(76)</sup>.

A maioria dos estudos considerou como critérios de exclusão gestantes/lactantes, fumantes, pacientes com qualquer doença sistêmica e pessoas com tratamento periodontal cirúrgico ou não-cirúrgico nos últimos 6 a 12 meses, ou que usaram antibióticos nos últimos 3 a 6 meses.

### 4.2.2 Intervenção e controle

Todos os participantes foram submetidos ao tratamento não-cirúrgico de raspagem e alisamento radicular (RAR) como tratamento principal. A RAR foi realizada em uma a quatro sessões. A ozonioterapia foi administrada como um tratamento coadjuvante depois da RAR e foi aplicada de três diferentes formas: ozônio gasoso<sup>(48, 76-78)</sup>, água ozonizada<sup>(30, 71-74)</sup> ou óleo ozonizado<sup>(70)</sup>. Cinco estudos compararam a RAR

associada à ozonioterapia com RAR associada ao placebo<sup>(48, 71-73, 76)</sup>, três estudos compararam RAR associada à ozonioterapia com RAR associado ao gluconato de clorexidina a 0,2%<sup>(30, 70, 74)</sup>, dois estudos compararam a RAR associada à ozonioterapia a RAR isolada<sup>(77, 78)</sup>; e um estudo comparou a RAR associada à ozonioterapia *versus* RAR associada à laserterapia de baixa intensidade<sup>(78)</sup>.

Cinco ECRs<sup>(30, 73, 74, 76, 77)</sup>, aplicaram a ozonioterapia em boca dividida (“*split-mouth*”) para a irrigação subgengival em cada metade da boca. Considerando todos os dez estudos, a ozonioterapia foi aplicada nas bolsas periodontais, em todos os sítios dentários de cada dente, durante 25 a 60 segundos por sítio. A duração de todo o tratamento variou entre uma a quatro sessões, por uma a duas semanas.

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos.

| Estudo                 | Desenho do Estudo | Participantes                                                                                        | Critério de Diagnóstico                                                                      | Intervenção                                                                                     | Controle                                                                          | Desfechos                                                              | Follow up   | Fonte de Fomento                                                          |
|------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Kaur 2019              | ECR paralelo      | n = 20 PC<br>Idade: 30 a 60 anos<br>Gênero: NR                                                       | PB 4 a 6 mm, em pelo menos um dos sítios dentários                                           | RAR + água ozonizada (n = 20)<br>Boca dividida<br>1 sessão, 25 segundos/sítio dentário          | RAR + Clorexidina a 0.2% (n = 20)<br>Boca dividida<br>Mesmo esquema de tratamento | NCI (mm), PB (mm), IP (mm), IG (mm)                                    | 1 e 3 meses | Sem apoio financeiro                                                      |
| Uraz 2019              | ECR paralelo      | n= 18 PC generalizada<br>idade: 40 (± 6,51) anos, 9 mulheres/9 homens                                | PB ≥ 4 a 6 mm                                                                                | RAR + OZT gasosa (n = 18)<br>Boca dividida, 3 sessões (a cada 3 dias), 30 segundos/sítio        | RAR (n = 18)<br>Boca dividida                                                     | SS (%), PB (mm), IP (mm), IG (mm)<br>Exames Laboratoriais (Pg, Tf)     | 3 meses     | Conselho de pesquisa da Universidade de Gazi.                             |
| Tasdemir 2019          | ECR paralelo      | n = 36 PC (estágios II, III, IV)<br>Idade média: 43,7 (28 a 52) anos 19 mulheres/18 homens           | Perda de NIC ≥ 3 mm ≥ 2 em dentes não adjacentes, PB ≥ 5 mm com SS, radiográfica perda óssea | RAR + OZT gasosa (n = 36)<br>Boca dividida 4 sessões (duas vezes por semana), 30 segundos/sítio | RAR + Placebo (n = 36)<br>Boca dividida. Mesmo esquema de tratamento (sem ozônio) | SS (%) NCI (mm), PB (mm), IP (mm), IG (mm), Exames Laboratoriais (PCR) | 3 meses     | Sem apoio financeiro                                                      |
| Seydanur Dengizek 2018 | ECR paralelo      | n = 40 PC generalizada - moderada a severa. Média de idade: 42,4 (± 6,7) anos, 16 mulheres/21 homens | PB ≥ 4 a 6 mm em ≥ 2 dentes não adjacentes, radiográfica perda óssea ≥ 20 teeth              | RAR + OZT gasosa (n = 20), Boca todas 4 sessões (duas vezes por semana), 60 segundos/sítio      | RAR + Placebo (n = 20)<br>Boca toda Mesmo esquema de aplicação (sem ozônio)       | NCI (mm) PB (mm) IP (mm) IG (mm)                                       | 1 mês       | Fundo do Projeto de Pesquisa Científica da Universidade de Inonu, Turquia |

|                   |                 |                                                                                            |                                                                                            |                                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |                |                                                                          |
|-------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Al Habashneh 2014 | ECR paralelo    | n = 41 PC<br>Idade média: 39,7 ( $\pm$ 13,7) anos, 28 mulheres/13 homens                   | Perda de NIC > 6 mm em $\geq$ 2 dentes não adjacentes, PB > 5 mm, Perda óssea radiográfica | RAR + Água Ozonizada (n = 20)<br>Boca toda<br>1 a 2 sessões<br>30 a 60 segundos/sítio               | RAR + Placebo (n = 21),<br>Boca toda<br>Mesmo esquema de aplicação (sem ozônio)      | SS (%),<br>NIC (mm)<br>PB (mm),<br>IP (mm),<br>IG (mm),<br>Exames Laboratoriais (PCR) | 3 meses        | NR                                                                       |
| Hayakumo 2013     | ECR paralelo    | n = 22 PC leve a moderada<br>Média de idade: 45,9 ( $\pm$ 14,8) anos, 6 mulheres/16 homens | PB $\geq$ 4 mm                                                                             | RAR + Água Ozonizada, (n = 10)<br>Boca toda 1 sessão, duração da aplicação NR                       | RAR + Placebo (n = 11)<br>Boca toda<br>Mesmo esquema de aplicação (sem ozônio)       | SS (%)<br>NIC (mm)<br>PB (mm)<br>Exames Laboratoriais (Pg, Tf)                        | 2 meses        | Ministério da educação, Cultura, esportes, ciência e tecnologia do Japão |
| Katti 2013        | ECR paralelo    | n = 30 PC<br>Idade: 20 a 60 anos<br>Ambos os sexos                                         | PB $\geq$ 5 mm                                                                             | RAR + Água Ozonizada (n = 30), boca dividida 4 sessões (duas vezes por semana) 40 segundos/sítio    | RAR + Placebo (n = 30)<br>Boca dividida                                              | NIC (mm),<br>PB (mm),<br>IP (mm),<br>IG (mm)                                          | 1 mês          | Sem apoio financeiro                                                     |
| Ylmaz 2013        | ECR paralelo    | n = 30 PC<br>Média de idade: 43 ( $\pm$ 5, 1) anos, 18 mulheres/12 homens                  | PB $\geq$ 5 mm with BOP                                                                    | SRP + OZT gasosa (n = 10),<br>Boca toda, 4 sessões (duas vezes por semana), Aplicação e duração: NR | RAR + laser Er:YAG (n = 10), Boca toda, 1 minuto/bolsa. Grupo controle, RAR (n = 10) | SS (%),<br>NIC (mm), PB (mm),<br>IP (mm)                                              | três meses     | Sem apoio financeiro                                                     |
| Kshitish 2010     | ECR "Crossover" | n = 16 PC e agressiva generalizada<br>Média de idade: 43 (20 a 60) anos.<br>Gênero: NR     | NR                                                                                         | RAR + Água Ozonizada (n = 16), Boca dividida, 5 - 10 minutos, aplicação total                       | RAR + Clorexidina 0.2% (n = 16) split mouth Same treatment scheme                    | SS (%)<br>IP (mm), IG (mm), Exames Laboratoriais (Pg, Tf)                             | 1 semana       | Sem apoio financeiro                                                     |
| Abreu 2005        | ECR paralelo    | n = 84 PC leve a moderada<br>Idade: 35 a 49 anos, 59mulheres/25 homens                     | Bolsa periodontal ativa e perda óssea radiográfica                                         | RAR + Óleo Ozonizado (n = 42),<br>Boca inteira 1 sessão (aplicação tópica)                          | RAR + Clorexidina 0.2% (n = 42)<br>Boca inteira 1 sessão                             | NIC (mm)<br>PB (mm)<br>Eventos Adversos                                               | 3, 6 e 9 meses | NR                                                                       |

ECR: ensaio clínico randomizado; SS: sangramento a sondagem; NIC: nível clínico de inserção; mm: milímetros; PC: periodontite crônica; teste PCR: teste de proteína c-reativa; laser Er:YAG: laser erbium-doped ítrio alumínio garnet; IG: índice gengival; NR: não relatado; OZT: ozonioterapia; Pg: P. *gingivalis*; IP: índice de placa; PB: profundidade de bolsa; RAR: raspagem e alisamento radicular; Tf: T. *forsythia*.

### 4.3 Estudos excluídos

Após análise das publicações, dois estudos foram excluídos<sup>(66, 67)</sup> por não serem ensaios clínicos randomizados.

#### 4.4 Estudos em andamento ou aguardando classificação

Dois estudos foram considerados como “aguardando classificação” pois não apresentaram de forma clara o processo de randomização<sup>(68, 69)</sup>.

#### 4.5 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de acordo com a Tabela de Risco de Viés da Cochrane, e os domínios foram classificados como “baixo risco”, “alto risco” ou “risco incerto de viés”. A **Figura 13** apresenta o resumo da classificação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluídos. Os autores de todos os estudos foram contatados para que pudessem fornecer informações adicionais, mas apenas dois responderam<sup>(74, 76)</sup>

##### 4.5.1 Geração da sequência de alocação (viés de seleção)

Para o viés de seleção, sete dos dez ECRs relataram sequência de randomização adequada e foram classificados como baixo risco de viés. Três estudos foram julgados como risco incerto de viés<sup>(30, 73, 74)</sup> devido a informações insuficientes.

##### 4.5.2 Sigilo da alocação (viés de seleção)

Para o domínio sigilo de alocação, apenas dois estudos<sup>(72, 76)</sup> foram classificados com baixo risco de viés; os demais foram julgados e classificados como risco incerto de viés para esse domínio, por não relatarem adequadamente o processo de sigilo de alocação.

#### **4.5.3 Mascaramento dos participantes e equipe (viés de *performance*)**

Para o mascaramento dos participantes e equipe, todos os estudos foram julgados como baixo risco de viés para os desfechos objetivos, e apenas um estudo<sup>(70)</sup> avaliou um desfecho subjetivo (eventos adversos) e foi julgado como risco de viés incerto.

#### **4.5.4 Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)**

O domínio mascaramento dos avaliadores apresentou baixo risco de viés para todos os estudos para os desfechos objetivos, porém, para os desfechos subjetivos, três estudos<sup>(30, 70, 73)</sup> que não forneceram informações suficientes sobre o avaliador foram classificados como de risco incerto.

#### **4.5.5 Dados incompletos de desfechos (viés de atrito)**

No domínio dados incompletos de desfechos (viés de atrito) apenas um estudo<sup>(48)</sup> foi classificado como alto risco de viés devido à alta taxa de perdas (13%) sem razões explicadas claramente. Os outros nove estudos não tiveram perdas substanciais e foram julgados como baixo risco de viés.

#### **4.5.6 Relato seletivo (viés de relato)**

Apenas dois estudos<sup>(48, 76)</sup> publicaram o protocolo do estudo (NCT03444350 e NCT03655158) na plataforma Clinicaltrials.gov, e todos os desfechos planejados foram avaliados; esses estudos foram classificados como de baixo risco de viés. Os demais estudos não apresentaram o protocolo registrado e foram classificados como risco incerto de viés.

#### 4.5.7 Outras potenciais fontes de viés

Nenhuma outra fonte potencial de viés foi identificada em nenhum estudo incluído.

|                | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias): Objective outcomes | Blinding of participants and personnel (performance bias): Subjective outcomes | Blinding of outcome assessment (detection bias): Objective outcomes | Blinding of outcome assessment (detection bias): Subjective outcomes | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Abreu 2005     | +                                           | ?                                       | +                                                                             | ?                                                                              | +                                                                   | ?                                                                    | +                                        | ?                                    | +          |
| Dengizek 2018  | +                                           | ?                                       | +                                                                             |                                                                                |                                                                     | +                                                                    | +                                        | +                                    | +          |
| Habashneh 2014 | +                                           | ?                                       | +                                                                             |                                                                                | +                                                                   | +                                                                    | +                                        | ?                                    | +          |
| Hayakumo 2012  | +                                           | +                                       | +                                                                             |                                                                                | +                                                                   | +                                                                    | +                                        | ?                                    | +          |
| Katti 2013     | ?                                           | ?                                       | +                                                                             |                                                                                |                                                                     | ?                                                                    | +                                        | ?                                    | +          |
| Kaur 2019      | ?                                           | ?                                       | +                                                                             |                                                                                |                                                                     | ?                                                                    | +                                        | ?                                    | +          |
| Kshitish 2010  | ?                                           | ?                                       | +                                                                             |                                                                                | +                                                                   | +                                                                    | +                                        | ?                                    | +          |
| Tasdemir 2019  | +                                           | +                                       | +                                                                             |                                                                                | +                                                                   | +                                                                    | +                                        | +                                    | +          |
| Uraz 2019      | +                                           | ?                                       | +                                                                             |                                                                                | +                                                                   | +                                                                    | +                                        | ?                                    | +          |
| Yilmaz 2013    | +                                           | ?                                       | +                                                                             |                                                                                | +                                                                   | +                                                                    | +                                        | ?                                    | +          |

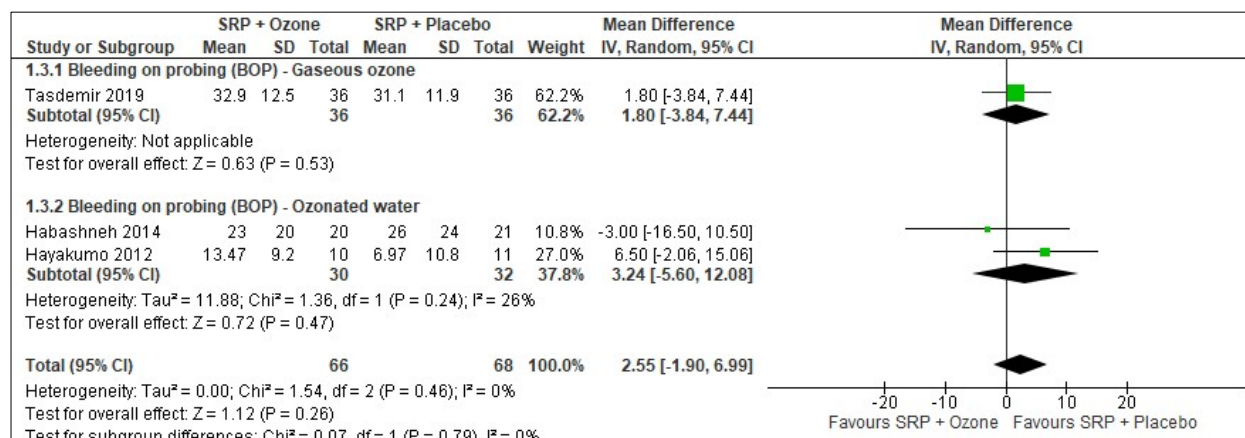
**Figura 13.** Resumo do risco de viés dos estudos incluídos para cada domínio, de acordo com o julgamento dos autores da revisão.



## 4.6 Efeitos da intervenção

### 4.6.1 Comparação 1: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia *versus* RAR associada ao placebo

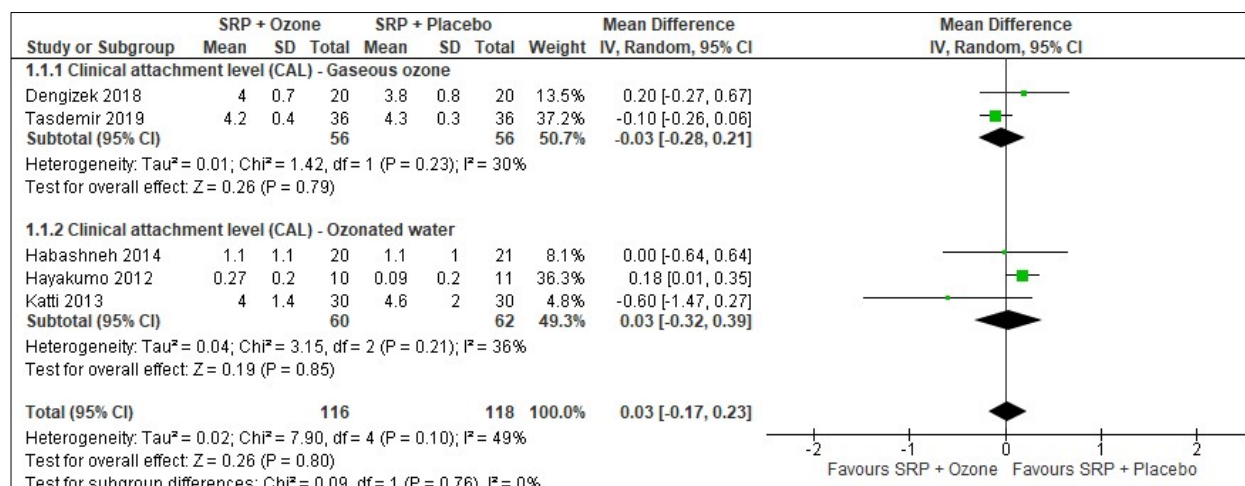
Três ensaios clínicos randomizados (ECRs)<sup>(71, 72, 79)</sup> avaliaram a proporção de sítios com sangramento à sondagem, no curto prazo (até três meses após o tratamento). A metanálise não mostrou diferença significativa entre os grupos ozonioterapia e placebo (Diferença média [DM] 2,55; intervalo de confiança [IC] de 95% -1,90 a 6,99; 3 ECRs, 134 participantes;  $I^2 = 0\%$ ). Também não houve diferença em relação às análises de subgrupo: ozonioterapia gasosa *versus* placebo (DM 1,80; 95% IC -3,84 a 7,44; 1 ECR; 72 participantes), ou água ozonizada *versus* placebo (DM 3,24; 95% IC -5,60 a 12,8; 2 ECRs; 62 participantes;  $I^2 = 26\%$ ) (**Figura 14**).



**Figura 14.** Metanálise: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia *versus* RAR associada ao placebo, Desfecho: Sangramento à sondagem.

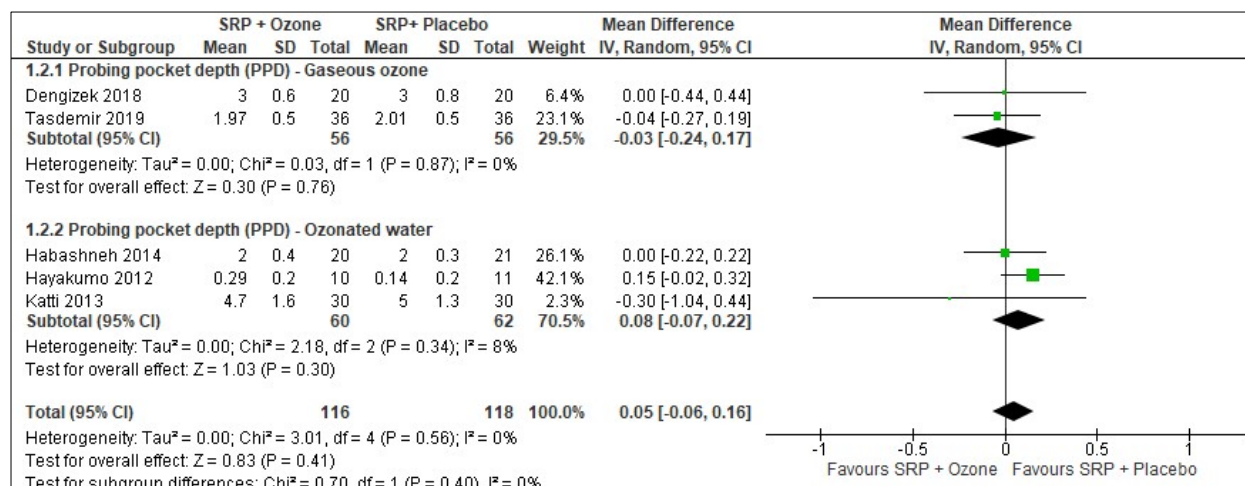
Cinco ECRs<sup>(48, 71-73, 76)</sup> avaliaram o nível clínico de inserção. Não houve diferença significativa entre a ozonioterapia e o placebo no curto prazo (DM 0,30; 95% IC -0,17 a 0,23; 5 ECRs; 234 participantes;  $I^2 = 49\%$ ). Este resultado se manteve nas análises de

subgrupo ozoniterapia gasosa *versus* placebo (DM -0,3; 95% IC -0,28 a 0,21; 2 ECRs; 112 participantes;  $I^2 = 30\%$ ) ou água ozonizada *versus* placebo (DM 0,3; 95% IC -0,32 a 0,39; 3 ECRs; 122 participantes;  $I^2 = 36\%$ ) (**Figura 15**).



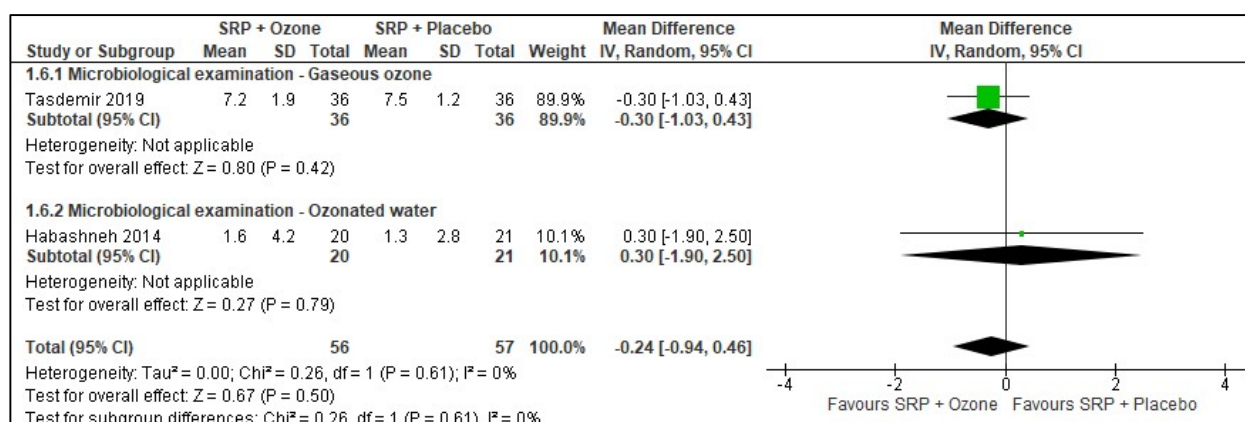
**Figura 15.** Metanálise: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia *versus* RAR associada ao placebo, Desfecho: Nível clínico de inserção.

Não houve diferença significativa entre os grupos para profundidade de bolsa à sondagem (DM 0,05, 95% IC -0,06 a 0,16; 4 ECRs; 174 participantes,  $I^2 = 0\%$ ). Os resultados não foram alterados nas análises de subgrupo para ozonioterapia gasosa (DM -0,3; 95% IC -0,24 a 0,17; 2 ECRs; 112 participantes;  $I^2 = 0\%$ ) e água ozonizada (DM 0,08; 95% IC -0,07 a 0,22; 3 ECRs; 122 participantes;  $I^2 = 8\%$ ) (**Figura 16**).



**Figura 16.** Metanálise: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia versus RAR associada ao placebo, Desfecho: Profundidade de bolsa à sondagem.

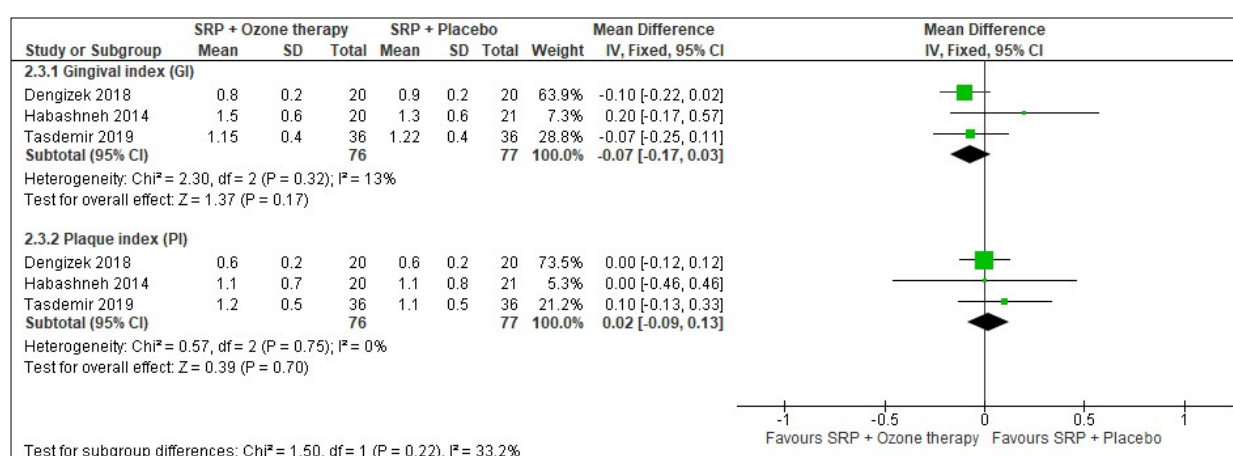
Dois ECRs<sup>(71, 79)</sup> avaliaram os níveis séricos de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR) medidos em mg/dl. Os resultados não demonstraram diferenças significativas entre os grupos no curto prazo (DM -0,24; 95% IC -0,94 a 0,46; 2 ECRs; 113 participantes;  $I^2 = 0\%$ ). Também não foram observadas diferenças nas análises de subgrupo: ozonioterapia gasosa (DM -0,30; 95% IC -1,3 a 0,43; 1 ECR; 72 participantes), e água ozonizada (DM 0,30; 95% IC -1,90 a 2,50; 1 ECR; 41 participantes) (**Figura 17**).



**Figura 17.** Metanálise: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia versus RAR associada ao placebo, Desfecho: Exame microbiológico.

Um estudo<sup>(72)</sup> não relatou diferenças significativas entre os grupos na redução percentual média do número total de bactérias na placa subgengival (*P.gingivalis* e *T.Forsythia*).

Três estudos<sup>(48, 71, 76)</sup> avaliaram os índices gengival (IG) e de placa (IP). Não houve diferenças significativas de curto prazo entre os grupos para ambos os desfechos (IG: MD -0,6; 95% IC -0,18 a 0,5; 3 RCTs; 153 participantes;  $I^2 = 13\%$ ; IP: DM 0,2, 95% IC -0,9 a 0,13; 3 ECRs; 153 participantes;  $I^2 = 0\%$ ) (**Figura 18**).



**Figura 18.** Metanálise: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia versus RAR associada ao placebo, Desfecho: índice gengival (IG) e índice de placa (IP).

#### 4.6.2 Comparação 2: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia versus RAR associada à outra Intervenção

Três ECRs<sup>(30, 70, 74)</sup>, compararam a ozonioterapia *versus* gluconato de clorexidina a 0,2%. Não foi possível agrupar os resultados em metanálise, pois os estudos não avaliaram os mesmos desfechos ou não forneceram dados suficientes. Em um estudo<sup>(74)</sup> com amostra pequena ( $n = 16$ ), não houve diferença significativa no curto prazo entre os

grupos para os desfechos: sangramento à sondagem (DM-3,50, 95% IC-12,34 a 5,34) nos níveis de *P. gingivalis* e *T. Forsythia*, ou para IG (DM-0,15, 95% IC-0,36 a 0,6); e IP (DM 0,5, 95% IC-0,19 a 0,29). Um segundo ECR<sup>(70)</sup> (84 participantes), não forneceu os dados numéricos para nenhum desfecho. Não houve diferença significativa entre os grupos para os resultados clínicos no longo prazo (NIC e PS), medidos seis e nove meses após o tratamento, e não houve casos de eventos adversos em nenhum grupo. O terceiro estudo<sup>(30)</sup> (20 participantes) relatou diferença significativa no IP a favor da ozonioterapia, após um e três meses ( $p = 0,17$  e  $0,18$ , respectivamente). Não houve diferença significativa entre os grupos para os outros desfechos avaliados no mesmo período: NIC ( $p = 0,5$  e  $p = 0,8$ ), PB ( $p = 0,6$  e  $p = 0,5$ ) e IG ( $p = 0,5$  e  $p = 0,6$ ).

Um estudo<sup>(78)</sup> (20 participantes) comparou a ozonioterapia *versus* laserterapia de baixa intensidade e não mostrou diferença significativa entre os grupos em nenhum dos desfechos avaliados, três meses após o tratamento: SS (DM 0,12; 95% IC -0,16 a 0,40), NIC (DM -0,4; 95% IC-0,87 a 0,79), PB (DM 0,22; 95% IC-0,2 a 0,46) e IP (DM 0,0; 95% IC -0,11 a 0,11).

#### **4.6.3. Comparação 3: Raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à Ozonioterapia *versus* RAR isoladamente.**

Dois ECRs<sup>(77, 78)</sup> (56 participantes) avaliaram os desfechos sangramento à sondagem (SS), profundidade de bolsa/sulco à sondagem (PB) e índice de placa (IP). Não houveram diferenças significativas entre os grupos, três meses após o tratamento para SS (diferença de média padronizada [DMP] -0,10; 95% IC -0,63 a 0,42;  $I^2 = 0\%$ ), PB (DM -0,8; 95% IC -0,25 a 0,10;  $I^2 = 0\%$ ), e IP (DM -0,7; 95% IC -0,19 a 0,5;  $I^2 = 0\%$ ).

Um estudo<sup>(78)</sup> (20 participantes) avaliou o NIC e não mostrou diferença significativa entre os grupos (DM 0,8; 95% IC -0,76 a 0,92) após três meses. Outro estudo<sup>(77)</sup> (18 participantes) não mostrou diferença significativa no IG (DM -0,11; 95% IC -0,28 a 0, 6) após três meses. Houve efeito antibacteriano significativo para as taxas de *P. gingivalis* a favor da RAR isoladamente, um mês após o tratamento (DM 0,7; 95% IC 0,4 a 0,10), mas não após três meses (DM -0, 5; 95% IC -0,21 a 0,11). No entanto, após três meses houve um efeito significativo sobre *T. forsythia* a favor do grupo ozonioterapia (DM -0,64; 95% IC -0,72 a -0,56). Nenhum dos ECRs avaliou os desfechos eventos adversos graves e qualidade de vida relacionada a saúde.

#### 4.7. Certeza da evidência

A certeza da evidência foi classificada como moderada para todos os desfechos primários da comparação principal (RAR associada à ozonioterapia *versus* RAR associada ao placebo). O grau de certeza da evidência foi reduzido em um nível devido à imprecisão (tamanho pequeno da amostra). A **Tabela 2** descreve o sumário dos achados da avaliação da certeza da evidência

**Tabela 2.** Avaliação da certeza da evidência - Resumo dos principais resultados para a comparação raspagem e alisamento radicular (RAR) associada à ozonioterapia *versus* placebo

Sumário de Resultados:

**RAR + OZONIOTERAPIA COMPARADO A RAR + PLACEBO PARA PERIODONTITE CRÔNICA**

**Paciente ou população:** periodontite crônica

**Intervenção:** RAR + ozonioterapia

**Comparação:** RAR + placebo

| Desfechos                                                                     | Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)                     |                                                                                                     | Efeito relativo (95% CI) | Nº de participantes (estudos) | Certainty of the evidence (GRADE) | Comentários                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                               | Risco com RAR + Placebo                                    | Risco com RAR + Ozonioterapia                                                                       |                          |                               |                                   |                                                                                               |
| Nível clínico de inserção (NIC) avaliados em: milímetros(mm) média de 3 meses | A média de NIC foi <b>4,3</b> mm                           | A média do NIC no grupo intervenção foi 0,06 mm Inferior (inferior a 0,21 e superior a 0,09)        | -                        | 153 (3 ECRs)                  | ⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>        | A evidência sugere que RAR + ozonioterapia não reduz o NIC                                    |
| Profundidade de sulco (PS) avaliada em: milímetros(mm) média de 3 meses       | A média de PS foi de <b>0,2</b> mm                         | A média da PS no grupo intervenção foi 0,06 mm superior (inferior a 0,06 superior a 0,17)           | -                        | 174 (4 ECRs)                  | ⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>        | A evidência sugere que a RAR + ozonioterapia não apresenta diferença no PS                    |
| Sangramento a sondagem (SS) avaliado em: milímetros (mm) média de 3 meses     | A média de SS foi de <b>11,9</b> mm                        | A média do SS no grupo intervenção foi 2,55 mm superior (inferior a 1,9 e superior a 6,99)          | -                        | 134 (3 ECRs)                  | ⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>        | A evidência sugere que a RAR + ozonioterapia não resulta em diferença no SS.                  |
| Exame microbiológico                                                          | A média do exame microbiológico variou de <b>7,5</b> mg/ml | A média do exame microbiológico no grupo intervenção foi 0,24 mg/ml (0,94 inferior a 0,46 superior) | -                        | 113 (2 ECRs)                  | ⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>        | A evidência sugere que a RAR + ozonioterapia não apresenta diferença no exame microbiológico. |

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

IC: Intervalo de Confiança DM: Diferença Média

**GRADE Working Group grades of evidence**

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

<sup>a</sup> A evidência foi rebaixada em um nível devido à imprecisão (tamanho pequeno da amostra)





## 5.1 Resumo dos principais achados desta revisão

Esse estudo teve como propósito avaliar o uso da ozonioterapia como tratamento coadjuvante para periodontite (crônica – moderada a severa – e/ou agressiva), devido ao potencial efeito antimicrobiano do ozônio o que favoreceria o controle da doença periodontal, cujo principal fator agravante é a presença de agentes patogênicos específicos relacionados à doença periodontal. Independente das mudanças na terminologia da Classificação Internacional de Periodontite ao longo dos anos<sup>(1, 7, 36)</sup>, essa revisão sistemática não sofreu o impacto de tais modificações, pois apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) incluiu pacientes com periodontite crônica e agressiva<sup>(74)</sup>, e não foi possível agrupá-lo em metanálise devido à ausência de dados. Sendo assim, não foram observadas diferenças em relação à severidade da doença entre os demais estudos analisados.

Após ampla e sensível busca em diversas bases de dados, dez ensaios clínicos ECRs foram incluídos nesta revisão, envolvendo um total de 337 participantes. Os estudos analisaram a ozonioterapia associada ao tratamento periodontal não-cirúrgico de raspagem e alisamento radicular (RAR), comparada a: placebo, nenhum tratamento ou outros tratamentos ativos conservadores, como clorexidina 0,2% e o laser de baixa intensidade. Em relação à forma de administração da ozonioterapia relatada pelos estudos (água, gás ou óleo), optamos por realizar análises separadas por subgrupo.

Embora haja relatos de que o ozônio gasoso apresente propriedades bactericidas mais eficazes, a água ozonizada parece ser a opção de escolha na prática odontológica devido à possibilidade de efeitos tóxicos do gás, se inalado<sup>(14)</sup>. Contudo, não há evidências de qualidade na literatura a respeito das diferenças nos resultados clínicos e na segurança dependentes da forma de aplicação ou dosagem da ozonioterapia, desfechos objetivos e subjetivos.

Nenhum dos ECRs incluídos avaliou os desfechos qualidade de vida e eventos graves. Apenas um estudo<sup>(70)</sup> utilizou óleo ozonizado e relatou que não houve qualquer evento adverso decorrente da intervenção, três, seis e nove meses após o tratamento. Houve resultado positivo a favor da ozonioterapia nos relatos individuais de apenas dois estudos<sup>(30, 77)</sup>. A ozonioterapia parece estar associada à redução do índice de placa (IP) quando comparada à cloredixina, após um e três meses de tratamento. Quando comparada a RAR isolada, o exame microbiológico mostrou-se melhor no grupo ozonioterapia para a redução do microrganismo *T. forsythia* após três meses, porém favorável a RAR isolada para a redução do *P. gingivalis*, após um mês do tratamento, mas não após três meses. Esses resultados devem ser analisados com cautela, pois há imprecisão devido ao pequeno tamanho amostral. Além disso, ambos os estudos foram conduzidos em boca dividida para cada uma das intervenções, e o efeito de um tratamento poderia influenciar o outro.

A certeza da evidência foi classificada de acordo com o sistema GRADE em moderada, devido à imprecisão decorrente do pequeno tamanho amostral. Isto significa que o efeito verdadeiro provavelmente está próximo da estimativa de efeito encontrada nesta revisão, mas existe a possibilidade de que seja consideravelmente diferente.

## 5.2 Comparação com a literatura

Esta revisão sistemática realizou uma ampla busca na literatura e cuidadosa seleção e avaliação metodológica dos estudos de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook para Revisões Sistemáticas de Intervenção, e relatada de acordo com as diretrizes PRISMA. Entretanto, há algumas limitações relacionadas aos estudos incluídos como o pequeno tamanho da amostra e a falta de padronização dos parâmetros estabelecidos na forma de aplicação da ozonioterapia, bem como a dosagem adequada.

Quatro estudos relevantes foram identificados, porém avaliados como “aguardando classificação” devido à ausência de informações sobre os critérios de inclusão. Os autores desses estudos foram contatados, porém as respostas não foram obtidas e ainda existe a possibilidade de os resultados desses estudos impactarem nas conclusões dessa revisão, caso sejam incluídos no futuro. Não foram encontradas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, semelhantes a esta, que pudessem corroborar ou refutar nossos achados.

#### 5.4 Pontos fortes e limitações

Para minimizar a probabilidade de viés, seguimos as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>(50)</sup> para todas as etapas da revisão (busca e seleção dos estudos, extração dos dados e análises). A estratégia de busca foi ampla e sensível e é provável que todos os ensaios clínicos randomizados elegíveis para inclusão tenham sido identificados. Os estudos incluídos apresentaram boa qualidade metodológica. Em caso de dúvidas, os autores dos estudos incluídos foram contatados por e-mail para fornecer informações adicionais, e a maioria enviou os dados solicitados.

As principais limitações desta revisão sistemática estão relacionadas com as deficiências dos estudos incluídos e não à revisão em si. Os estudos incluídos apresentaram: pequeno tamanho da amostra, não avaliaram eventos adversos graves, apenas um estudo avaliou eventos adversos e todos apresentaram ausência de dados de desfechos relacionados ao paciente (qualidade de vida).

### 5.5 Implicações para a prática

- Não existem boas evidências de que a ozonioterapia seja eficaz como tratamento coadjuvante na detenção ou reversão da periodontite.
- Não existem boas evidências para apoiar a utilização da ozonioterapia nos diversos estágios e classificações da periodontite.
- Provas de rigor e qualidade adequados devem ser disponibilizadas antes que o ozônio possa ser amplamente aceito. Antes de ser utilizada na prática clínica como tratamento coadjuvante da periodontite a ozonioterapia deve gerar maior qualidade da evidência sobre sua efetividade clínica.
- Os profissionais deverão ter qualificação e conhecimento sobre o uso adequado do gás ozônio e sobre todas as suas formas de aplicação (gás, água ou tópico).
- Este grupo de revisores deseja incentivar uma saúde baseada em evidências de qualidade com relação a abordagem para a gestão da periodontite, pois todas as formas de tratamento que venham somar resultados positivos no combate à doença periodontal e sua característica infecciosa serão bem vindas.

### 5.6 Recomendações para pesquisas futuras

Futuros ensaios clínicos randomizados com alta qualidade são necessários. Esses estudos devem seguir as recomendações do CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)<sup>(80)</sup> e utilizar métodos adequados para a geração da sequência de randomização, ocultação da alocação e mascaramento dos pacientes, equipe e avaliadores dos desfechos. Novos estudos bem conduzidos e que sejam válidos para avaliar a eficácia do ozônio no tratamento das periodontites podem ser realizados no futuro abordando algumas questões relevantes

Para a prática clínica, é importante padronizar os parâmetros (forma de aplicação do ozônio, concentração ideal, tempo de aplicação, periodicidade (mínimo duas sessões por semana, durante duas semanas 2 minutos por dente), e comparar a outros tratamentos coadjuvantes com igual proposta de efeito.

Tratamento destinado a interromper ou reverter a periodontite deve ser demonstrado no histórico evolutivo da doença mostrando resultados. Para ser considerado significativo qualquer mudança na progressão da doença deve ser demonstrada em períodos de curto, médio e longo prazo (3, 6 e 12 meses).

Calcular o tamanho da amostra, para garantir que os estudos sejam adequadamente conduzidos e demonstrem efeitos clinicamente relevantes se existirem.

Os desfechos avaliados devem incluir eventos adversos graves, eventos adversos decorrentes da intervenção, qualidade de vida e satisfação do paciente; e as avaliações dos desfechos devem ser realizadas nos períodos de curto, médio e longo prazo após a conclusão do tratamento.

Com base nos resultados desta revisão, uma proposta de ensaio clínico randomizado adequado para a avaliação da efetividade da ozonioterapia para pacientes com periodontite deve considerar:

**P (população)** = adultos portadores de periodontite;

**I (intervenção)** = RAR + ozonioterapia;

**C (controle)** = placebo;

**O (“outcomes”)** = NCI, SS, PB, Exame Microbiológico, IG, IP, eventos adversos graves, eventos adversos, qualidade de vida.

## **6 CONCLUSÃO**

---

Com base na classificação moderada da certeza da evidência nos estudos disponíveis, a ozonioterapia provavelmente não difere de outras intervenções inativas ou ativas como adjuvante no tratamento não-cirúrgico da periodontite (crônica - moderada à severa - ou agressiva). Não houve evidências suficientes para apoiar o uso da ozonioterapia para periodontite (crônica-moderada a severa-ou agressiva). No futuro os ECRs de alta qualidade, com grandes tamanhos de amostra, ainda são necessários para fornecer evidências para apoiar ou refutar nossos achados.





1. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, et al. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S173-s82.
2. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S68-s77.
3. Kassebaum NJ, Bernabe E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045-53.
4. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-62.
5. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontol* 2000. 2002;29:177-206.
6. Tonetti MS, Claffey N. Advances in the progression of periodontitis and proposal of definitions of a periodontitis case and disease progression for use in risk factor research. Group C consensus report of the 5th European Workshop in Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2005;32 Suppl 6:210-3.
7. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):1-6.
8. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S149-s61.
9. Huth KC, Quirling M, Lenzke S, Paschos E, Kamereck K, Brand K, et al. Effectiveness of ozone against periodontal pathogenic microorganisms. *Eur J Oral Sci*. 2011;119(3):204-10.
10. Nibali L, Koidou VP, Hamborg T, Donos N. Empirical or microbiologically-guided systemic antimicrobials as adjuncts to non-surgical periodontal therapy? a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2019.
11. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Demirtas N. Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. *Lasers Med Sci*. 2014;29(4):1313-9.
12. Saini R. Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011;2(2):151-3.
13. Al-Omiri MK, Abul Hassan RS, AlZarea BK, Lynch E. Improved tooth bleaching combining ozone and hydrogen peroxide--A blinded study. *J Dent*. 2016;46:30-5.
14. Srikanth A, Sathish M, Sri Harsha AV. Application of ozone in the treatment of periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013;5(Suppl 1):S89-94.
15. Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? Implications for therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases. *Med Hypotheses*. 1996;46(2):150-4.
16. Makeeva IM, Turkina AY, Margaryan EG, Paramonov YO, Polyakova MA. [Assessment of antibacterial efficacy of ozone therapy in treatment of caries at the white spot stage]. *Stomatologiia (Mosk)*. 2017;96(4):7-10.
17. El Hadary AA, Yassin HH, Mekhemer ST, Holmes JC, Grootveld M. Evaluation of the effect of ozonated plant oils on the quality of osseointegration of dental implants under the influence of Cyclosporin A an in vivo study. *J Oral Implantol*. 2011;37(2):247-57.

18. Loe H, Silness J. PERIODONTAL DISEASE IN PREGNANCY. I. PREVALENCE AND SEVERITY. *Acta Odontol Scand*. 1963;21:533-51.
19. Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol 2000*. 2010;53:28-44.
20. Haas AN, Gaio EJ, Oppermann RV, Rosing CK, Albandar JM, Susin C. Pattern and rate of progression of periodontal attachment loss in an urban population of South Brazil: a 5-years population-based prospective study. *J Clin Periodontol*. 2012;39(1):1-9.
21. Holtfreter B, Albandar JM, Dietrich T, Dye BA, Eaton KA, Eke PI, et al. Standards for reporting chronic periodontitis prevalence and severity in epidemiologic studies: Proposed standards from the Joint EU/USA Periodontal Epidemiology Working Group. *J Clin Periodontol*. 2015;42(5):407-12.
22. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol*. 2009;36(6):458-67.
23. Holtfreter B, Demmer RT, Bernhardt O, Papapanou PN, Schwahn C, Kocher T, et al. A comparison of periodontal status in the two regional, population-based studies of SHIP and INVEST. *J Clin Periodontol*. 2012;39(12):1115-24.
24. Dye BA, Tan S, Smith V, Lewis BG, Barker LK, Thornton-Evans G, et al. Trends in oral health status: United States, 1988-1994 and 1999-2004. *Vital Health Stat 11*. 2007(248):1-92.
25. Sanz M, Cecchinato D, Ferrus J, Pjetursson EB, Lang NP, Lindhe J. A prospective, randomized-controlled clinical trial to evaluate bone preservation using implants with different geometry placed into extraction sockets in the maxilla. *Clin Oral Implants Res*. 2010;21(1):13-21.
26. Carranza FA, Jr., Saglie R, Newman MG, Valentin PL. Scanning and transmission electron microscopic study of tissue-invading microorganisms in localized juvenile periodontitis. *J Periodontol*. 1983;54(10):598-617.
27. Chambrone L, Vargas M, Arboleda S, Serna M, Guerrero M, de Sousa J, et al. Efficacy of Local and Systemic Antimicrobials in the Non-Surgical Treatment of Smokers With Chronic Periodontitis: A Systematic Review. *J Periodontol*. 2016;87(11):1320-32.
28. De la Flor-Martinez M, Galindo-Moreno P, Sanchez-Fernandez E, Piattelli A, Cobo MJ, Herrera-Viedma E. H-classic: a new method to identify classic articles in Implant Dentistry, Periodontics, and Oral Surgery. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(10):1317-30.
29. Kudva P, Saini N, Kudva H, Saini V. To estimate salivary aspartate aminotransferase levels in chronic gingivitis and chronic periodontitis patients prior to and following non-surgical periodontal therapy: A clinico-biochemical study. *J Indian Soc Periodontol*. 2014;18(1):53-8.
30. Kaur A, Bhavikatti SK, Das SS, Khanna S, Jain M. Efficacy of Ozonised Water and 0.2% Chlorhexidine Gluconate in the Management of Chronic Periodontitis when Used as an Irrigant in Conjugation with Phase I Therapy. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(3):318-23.
31. Petersen PE. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century--the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2003;31 Suppl 1:3-23.
32. Hugoson A, Norderyd O. Has the prevalence of periodontitis changed during the last 30 years? *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):338-45.
33. Van der Velden U. What exactly distinguishes aggressive from chronic periodontitis: is it mainly a difference in the degree of bacterial invasiveness? *Periodontol 2000*. 2017;75(1):24-44.

34. Du M, Bo T, Kapellas K, Peres MA. Prediction models for the incidence and progression of periodontitis: A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2018;45(12):1408-20.
35. Lindhe J, Meyle J. Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):282-5.
36. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89 Suppl 1:S1-s8.
37. Lang NP, Suvan JE, Tonetti MS. Risk factor assessment tools for the prevention of periodontitis progression a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S59-70.
38. Fine DH, Patil AG, Loos BG. Classification and diagnosis of aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2018;45 Suppl 20:S95-s111.
39. Bocci V, Aldinucci C. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *J Biochem Mol Toxicol*. 2006;20(3):133-8.
40. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;216(3):493-504.
41. Travagli V, Zanardi I, Bocci V. A realistic evaluation of the action of ozone on whole human blood. *Int J Biol Macromol*. 2006;39(4-5):317-20.
42. Isler SC, Unsal B, Soysal F, Ozcan G, Peker E, Karaca IR. The effects of ozone therapy as an adjunct to the surgical treatment of peri-implantitis. *J Periodontal Implant Sci*. 2018;48(3):136-51.
43. Kist S, Kollmuss M, Jung J, Schubert S, Hickel R, Huth KC. Comparison of ozone gas and sodium hypochlorite/chlorhexidine two-visit disinfection protocols in treating apical periodontitis: a randomized controlled clinical trial.
44. Gilbert P, Das J, Foley I. Biofilm susceptibility to antimicrobials. *Adv Dent Res*. 1997;11(1):160-7.
45. Khademi AA, Mohammadi Z, Havaee A. Evaluation of the antibacterial substantivity of several intra-canal agents. *Aust Endod J*. 2006;32(3):112-5.
46. Muller P, Guggenheim B, Schmidlin PR. Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *Eur J Oral Sci*. 2007;115(1):77-80.
47. Nagayoshi M, Fukuizumi T, Kitamura C, Yano J, Terashita M, Nishihara T. Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral Microbiol Immunol*. 2004;19(4):240-6.
48. Seydanur Dengizek E, Serkan D, Abubekir E, Aysun Bay K, Onder O, Arife C. Evaluating clinical and laboratory effects of ozone in non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *J Appl Oral Sci*. 2019;27:e20180108.
49. Naik SV, K R, Kohli S, Zohabhasan S, Bhatia S. Ozone- A Biological Therapy in Dentistry- Reality or Myth????? *Open Dent J*. 2016;10:196-206.
50. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.
51. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj*. 2009;339:b2535.
52. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand*. 1964;22:121-35.
53. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31(3):247-63.

54. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Designing search strategies. 2011. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011) [Internet]. The Cochrane Collaboration. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
55. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
56. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest*. 2006;129(1):174-81.
57. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *Bmj*. 2008;336(7651):995-8.
58. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283-93.
59. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-15.
60. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-302.
61. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1303-10.
62. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2004;328(7454):1490.
63. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
64. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Bossuyt P, Chang S, et al. GRADE: assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *ACP J Club*. 149. United States 2008. p. 2.
65. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Bmj*. 2008;336(7653):1106-10.
66. Peña Sisto M, Díaz Del Mazo L, Ferrer González S, Aguilar Vallejo MI, Santos Toledo L. Eficacia del Oleozon® en pacientes con periodontitis del adulto. *MEDISAN*. 2015;19:1330-7.
67. Skurska A, Pietruska MD, Paniczko-Drezek A, Dolinska E, Zelazowska-Rutkowska B, Zak J, et al. Evaluation of the influence of ozonotherapy on the clinical parameters and MMP levels in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Adv Med Sci*. 2010;55(2):297-307.
68. Kunin A, Kubyshkina K. Application of the Vector System with ozonized water for secondary prevention of inflammatory periodontal diseases. 2017. p. S54.
69. Pandya DJ, Manohar B, Mathur LK, Shankarapillai R. Comparative evaluation of two subgingival irrigating solutions in the management of periodontal disease: A clinicomicrobial study. *J Indian Soc Periodontol*. 2016;20(6):597-602.
70. Abreu JM, Sardinias MA. Oleozone in the treatment of moderate and simple periodontitis. *Rev Méd Electrón*. 2005;27(3):1-6.

71. Al Habashneh R, Als Salman W, Khader Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res.* 2015;50(1):37-43.
72. 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.
73. Katti SS, Chava VK. Effect of Ozonised water on Chronic Periodontitis - A Clinical Study. *J Int Oral Health.* 2013;5(5):79-84.
74. Kshitish D, Laxman VK. The use of ozonated water and 0.2% chlorhexidine in the treatment of periodontitis patients: a clinical and microbiologic study.
75. Kshitish D, Laxman VK. The use of ozonated water and 0.2% chlorhexidine in the treatment of periodontitis patients: a clinical and microbiologic study. *Indian J Dent Res.* 2010;21(3):341-8.
76. Tasdemir Z, Alkan BA, Albayrak H. Effects of Ozone Therapy on the Early Healing Period of Deepithelialized Gingival Grafts: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2016;87(6):663-71.
77. Uraz A, Karaduman B, Isler SC, Gonen S, Cetiner D. Ozone application as adjunctive therapy in chronic periodontitis: Clinical, microbiological and biochemical aspects. *J Dent Sci.* 2019;14(1):27-37.
78. Yilmaz S, Algan S, Gursoy H, Noyan U, Kuru BE, Kadir T. Evaluation of the clinical and antimicrobial effects of the Er:YAG laser or topical gaseous ozone as adjuncts to initial periodontal therapy. *Photomed Laser Surg.* 2013;31(6):293-8.
79. Taşdemir Z, Alkan BA, Albayrak H. Effects of Ozone Therapy on the Early Healing Period of Deepithelialized Gingival Grafts: a Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial.
80. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10(1):28-55.



**Anexo 1.** Estratégias de busca para todas as bases de dados eletrônicos (busca realizada em 17 de julho de 2019).

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medline (via Pubmed)                                                                                                                                   | <p>#1 "Periodontitis"[Mesh] OR "Chronic Periodontitis"[Mesh] OR "Aggressive Periodontitis"[Mesh] OR "Periodontal Diseases"[Mesh] OR Periodontitides OR Pericementitis OR Pericementitides OR (Periodontitis, Aggressive) OR (Juvenile Periodontitis) OR (Periodontitis, Aggressive, 1) OR (Periodontitis, Juvenile) OR (Periodontitis, Prepubertal) OR (Prepubertal Periodontitis) OR (Early-Onset Periodontitis) OR (Periodontitis, Circumpubertal) OR (Circumpubertal Periodontitis) OR Periodontosis OR Periodontoses OR (Chronic Periodontitides) OR (Periodontitides, Chronic) OR (Periodontitis, Chronic) OR (Adult Periodontitis) OR (Adult Periodontitides) OR (Periodontitides, Adult) OR (Periodontitis, Adult) OR (Disease, Periodontal) OR (Diseases, Periodontal) OR (Periodontal Disease) OR Parodontosis OR Parodontoses OR (Pyorrhea Alveolaris)</p> <p>#2 "Ozone"[Mesh] OR (ozone*) OR (Tropospheric Ozone) OR (Ozone, Tropospheric) OR (Low Level Ozone) OR (Level Ozone, Low) OR (Ozone, Low Level) OR (Ground Level Ozone) OR (Level Ozone, Ground) OR (Ozone, Ground Level) OR (Ozonised water)</p> <p>#3 #1 AND #2</p>                                                                                                |
| Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (via Wiley)                                                                                   | <p>#1 MeSH descriptor: [Chronic Periodontitis] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Aggressive Periodontitis] explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Periodontal Diseases] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Ozone] explode all trees</p> <p>#6 (ozone) or (ozone*) or (Ozone therapy) or (Ozone treatment)</p> <p>#7 #5 OR #6</p> <p>#8 #4 AND #7 In Trials</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Embase (via Elsevier)                                                                                                                                  | <p>#1 'agressive periodontitis'/exp OR 'chronic periodontitis'/exp OR 'periodontal disease'/exp OR 'periodontitis' OR 'chronic periodontitides' OR 'periodontitides, chronic' OR 'periodontitis, chronic' OR 'adult periodontitis' OR 'adult periodontitides' OR 'periodontitides, adult' OR 'periodontitis, adult' OR 'disease, periodontal' OR 'diseases, periodontal' OR 'periodontal disease' OR 'parodontosis' OR 'parodontoses' OR 'pyorrhea alveolaris' OR 'Periodontitides' OR 'Pericementitis' OR 'Pericementitides' OR 'Periodontitis, Aggressive' OR 'Juvenile Periodontitis' OR 'Periodontitis, Aggressive, 1' OR 'Periodontitis, Juvenile' OR 'Periodontitis, Prepubertal' OR 'Prepubertal Periodontitis' OR 'Early-Onset Periodontitis' OR 'Periodontitis, Circumpubertal' OR 'Circumpubertal Periodontitis'</p> <p>#2 'ozone'/exp OR 'ozone' OR 'ozone therapy'/exp OR 'ozone therapy' OR 'ozone treatment' OR 'ozone injection' OR 'tropospheric ozone' OR 'ozone, tropospheric' OR 'low level ozone' OR 'level ozone, low' OR 'ozone, low level' OR 'ground level ozone' OR 'level ozone, ground' OR 'ozone, ground level'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) (28)</p> |
| Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe - LILACS e BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia) (via Biblioteca Virtual em Saúde) | <p>#1 MH:"Periodontite Crônica" OR MH:"Chronic Periodontitis" OR MH:"Periodontitis Crônica" OR (Periodontite Crônica) OR (Chronic Periodontitis) OR (Periodontitis Crônica) OR (Adult Periodontitis) OR (Periodontitis, Adult) OR (Periodontitis, Chronic) OR (Adult Periodontitides) OR (Chronic Periodontitides) OR (Periodontitides, Adult) OR (Periodontitides, Chronic) OR MH:C07.465.714.533.324\$</p> <p>#2 MH:"Periodontite Agressiva" OR MH:"Aggressive Periodontitis" OR MH:"Periodontitis Agresiva" OR (Periodontitis, Aggressive) OR (Juvenile Periodontitis) OR (Periodontitis, Aggressive, 1) OR (Periodontitis, Juvenile) OR (Periodontitis, Prepubertal) OR (Prepubertal Periodontitis) OR (Early-Onset Periodontitis) OR (Periodontitis, Circumpubertal) OR (Circumpubertal Periodontitis) OR Periodontosis OR Periodontoses OR C07.465.714.533.161\$</p> <p>#3 MH:"Doenças Periodontais" OR MH:"Periodontal Diseases" OR MH:"Enfermedades Periodontales" OR (Doenças Periodontais) OR (Periodontal Diseases) OR (Enfermedades Periodontales) OR (Doença Periodontal) OR Parodontose OR (Piorreia Alveolar) OR Parodontose OR (Disease, Periodontal) OR</p>                                                                |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 | <p>(Diseases, Periodontal) OR Parodontoses OR (Periodontal Disease) OR (Pyorrhea Alveolaris) OR Parodontosis OR Parodontosis OR (Piorrea Alveolar) OR Parodontosis OR MH:C07.465.714\$</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#4 MH:Ozônio OR MH:Ozone OR MH:Ozono OR Ozônio OR Ozone OR Ozono OR (Ground Level Ozone) OR (Low Level Ozone) OR (Tropospheric Ozone) OR (Level Ozone, Ground) OR (Level Ozone, Low) OR (Ozone, Ground Level) OR (Ozone, Low Level) OR (Ozone, Tropospheric) OR MH:D01.362.670.600\$ OR MH:SP4.011.097.090\$ OR MH:SP4.021.202.133.784.820\$ OR MH:SP4.041.432.533.010.030.030\$ OR MH:SP8.473.654.587.447.365.353\$</p> <p>#5 #3 AND #4</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Cinahl via EBSCO                                                                | <p>#1 MH Exact Subject Heading Chronic Periodontitis</p> <p>#2 MH Exact Subject Heading Aggressive Periodontitis</p> <p>#3 MH Exact Subject Heading Periodontal Diseases</p> <p>#4 Periodontitides OR Pericementitis OR Pericementitides OR (Periodontitis, Aggressive) OR (Juvenile Periodontitis) OR (Periodontitis, Aggressive, 1) OR (Periodontitis, Juvenile) OR (Periodontitis, Prepubertal) OR (Prepubertal Periodontitis) OR (Early-Onset Periodontitis) OR (Periodontitis, Circumpubertal) OR (Circumpubertal Periodontitis) OR Periodontosis OR Parodontoses OR (Chronic Periodontitides) OR (Periodontitides, Chronic) OR (Periodontitis, Chronic) OR (Adult Periodontitis) OR (Adult Periodontitides) OR (Periodontitides, Adult) OR (Periodontitis, Adult) OR (Disease, Periodontal) OR (Diseases, Periodontal) OR (Periodontal Disease) OR Parodontosis OR Parodontoses OR (Pyorrhea Alveolaris)</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 MH Exact Subject Heading Ozone</p> <p>#7 MH Exact Subject Heading Ozone Therapy"</p> <p>#8 ozone OR (Tropospheric Ozone) OR (Ozone, Tropospheric) OR (Low Level Ozone) OR (Level Ozone, Low) OR (Ozone, Low Level) OR (Ground Level Ozone) OR (Level Ozone, Ground) OR (Ozone, Ground Level)</p> <p>#9 #6 OR #7 OR #8</p> <p>#10 #5 AND #9 (8)</p> |
| ClinicalTrials.gov                                                              | <p>Condition: (Chronic Periodontitis) OR (Periodontal Diseases) OR (Aggressive Periodontitis)</p> <p>Intervention: Ozone OR (Ozone therapy)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform | <p>Condition: (Chronic Periodontitis) OR (Periodontal Diseases) OR (Aggressive Periodontitis)</p> <p>Intervention: Ozone OR (Ozone therapy) (0)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| OpenGrey                                                                        | Ozone therapy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |