

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/08/2025.

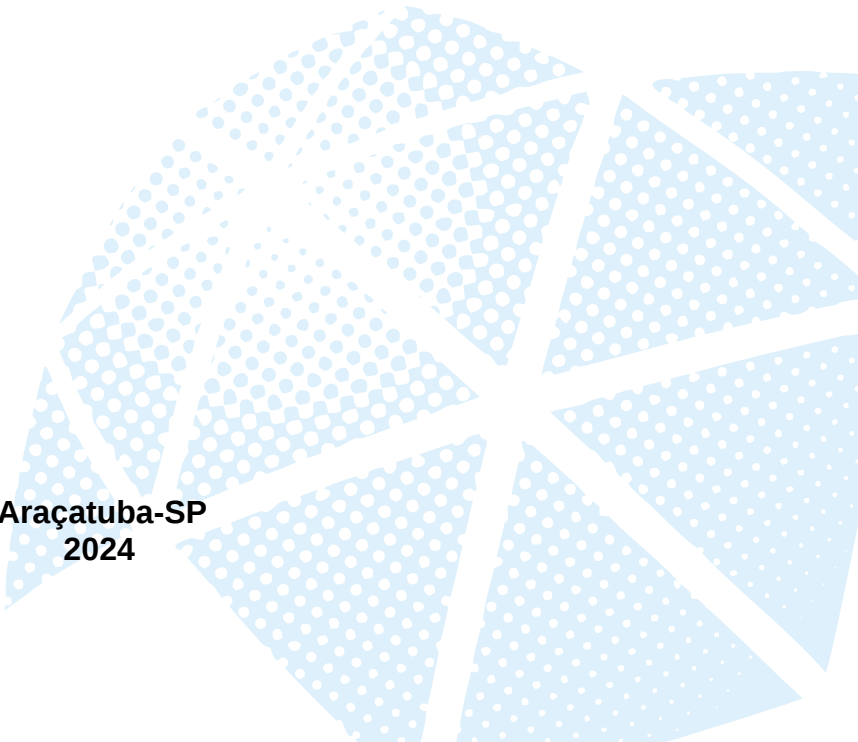


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Araçatuba

MONIQUE GONÇALVES DA COSTA

**Influência de duas formas de aplicação da ozonioterapia
nos parâmetros clínicos e bioquímicos salivares após
exodontias de terceiros molares: estudo clínico, duplo
cego e randomizado**

**Araçatuba-SP
2024**



MONIQUE GONÇALVES DA COSTA

**Influência de duas formas de aplicação da ozonioterapia
nos parâmetros clínicos e bioquímicos salivares após
exodontias de terceiros molares: estudo clínico, duplo
cego e randomizado**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista (Unesp), como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia (Área de concentração em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial).

Orientador: Prof. Associado Leonardo Perez Faverani

**Araçatuba-SP
2024**

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

C837i Costa, Monique Gonçalves da.
Influência de duas formas de aplicação da ozonioterapia nos parâmetros clínicos e bioquímicos após exodontias de terceiros molares: estudo clínico, duplo cego e randomizado / Monique Gonçalves da Costa. – Araçatuba, 2024
72 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba
Orientador: Prof. Leonardo Perez Faverani

1. Cirurgia bucal 2. Ozônio 3. Saliva 4. Dente serotino
I. T.

Black D7
CDD 617.6

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

DEDICATÓRIA

Início minha dedicatória relembrando uma frase que sempre carreguei durante a minha jornada: **A gratidão é a memória do coração**, dessa forma dedico este trabalho as pessoas que mudaram a minha vida.

A **Deus**, pelo dom da vida, por ter me guiado até aqui, pela força diante das provações, por sempre proteger e me mostrar os caminhos. Obrigada Senhor por sempre realizar os sonhos mais profundos do meu coração, minhas conquistas são todas vindas de ti, Pai, que os seus planos sempre prevaleçam em minha vida.

A minha amada mãe **Madalena Gonçalves**, por ser meu alicerce nessa caminhada, por incentivar e apoiar todos os meus sonhos, por se dedicar tanto durante a vida, especialmente nos meus anos de graduação e nesses dois anos de mestrado, sem o seu apoio nada disso seria possível. Obrigada por tanto amor e oportunidades, por ser minha luz nos dias em que tudo parecia perdido e por acreditar que a educação e o conhecimento mudam a vida das pessoas, graças a senhora ela está mudando a nossa. Amo muito você.

A toda minha família, em especial aos meus tios **Marinalva e Sérgio** e meus padrinhos **Maristela e Marcelo**, que são meus pais de coração, por toda ajuda durante os momentos mais difíceis da minha jornada e por acreditarem e abraçarem meus sonhos. Aos meus amados avós **Maria, Otelino, Aurora e José** (*in memoriam*).

Dedico também aos meus **amigos** que me proporcionaram tantos momentos de felicidade. A minha irmã de coração **Marcela**, por todo companheirismo, amizade e por ter me dado o maior presente: minha afilhada **Isis**. As minhas amigas **Sara e Gabriela** pelos anos de amizade e por permanecerem ao lado nessa jornada mesmo a 500 km de distância. Aos amigos que conquistei durante a trajetória em especial **ao Jesse e Martina**, obrigada por tornarem meu caminho nesses dois anos mais feliz e menos solitário, sorte a minha poder ter grandes amigos como vocês. As minhas queridas amigas que trouxe da graduação para a vida: **Marcella, Karen, Beatriz e Juliana**.

Aos **amigos (graduandos e pós-graduandos) do Faverani's Team**, pela parceria e dedicação com os trabalhos do grupo, em especial ao **Matheus Morcela, Gustavo Nilo, Fábio Tavares e Juliana Mazzini** por além da amizade, serem meus braços direitos, vocês foram fundamentais para o desenvolvimento desse trabalho, obrigada pela dedicação. Aos colegas de pós-graduação **Eduardo Dallazen e Mateus Pavelski** por serem tão solícitos e por toda ajuda durante o desenvolvimento das cirurgias do experimento.

AGRADECIMENTOS

À **Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP**, na pessoa do Diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba Prof. Tit. Alberto Carlos Botazzo Delbem e do Vice-diretor Prof. Tit. Luciano Tavares Angelo Cintra pela oportunidade da realização do curso de mestrado. Devo tudo o que conquistei, principalmente, a esta Universidade que me proporcionou os melhores ensinamentos, professores e estrutura que poderia ter.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, com o atual Coordenador **Prof. Wirley Gonçalves Assunção**.

Ao **Prof. Assoc. Leonardo Perez Faverani** pela atenção e apoio durante a orientação de iniciação científica e mestrado contribuindo para meu crescimento intelectual e pessoal. Professor, sou extremamente grata pelas oportunidades que o senhor me dá diariamente no grupo de pesquisa, por todo conhecimento que transmite e por ser sempre tão solícito e atencioso com as minhas demandas desde o início da nossa parceria em 2019. Obrigada por aflorar ainda mais em meu coração o amor pela carreira acadêmica e pela Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. O senhor é uma inspiração profissional e pessoal para mim, tenho muito orgulho em dizer que sou sua orientada.

Ao **Prof. Ass. Dr. Antonio Hernandes Chaves Neto**, que, nos anos de convivência, muito me ensinou, contribuindo para meu crescimento científico e pessoal. Professor, muito obrigada por toda paciência e dedicação durante o período que estive sob sua orientação na graduação, devo todas as

conquistas que alcancei na minha jornada aos seus ensinamentos. Seu incentivo foi a sementinha inicial para despertar meu amor pela carreira acadêmica, espero que um dia possa despertar em meus alunos a admiração que o senhor despertou em mim.

À **Prof. Dra. Rafaela Scariot** pelo aceite do convite em compor a banca examinadora deste momento tão especial, é uma honra ter sua contribuição para este trabalho e para minha formação. Tenho grande admiração pela sua trajetória na CTBMF. A senhora é uma grande inspiração para mim.

Aos professores da Faculdade de Odontologia de Araçatuba por todos os ensinamentos durante minha jornada da graduação e mestrado, em especial a **Prof. Ana Paula Farnezi Bassi**, pela qual tenho imensa gratidão pelos ensinamentos e que é uma grande inspiração como mulher e cirurgiã.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001**, pela concessão da bolsa de Mestrado durante todo o curso. Minha gratidão pelo apoio financeiro, permitindo

que fosse possível a realização do Mestrado.

Aos **pacientes voluntários**, pela confiança depositada a nós durante o desenvolvimento do presente trabalho, deixo minha imensa gratidão a vocês.

Aos **alunos de graduação**, pela oportunidade de poder contribuir na formação de cada um, seja com orientação nas clínicas ou em apresentações de trabalho, pela oportunidade de ter contato com a docência durante as orientações.

Aos alunos do Laboratório de Bioquímica da Saliva (**LaBiqS**) pela colaboração nas análises bioquímicas durante o desenvolvimento do presente trabalho, em especial a **Larissa** e **Renan** pelo suporte, atenção e cuidado.

Aos **funcionários da Biblioteca (em especial a Ana e Claudio)** e aos **funcionários da Sessão de Pós-graduação** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba- UNESP pela prontidão, disponibilidade e carinho nos atendimentos das demandas durante a pós-graduação.

Aos **docentes, discentes da graduação e pós-graduação** e aos colaboradores de Diagnóstico e Cirurgia e do Departamento de Ciências Básicas pelo suporte, para que a realização do presente trabalho fosse possível. Em especial aos funcionários **Renato Gomes, Marco Aurélio de Oliveira Ianner** e **Paulo Roberto Gratão** por todo suporte e por sempre serem solícitos com minhas demandas.

*“Para tudo há um tempo, para cada coisa há um propósito debaixo
dos céus (...).”*

Eclesiastes 3:1

COSTA, M. G. Influência de duas formas de aplicação da ozonioterapia nos parâmetros clínicos e bioquímicos salivares após exodontias de terceiros molares: estudo clínico, duplo cego e randomizado. 2024. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

RESUMO

Alguns métodos não medicamentosos têm sido utilizados de forma coadjuvante na tentativa de minimizar a lesão tecidual após a extração de terceiros molares, incluindo a ozonioterapia, contudo não há um consenso sobre o protocolo mais eficiente. O objetivo do presente trabalho foi comparar dois protocolos de administração da ozonioterapia com relação aos parâmetros clínicos (edema, abertura bucal máxima e dor) e bioquímicos salivares: proteína total (PT), fosfatase alcalina total (FAL), fosfatase ácida total (FAT), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), proteína carbonilada (PC), dano oxidativo aos lipídeos (TBARS), capacidade antioxidante total (CAT) e ácido úrico (AU). Para isso, 35 voluntários foram randomizados em três grupos: OZO-GÁS (administração de 0,1 ml de gás ozonizado via subperiosteal); OZO-ÓLEO (administração de 600 mEq de óleo ozonizado via tópica) e PLACEBO (sem administração de qualquer terapia), administrados no pós-operatório (PO) imediato e aos 2 dias. As extrações dos terceiros molares foram realizadas por um único cirurgião. Para os parâmetros clínicos, a Escala Visual Analógica (EVA) e o Número de Resgate Analgésico (NAR) foram avaliados após 24 horas (H), 48H e 7 dias de PO; edema e abertura bucal máxima durante o pré e PO de 2 e 7 dias. Nos mesmos períodos, amostras de saliva total não-estimuladas foram coletadas pelo método de expectoração para as análises bioquímicas por métodos espectrofotométricos. Os dados quantitativos foram submetidos aos testes estatísticos, considerando $p < 0,05$. A avaliação dos parâmetros clínicos evidenciou que o grupo OZO-ÓLEO apresentou resultados mais efetivos na modulação da sintomatologia algica PO em comparação a PLACEBO ($P < 0,05$; Teste Holm-Sidak) corroborando com a avaliação bioquímica salivar na qual OZO-ÓLEO apresentou melhores resultados para a modulação de mediadores do estresse oxidativo (em comparação aos demais grupos ($P < 0,05$; Teste Holm-Sidak). Conclui-

se que o óleo ozonizado pode ser administrado como terapia adjuvante no controle da sintomatologia pós-operatória da exodontia de terceiros molares.

Palavras-chave: Cirurgia Bucal. Ozônio. Saliva. Dente Serotino.

COSTA, M.G. Influence of two forms of ozone therapy application on clinical and biochemical salivary parameters after third molar extractions: clinical, double-blind, randomized study. 2024. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2024.

ABSTRACT

Some non-drug methods have been used as an adjunct in an attempt to minimize tissue damage after the extraction of third molars, including ozone therapy, however there is no consensus on the most efficient protocol. The objective of the present work was to compare two ozone therapy administration protocols in relation to clinical parameters (edema, maximum mouth opening and pain) and salivary biochemical parameters: total protein (TP), total alkaline phosphatase (FAL), total acid phosphatase (FAT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), protein carbonyl (PC), oxidative damage to lipids (TBARS), total antioxidant capacity (CAT) and uric acid (AU). For this, 35 volunteers were randomized into three groups: OZO-GÁS (administration of 0.1 ml of ozonized gas subperiosteally); OZO-ÓLEO (administration of 600 mEq of ozonized oil topically) and PLACEBO (without administration of any therapy), administered in the immediate postoperative period (PO) and at 2 days. Third molar extractions were performed by a single surgeon. For clinical parameters, the Visual Analogue Scale (VAS) and Analgesic Rescue Number (NAR) were evaluated after 24 hours (H), 48H and 7 days PO; edema and maximum mouth opening during the pre and PO of 2 and 7 days. In the same periods, unstimulated total saliva samples were collected by the expectoration method for biochemical analyzes using spectrophotometric methods. Quantitative data were subjected to statistical tests, considering $p < 0.05$. The evaluation of clinical parameters showed that the OZO-ÓLEO group presented more effective results in modulating PO pain symptoms compared to PLACEBO ($P < 0.05$; Holm-Sidak Test), corroborating with the save biochemical evaluation in which OZO-ÓLEO presented better results for the modulation of oxidative stress mediators (compared to the other groups ($P < 0.05$; Holm-Sidak test). It is concluded that ozonized oil can be administered as an adjuvant therapy in controlling postoperative symptoms of third molar extraction

Keywords: Surgery Oral. Ozone. Saliva. Molar Third.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do desenho experimental do estudo	25
Figura 2 - Imagens representativas do protocolo cirúrgico. (A) Antissepsia extrabucal com clorexidina a 0,5%. (B) Anestesia local. (C) Incisão mucoperiosteal. (D) Descolamento do retalho mucoperiosteal. (E) Osteotomia, odontosseção e luxação com extrator reto. (F) Cuidados pós-exodônticos com o alvéolo	27
Figura 3 - Representação das terapias avaliadas no presente estudo. (A) Equipamento gerador de ozônio utilizado nas aplicações do grupo OZO-GÁS. (B) Óleo ozonizado utilizado nas aplicações do grupo OZO-ÓLEO	29
Figura 4 - Imagem representativa da ficha para a obtenção dos dados de parâmetros clínicos: dor, edema, abertura bucal máxima e NAR	30
Figura 5 - Separação do sobrenadante em alíquotas com auxílio de pipeta	31
Figura 6 - Plaqueamento das amostras para análises bioquímicas salivares. (A) PC (B) PT	33
Figura 7 - Gráfico representativo da mensuração do parâmetro clínico dor através da escala EVA. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental	35
Figura 8 - Gráfico representativo do NAR. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos (A) PO imediato e (B) 7º dia PO (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental	36
Figura 9 - Gráfico representativo da mensuração do edema. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental	37
Figura 10 - Gráfico representativo da mensuração de abertura bucal máxima. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo	38

- Figura 11 - Concentração de proteína total. Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO 39
- Figura 12 - Atividade da FAT. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 40
- Figura 13 - Atividade da FAL. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 42
- Figura 14 - Atividade da AST. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 43
- Figura 15 - Atividade da ALT. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 44
- Figura 16 – Concentração de PC. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 46
- Figura 17 – Concentração de TBARS. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental. (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 47
- Figura 18 – CAT. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo 48
- Figura 19 – Concentração de AU. Os grupos demonstrados são PLACEBO, OZO-ÓLEO E OZO-GÁS nos períodos pré e PO (*) representa a diferença estatística na comparação grupos x tempo, enquanto (#) indica diferença entre grupos dentro do mesmo período experimental 49

LISTA DE SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
ALT	Alanina aminotransferase
ANOVA	Análise de variância
AST	Aspartato aminotransferase
ATM	Articulação temporomandibular
AU	Ácido úrico
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAT	Capacidade antioxidante total
CFM	Conselho Federal de Medicina
cm	Centímetros
CNS	Conselho Nacional de Saúde
EVA	Escala analógica visual
ERRO	Espécies reativas de oxigênio
FA	Fosfatase ácida total
FAL	Fosfatase alcalina total
FRAP	Poder antioxidante de redução férrica
G	Grama
H	Hora
L	Litro
LaBiqs	Laboratório de bioquímica da saliva
m	Metros
mEq	Miliequivalente
mg	Miligramas
min	Minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetros
NaCl	Cloreto de sódio
NAR	Número de resgate analgésico
nm	Nanômetros
Nº	Número
O ₃	Ozônio

°C	Graus celsius
PC	Proteína carbonilada
pH	Potencial hidrogeniônico
PO	Pós-operatório
PT	Proteína total
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
rpm	Rotações por minuto
TBARS	Dano oxidativo aos lipídeos
U	Unidade de atividade enzimática
UNESP	Universidade Estadual Paulista
V.O.	Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 PROPOSIÇÃO	22
3 MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1 Delineamento da Pesquisa	23
3.2 Seleção da Amostra	23
3.3 Critérios de Inclusão E Exclusão	23
3.4 Grupos Teste	24
3.4.1 Randomização dos Grupos e Cegamento	25
3.5 Procedimento Cirúrgico	25
3.6 Cuidados Pós-Operatórios	27
3.7 Ozonioterapia	28
3.8 Parâmetros Clínicos Pós-Operatórios	29
3.9 Coleta e Processamento da Saliva	30
3.10 Análises Bioquímicas da Saliva	31
3.10.1 Determinação da Concentração da PT	31
3.10.2 Determinação da Atividade das Fosfatases (FAT e FAL)	31
3.10.3 Determinação da Atividade de AST e ALT	32
3.10.4 Determinação do dano oxidativo plasmático	32
3.10.5 Determinação da defesa antioxidante não enzimática	33
3.11 Análise Estatística	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Parâmetros Clínicos e Avaliações Pós-Cirúrgicas	34
4.2 Parâmetros Bioquímicos	38
4.2.1 Efeitos da ozonioterapia na concentração de PT salivar após exodontia	38
4.2.2 Efeitos da ozonioterapia nas atividades das fosfatases salivares após exodontia	39
4.2.3 Efeito da ozonioterapia nas atividades das transaminases salivares após exodontia	42
4.2.4 Efeitos da ozonioterapia nos marcadores de dano oxidativo salivares após exodontia	45
4.2.5 Efeitos da ozonioterapia na defesa antioxidante não-enzimática salivar após exodontia	47
5 DISCUSSÃO	49
6 CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	57
ANEXOS	66

1 INTRODUÇÃO

A remoção cirúrgica de terceiros molares impactados é um dos procedimentos mais realizados por cirurgiões bucomaxilofaciais na prática clínica. As indicações para esta cirurgia incluem cárie extensa, pericoronarite, presença de lesões císticas associadas e problemas periodontais [1-3]. O ato cirúrgico envolve trauma nos tecidos moles e ósseos e pode resultar em dor considerável, edema e trismo no pós-operatório [4,5].

Essas sequelas podem causar grande angústia e comprometer a qualidade de vida do paciente por um curto período de tempo [6-8]. A literatura tem evidenciado que o impacto da cirurgia de terceiros molares na qualidade de vida demonstrou-se ser três vezes maior em pacientes que apresentaram sintomatologia dolorosa, edema e trismo, isoladamente ou em combinação, em comparação com aqueles que foram assintomáticos no período pós-operatório [3,9]. Tal evidência enfatiza a necessidade do desenvolvimento de novos estudos sobre protocolos que auxiliem no controle da dor, edema e trismo em pacientes submetidos à cirurgia de terceiros molares [10,11].

A prescrição de corticosteroides locais ou sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) é frequentemente recomendada [12,13]. Entretanto, a maioria deles pode manifestar efeitos colaterais como tendência a sangramento sistêmico, além de irritação do trato gastrointestinal e reações alérgicas [9]. Esse fato justifica os esforços para encontrar um novo método de controle da sintomatologia pós-operatória que não induza efeitos colaterais. Alguns métodos não medicamentosos têm sido utilizados de forma coadjuvante na tentativa de minimizar a lesão tecidual após a extração de terceiros molares, incluindo a crioterapia, aplicação de laser de baixa potência e ozonioterapia [9,10,14].

Na Odontologia, a ozonioterapia, a cada dia mais vem ganhando espaço como terapia adjuvante na prática odontológica cotidiana. O ozônio (O_3) é um composto altamente reativo constituído por três átomos de oxigênio que atua como oxidante [15,16]. Está presente no nível do solo como um poluente do ar e da poluição urbana, bem como na estratosfera como uma camada protetora dos raios ultravioleta, apresentando papel importante na continuação do equilíbrio biológico da terra [15,17].

Esse composto foi identificado pela primeira vez em 1839 por Christian Friedrich e desde então tem sido experimentado em vários aspectos da Medicina e da

Odontologia a mais de 100 anos. Em 1856 foi utilizado pela primeira vez para a desinfecção de salas cirúrgicas, e em 1870 para a purificação do sangue. Na década de 1930, Edward Fisch utilizou a ozonioterapia para desinfetar e curar feridas provenientes de cirurgias dentárias com grande sucesso [15,18,19].

No que diz respeito às suas ações biológicas, o O_3 apresenta efeito antimicrobiano, imunoestimulante, anti-hipóxico e biossintético. O efeito antimicrobiano é resultado de sua ação seletiva nas células microbianas, danificando sua membrana citoplasmática devido à ozonólise de ligações duplas e induzida por modificação do conteúdo intracelular por causa de efeitos oxidantes. [20] O efeito anti-hipóxico é dado pela melhora no transporte de oxigênio no sangue, que resulta em alteração do metabolismo e melhora do metabolismo de tecidos inflamados, aumentando sua oxigenação e reduzindo processos inflamatórios totais [20]. A ação imunoestimulante é dada pela influência no sistema imunológico celular e humoral. Em baixas concentrações, o O_3 estimula a proliferação de células imunocompetentes e a síntese de imunoglobulinas, ele também ativa a função de macrófagos, aumenta a sensibilidade dos microrganismos a fagocitose e causa a síntese de substâncias biologicamente ativas como interleucinas, leucotrienos e prostaglandinas, que são benéficas na redução da inflamação e cicatrização de feridas. Em altas concentrações, esse composto causa efeito imunodepressivo [20].

Por fim, o efeito biossintético é dado pela ativação de mecanismos que promovem síntese proteica aumenta quantidade de ribossomos e mitocôndrias nas células. Essas mudanças em o nível celular explica a elevação da atividade funcional e potencial de regeneração de tecidos e órgãos [20]. Nesse contexto, estudos demonstraram que ozonioterapia tem sido utilizada como tratamento adjuvante em feridas na pele, especialmente em pacientes diabéticos, uma vez que possui capacidade de promover inflamação no corpo [21,22]. Isso produz respostas inflamatórias, secreção de imunomoduladores e resolução da condição por redução no dano oxidativo (o O_3 induz alta expressão de citocinas e interferons importantes para a cicatrização de feridas). Portanto, o O_3 é usado como agente terapêutico clínico para muitas doenças agudas ou crônicas, doenças inflamatórias, queimaduras, úlceras diabéticas. Apesar de seus benefícios, poucos estudos têm focado na compreensão de seu mecanismo de ação [19,21,22].

A administração da terapia é variável com base nos objetivos do tratamento e no local da terapia [26]. O O₃ pode ser administrado por vários meios, como: gás, água e óleo [15,19,23]. A utilização intravenosa não é recomendada por apresentar grandes riscos de desenvolvimento de embolia aérea, quando sua utilização se faz necessária elabora-se uma solução salina com O₂-O₃ dissolvido para evitar intercorrência. Na forma gasosa, ele é gerado por máquinas através de um sistema aberto ou um sistema de sucção selado, como existem efeitos adversos associados ao mecanismo aberto, opta-se pela utilização do sistema de sucção selado. Nessa forma ele é administrado via insuflação, podendo ser retal (via comum de administração) ou em cavidade nasal, tubária, oral, vaginal, vesical, pleural e peritoneal [15,23]. A água ozonizada é usada como enxaguatório bucal ou como solução para ingestão oral com a finalidade antibacteriana, antiviral e antifúngica para vários distúrbios, como a halitose ou doença gengival. Além disso ela é altamente eficaz para tratamento tópico e para muitas alterações relacionadas à pele, sendo uma alternativa mais segura ao O₃ gasoso [15,19] O óleo ozonizado pode ser conveniente e proporcionar maior permeação [15]. Quando em combinação com tratamento de água ozonizada na clínica, ele melhora significativamente o resultado do tratamento de O₃ no manejo de bactérias, vírus e infecções fúngicas da pele [20]. Outras modalidades de terapias incluem injeção direta via intramuscular, intradiscal e paravertebral de administração [23].

Na última década, a utilização do O₃ tornou-se popular no campo da odontologia, principalmente devido a sua ação bactericida, virucida, fungicida e efeitos de promoção de cura. Foi relatado como uma opção de tratamento bem-sucedida para diferentes aplicações, como manejo de lesões cariosas precoces, ulcerações, extrações, osteonecrose, lesões herpéticas, esterilização de cáries, canais radiculares e bolsas periodontais, clareamento dentário, limpeza de dentaduras e distúrbios da articulação temporomandibular (ATM) [3,24-26]. Na cirurgia odontológica, o O₃ pode ser útil para promover a hemostasia, aumentar o suprimento local de oxigênio e inibir o crescimento bacteriano [1,3]. Um estudo de Kazancioglu et al. [3] evidenciou que a utilização da ozonioterapia por meio da aplicação de água ozonizada diariamente foi eficaz para acelerar a cicatrização epitelial da cavidade oral, principalmente nos dois primeiros dias de pós-operatório. De fato, vários regimes terapêuticos dessa modalidade de tratamento têm sido testados com sucesso *in vitro* e *in vivo*. Investigações clínicas adicionais são necessárias para determinar a eficiência dos

tipos de terapia e das diferentes vias de administração da ozonioterapia, que atualmente na medicina é considerada apenas um aliado terapêutico experimental, porém que em áreas como a odontologia é uma terapia em ascensão [11,27].

O reparo da ferida cirúrgica é complexo e envolve uma coordenada cascata de eventos que incluem fases inflamatória, proliferativa e de remodelação. Fatores de crescimento, enzimas, citocinas e quimiocinas acumuladas no espaço cirúrgico, durante a fase inflamatória da ferida cirúrgica, regulam o movimento celular e o infiltrado necessário para o reparo tecidual [28,29]. Como consequência desta injúria tecidual de ordem mecânica, as várias famílias de enzimas produzidas pelas células do estroma, epitélio e inflamatórias envolvidas na cicatrização das feridas cirúrgicas, estão sujeitas a serem liberadas na saliva. Apesar deste fato, são escassas as investigações relacionadas ao perfil de mudanças nos parâmetros salivares durante o processo de reparo de feridas pós-exodontia. Neste contexto, a saliva surge como uma ferramenta de auxílio na prevenção e diagnóstico, que se destaca pela facilidade de coleta, baixo custo-benefício e a pronta disponibilidade, cujo uso pode ser muito útil também no acompanhamento pós-operatório e na implementação de terapias adjuntas após as cirurgias orais [30-32].

A literatura evidencia que a PT salivar tem sido proposta como importante biomarcador de estresse em termos de desregulação autonômica, uma vez que aumenta em resposta ao estresse físico e psicológico por meio de interações com o sistema nervoso autônomo [33,34] e pode também ser afetada pela inflamação aguda após extração dentária [35]. A FAT, FAL, AST e ALT, são enzimas encontradas na saliva e que se destacam por sua importância no diagnóstico e monitoramento de doenças bucais e sistêmicas uma vez que atuam são biomarcadores de dano celular e inflamação na saliva. O aumento da atividade dessas enzimas na saliva também tem sido associado como consequência do processo destrutivo do osso alveolar e a degradação dos tecidos no estágio avançado da doença periodontal [36,37].

A saliva constitui uma defesa de primeira linha contra o estresse oxidativo e tem efeitos protetores contra microrganismos, toxinas e oxidantes. O AU é um dos antioxidantes não enzimáticos mais importantes e contribui com aproximadamente 70% da CAT salivar [28,32]. O AU salivar e a CAT podem ser usados como biomarcador para avaliar a saúde do periodonto [28]. Nesse contexto, TBARS têm sido utilizado como biomarcador para mensuração do dano oxidativo [27,37]. Embora

estudos anteriores tenham relatado que a extração dentária pode desencadear um aumento do estresse oxidativo no plasma [28,38,39].

Ao contrário de outras disfunções bucais e condições patológicas, nas quais o monitoramento de biomarcadores salivares é central para análise de sintomas, qualidade de vida e sucesso do tratamento dos pacientes, as alterações neste fluido após a remoção cirúrgica de terceiros molares inferiores impactados ainda não são investigadas.

No que diz respeito a relevância desse tipo de investigação, apesar do uso clínico difundido na classe odontológica, sem qualquer restrição pelo Conselho Federal de Odontologia, não há consenso para as suas aplicações nos procedimentos odontológicos, o que suscita a necessidade de pesquisas clínicas. Isso é tão importante, que o Conselho Federal de Medicina em 2018 publicou uma nota técnica para a comunidade médica proibindo a utilização clínica antes de comprovações por meio de pesquisas científicas (Resolução CFM no 2.181/2018).

Portanto, abrangendo o contexto da Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, esta proposta possui importante justificativa de caráter investigativo por possuir a possibilidade de agregar conhecimento para a clínica de estratégias terapêuticas adjuvantes para o controle da sintomatologia pós-exodontias de terceiros molares, que não induzam efeitos colaterais locais e sistêmicos.

2 PROPOSIÇÃO

O presente trabalho teve como objetivo geral comparar a eficiência de dois protocolos de administração da ozonioterapia, insuflação subperiosteal e óleo ozonizado no controle da sintomatologia após a remoção de terceiros molares.

Os objetivos específicos deste estudo foram:

1-) Comparar clinicamente a eficácia dos protocolos no controle da sintomatologia pós-operatória (dor, edema e abertura bucal máxima), os quais foram definidos como ***desfechos primários***;

2-) Analisar a concentração dos biomarcadores salivares indicadores de injúria tecidual (PT, FA, FAL, AST e ALT) e estresse oxidativo (PC, TBARS, TAC e AU) presentes na saliva dos pacientes de cada grupo experimental em cada tempo de análise, os quais foram definidos como ***desfechos secundários***.

A hipótese nula desta pesquisa foi que os grupos testes (insuflação subperiosteal e óleo ozonizado) não apresentariam diferenças em relação ao grupo controle (placebo), para os parâmetros clínicos e bioquímicos salivares analisados.

6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se inferir que o uso da ozonioterapia local, na dispersão por óleo pode ser administrada como terapia adjuvante no controle da sintomatologia pós-operatória da exodontia de terceiros molares, atuando de maneira efetiva no controle da sintomatologia álgica e auxiliando na modulação dos parâmetros bioquímicos salivares.

REFERÊNCIAS

1. Glória JCR, Oliveira DW, Silva LDA, Falci SGM, Santos CRR (2020) Influence of ozonized water on pain, oedema, and trismus during impacted third molar surgery: a randomized, triple blind clinical trial. *BMC Oral Health* 20:41. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1029-5>
2. Chaudhry K, Rustagi N, Bali R, Khatana S, Kumar S, Kaur A, Kumar P (2021) Efficacy of adjuvant ozone therapy in reducing postsurgical complications following impacted mandibular third-molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 152:842-854.e1. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.05.006>
3. Kazancioglu HO, Kurklu E, Ezirganli S (2014) Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43:644-648. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.11.006>
4. Tirupathi S, Rajasekhar S, Maloth SS, Arya A, Tummalakomma P, Lanke RB (2021) Pre-emptive analgesic efficacy of injected ketorolac in comparison to other agents for third molar surgical removal: a systematic review. *J Dent Anesth Pain Med* 21:1-14. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.1.1>
5. Martins-de-Barros AV, Barros AM, Siqueira AK, Lucena EE, Souza PH, Araújo FA (2021) Is Dexamethasone superior to Ketorolac in reducing pain, swelling and trismus following mandibular third molar removal? A split mouth triple-blind randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 26:e141-e150. <https://doi.org/10.4317/medoral.24088>
6. Sayed N, Bakathir A, Pasha M, Al-Sudairy S (2019) Complications of third molar extraction: a retrospective study from a tertiary healthcare centre in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J* 19:e230-e235. <https://doi.org/10.18295/squmj.2019.19.03.009>
7. Singh K, Kumar S, Singh S, Mishra V, Sharma PK, Singh D (2018) Impacted mandibular third molar: comparison of coronectomy with odontectomy. *Indian J Dent Res* 29:605-610. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_549_16
8. Chugh A, Singh S, Mittal Y, Chugh V (2018) Submucosal injection of dexamethasone and methylprednisolone for the control of postoperative sequelae after

third molar surgery: randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 47:228-233. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.07.009>

9. Slade GD, Foy SP, Shugars DA, Phillips C, White RP Jr (2004) The impact of third molar symptoms, pain, and swelling on oral health-related quality of life. *J Oral Maxillofac Surg* 62(9):1118-1124. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.11.014>

10. Forouzanfar T, Sabelis A, Ausems S, Baart JA, van der Waal I (2008) Effect of ice compression on pain after mandibular third molar surgery: a single-blind, randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:824-830. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.05.011>

11. Baysan A, Lynch E (2006) The use of ozone in dentistry and medicine. Part 2. Ozone and root caries. *Prim Dent Care* 13:37-41. <https://doi.org/10.1308/135576106775193897>

12. Markovic A, Todorovic LJ (2007) Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36:226-229. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.10.006>

13. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO (2005) Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med* 1:11. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-1-11>

14. Firoozi P, Moreira Falci SG, Kim SG, Assael LA (2022) Nonpharmacological complementary interventions for the management of pain after third molar surgery: an umbrella review of current meta-analyses. *Pain Res Manag* 2022:1816748. <https://doi.org/10.1155/2022/1816748>

15. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, Gandhi J, Joshi G, Smith NL, Khan SA (2019). Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res* 9:163-167. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.266997>

16. Azarpazhooh A, Limeback H (2008) The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent* 36:104-116. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.11.008>

17. Pearson AC, Bhalla DK (1997) Effects of ozone on macrophage adhesion in vitro and epithelial and inflammatory responses in vivo: the role of cytokines. *J Toxicol Environ Health* 50:143-157. <https://doi.org/10.1080/009841097160546>
18. Altaş B, Koçak HE, Altınay S, Yücebaş K, Taşkın Ü, Oktay MF (2018) Is ozone (O₃) treatment effective in atrophic rhinitis? Experimental animal study. *Otolaryngol Pol* 72:37-44. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.1265>
19. Wang X (2018) Emerging roles of ozone in skin diseases. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 43:114-123. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.002024>.
20. Srikanth A, Sathish M, Sri Harsha AV (2013) Application of ozone in the treatment of periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci* 5:S89-S94. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.113304>
21. Soares CD, Morais TML, Araújo RMFG, Meyer PF, Oliveira EAF, Silva RMV, Carreiro EM, Carreiro EP, Belloc VG, Mariz BALA, Jorge-Junior J (2019) Effects of subcutaneous injection of ozone during wound healing in rats. *Growth Factors* 37:95-103. <https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1643339>
22. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y (2014) Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev* 2014:273475. <https://doi.org/10.1155/2014/273475>
23. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA (2017) Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res* 7:212-219. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>
24. Akdeniz SS, Beyler E, Korkmaz Y, Yurtcu E, Ates U, Araz K, Sahin FI, Torun OY (2018) The effects of ozone application on genotoxic damage and wound healing in bisphosphonate-applied human gingival fibroblast cells. *Clin Oral Investig* 22:867-873. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2163-6>
25. Lynch E (2008) Evidence-based efficacy of ozone for root canal irrigation. *J Esthet Restor Dent* 20:287-293. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8240.2008.00195.x>

26. Materni A, Pasquale C, Longo E, Frosecchi M, Benedicenti S, Bozzo M, Amaroli A (2023) Prevention of dry socket with ozone oil-based gel after inferior third molar extraction: a double-blind split-mouth randomized placebo-controlled clinical trial. *Gels* 9:289. <https://doi.org/10.3390/gels9040289>
27. Sahin H, Simsek T, Turkon H, Kalkan Y, Ozkul F, Ozkan MT, Erbas M, Altinisik U, Demiraran Y (2016) The acute effects of preoperative ozone therapy on surgical wound healing. *Acta Cir Bras* 31:472-478. <https://doi.org/10.1590/S0102-8650201600700000007>
28. Dias LB, Tonzar TT, Santos DR, Souza RO, Ribas TB, Silva LF, Reis ENR, Ponzoni D, Dornelles RCM, Nakamune ACMS, Chaves-Neto AH (2020) Salivary biomarkers of cellular damage and oxidative stress following of lower third molar surgical removal. *Arch Health Invest* 9:11-17. <https://doi.org/10.21270/archi.v9i1.4865>
29. Ozmeric N, Mollaoglu N, Elgun S, Devrim E (2010) Impact of chlorhexidine mouth rinse use on postextraction infection via nitric oxide pathway. *Inflamm Res* 59:437-441. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0115-6>
30. Castagnola M, Scarano E, Passali GC, Messana I, Cabras T, Iavarone F, Di Cintio G, Fiorita A, Corso E, Paludetti G (2017) Salivary biomarkers and proteomics: future diagnostic and clinical utilities. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 37:94-101. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-1598>
31. Eftekhari A, Hasanzadeh M, Sharifi S, Dizaj SM, Khalilov R, Ahmadian E (2019) Bioassay of saliva proteins: The best alternative for conventional methods in non-invasive diagnosis of cancer. *Int J Biol Macromol* 124:1246-1255. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.277>
32. Nagler RM, Hershkovich O, Lischinsky S, Diamond E, Reznick AZ (2002) Saliva analysis in the clinical setting: revisiting an underused diagnostic tool. *J Investig Med* 50:214-225. <https://doi.org/10.2310/6650.2002.33436>
33. Nater UM, Rohleder N (2009) Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34:486-496. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.01.014>

34. Robles TF, Sharma R, Park KS, Harrell L, Yamaguchi M, Shetty V (2012) Utility of a salivary biosensor for objective assessment of surgery-related stress. *J Oral Maxillofac Surg* 70:2256-2263. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.03.005>
35. Gutiérrez-Corrales A, Campano-Cuevas E, Castillo-Dalí G, Serrera-Figallo MÁ, Torres-Lagares D, Gutiérrez-Pérez JL (2017) Relationship between salivary biomarkers and postoperative swelling after the extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46:243-249. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.005>
36. Dabra S, China K, Kaushik A (2012) Salivary enzymes as diagnostic markers for detection of gingival/periodontal disease and their correlation with the severity of the disease. *J Indian Soc Periodontol* 16:358-364. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.100911>
37. Dabra S, Singh P (2012) Evaluating the levels of salivary alkaline and acid phosphatase activities as biochemical markers for periodontal disease: a case series. *Dent Res J* 9:41-45. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.92942>
38. Wang Y, Andrukhov O, Rausch-Fan X (2017) Oxidative stress and antioxidant system in periodontitis. *Front Physiol* 8:910. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
39. Cutando A, Arana C, Gómez-Moreno G, Escames G, López A, Ferrera MJ, Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D (2007) Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress. *J Periodontol* 78:576-583. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060244>
40. Sivalingam VP, Panneerselvam E, Raja KV, Gopi G (2017) Does topical ozone therapy improve patient comfort after surgical removal of impacted mandibular third molar? A randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 75:51.e1-51.e9. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.09.014>
41. Antunes AA, Avelar RL, Martins Neto EC, Frota R, Dias E (2011) Effect of two routes of administration of dexamethasone on pain, edema, and trismus in impacted lower third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg* 15:217-223. <https://doi.org/10.1007/s10006-011-0290-9>
42. Jerjes W, Jerjes WK, Swinson B, Kumar S, Leeson R, Wood PJ, Kattan M, Hopper C (2005) Midazolam in the reduction of surgical stress: a randomized clinical trial. *Oral*

Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 100:564-570.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.02.087>

43. Moares MB, Barbier WS, Raldi FV, Nascimento RD, Santos LM, Loureiro Sato FR (2019) Comparison of three anxiety management protocols for extraction of third molars with the use of midazolam, diazepam, and nitrous oxide: a randomized clinical trial. J Oral Maxillofac Surg 77:2258.e1-2258.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.06.001>

44. Steed MB (2014) The indications for third-molar extractions. J Am Dent Assoc 145:570-573. <https://doi.org/10.14219/jada.2014.18>

45. Pell GJ, Gregory GT (1933) Impacted mandibular third molars: classification and modified techniques for removal. Dent Digest 39:330-338.

46. Le SH, Tonami K, Umemori S, Nguyen LT, Ngo LT, Matak S (2018) The potential of heart rate variability for exploring dental anxiety in mandibular third molar surgery. Int J Oral Maxillofac Surg 47:809-815. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.01.019>

47. Erdemci F, Gunaydin Y, Sencimen M, Bassorgun I, Ozler M, Oter S, Gulses A, Gunal A, Sezgin S, Bayar GR, Dogan N, Gider IK (2014) Histomorphometric evaluation of the effect of systemic and topical ozone on alveolar bone healing following tooth extraction in rats. Int J Oral Maxillofac Surg 43:777-783.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2013.12.007>

48. Bezerra TP, Studart-Soares EC, Scaparo HC, Pita-Neto IC, Batista SH, Fonteles CS (2011) Prophylaxis versus placebo treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a split-mouth, double-blind, controlled, clinical trial with amoxicillin (500 mg). J Oral Maxillofac Surg 69:e333-e339.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.055>

49. Barbalho JC, Vasconcellos RJ, Morais HH, Santos LA, Almeida RA, Rêbello HL, Lucena EE, Araújo SQ (2017) Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial. Int J Oral Maxillofac Surg 46:236-242.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.10.011>

50. Amin MM, Laskin DM (1983) Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 55:448-451. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(83\)90227-x](https://doi.org/10.1016/0030-4220(83)90227-x)
51. Rakprasitkul S, Pairuchvej V (1997). Mandibular third molar surgery with primary closure and tube drain. *Int J Oral Maxillofac Surg* 26:187-190. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(97\)80817-x](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(97)80817-x)
52. Graziani F, D'Aiuto F, Arduino PG, Tonelli M, Gabriele M (2006) Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 35:241-246. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2005.07.010>
53. Piersanti L, Dilorenzo M, Monaco G, Marchetti C (2014) Piezosurgery or conventional rotatory instruments for inferior third molar extractions? *J Oral Maxillofac Surg* 72:1647-1652. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.032>
54. Reis GES, Calixto RD, Petinati MFP, Souza JF, Kuchler EC, Costa DJ, Bonotto D, Rebollato NLB, Scariot R. (2021) Effect of different factors on patient perception of surgical discomfort in third molar surgery. *Braz Oral Res* 35:e007. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0007>
55. Hartree EF (1972) Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. *Anal Biochem* 48:422-427. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90094-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(72)90094-2)
56. Granjeiro JM, Taga EM, Aoyama H (1997) Purification and characterization of a low-molecular-weight bovine kidney acid phosphatase. *An Acad Bras Cienc* 69:451-460.
57. Chaves Neto AHC, Sasaki KT, Nakmune ACDMS (2011) Protein phosphatase activities in the serum and saliva of healthy children. *RPG* 18:90-95.
58. Heny RJ, Chiamori N, Golub OJ, Berkman S (1960) Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. *Am J Clin Pathol* 34:381-98. doi: 10.1093/ajcp/34.4_ts.381. PMID: 13713438

59. Mesquita CS, Oliveira R, Bento F, Geraldo D, Rodrigues JV, Marcos JC (2014) Simplified 2,4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of carbonyls in oxidized proteins. *Anal Biochem* 458:69-71. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.04.034>
60. Buege JA, Aust SD (1978) Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 52:302-310. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(78)52032-6)
61. Benzie IF, Strain JJ (1996) The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 239:70-76. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>
62. Trivedi RC, Rebar L, Berta E, Stong L. New enzymatic method for serum uric acid at 500 nm. *Clin Chem*. 1978 Nov;24(11):1908-11.
63. Stübinger S, Sader R, Filippi A (2006) The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence Int* 37:353-359.
64. Guinesi AS, Andolfatto C, Bonetti Filho I, Cardoso AA, Passaretti Filho J, Farac RV (2011) Ozonized oils: a qualitative and quantitative analysis. *Braz Dent J* 22:37-40. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402011000100006>
65. Ruvo AT, Shugars DA, White RP Jr, Phillips C (2005) The impact of delayed clinical healing after third molar surgery on health-related quality-of-life outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 63(7):929-35. doi: 10.1016/j.joms.2005.03.007
66. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Panas M, Woron J (2007) Single-dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36(5):417-22. doi: 10.1016/j.ijom.2006.12.003
67. Dallazen E, Baccaro GC, Santos AMS, Queiroz ME, Santiago JF Jr, Hochuli-Vieira E, Faverani L (2023) Comparison of manual (2D) and digital (3D) methods in the assessment of simulated facial edema. *J Oral Maxillofac Surg* 81:1146-1154. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.05.009>
68. Correia dos santos R, Pinho RCM, Cimões R (2016) Salivar markers for chronic periodontitis in diabetic type 2. *Odont* 24(48): 61-68. <https://doi.org/10.15603/2176-1000/odonto.v24 n48p61-68>

69. Mehra P, Reebye U, Nadershah M, Cottrell D (2013) Efficacy of anti-inflammatory drugs in third molar surgery: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42(7):835-42. doi: 10.1016/j.ijom.2013.02.017
70. Patel RM, Varma S, Suragimath G, Zope S (2016) Estimation and Comparison of Salivary Calcium, Phosphorous, Alkaline Phosphatase and pH Levels in Periodontal Health and Disease: A Cross-sectional Biochemical Study. *J Clin Diagn Res* 10(7):ZC58-61. doi: 10.7860/JCDR/2016/20973.8182
71. Rajasuo A, Meurman JH, Murtomaa H (1993) Periodontopathic bacteria and salivary microbes before and after extraction of partly erupted third molars. *Scand J Dent Res* 101(2):87-91. doi: 10.1111/j.1600-0722.1993
72. Di Lenardo D, Silva FRPD, de Carvalho França LF, Carvalho JDS, Alves EHP, Vasconcelos DFP (2019) Evaluation of Biochemical Parameters Present in the Saliva of Patients with Chronic Periodontitis: Results from a Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 23(4):255-263. doi: 10.1089/gtmb.2017.0272
73. Bansal N, Gupta ND, Bey A, Sharma VK, Gupta N, Trivedi H (2017) Impact of nonsurgical periodontal therapy on total antioxidant capacity in chronic periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol* 21(4):291-295. doi: 10.4103/jisp.jisp_281_15
74. Cutando A, Arana C, Gómez-Moreno G, Escames G, López A, Ferrera MJ, Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D (2007) Local application of melatonin into alveolar sockets of beagle dogs reduces tooth removal-induced oxidative stress. *J Periodontol* 78(3):576-83. doi: 10.1902/jop.2007.060244.
75. Nagayoshi M, Fukuizumi T, Kitamura C, Yano J, Terashita M, Nishihara T (2004) Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Microbiol Oral Immunol* 19:240-246.
76. Ferreira TC, Torres LG, Monteiro BB, Mendonça SS, Silva IC (2020) Os efeitos da ozonioterapia em indivíduos com dores musculoesqueléticas: revisão sistemática. *CPAQV* 12:2. <https://doi.org/10.36692/v12n3-27r>