

OZONIOTERAPIA NA OTIMIZAÇÃO DO PROCESSO CICATRICIAL EM LESÕES DE PELE SENIL

Pedro Bezerra Xavier¹

Ísis de Siqueira Silva²

Daniela Moura Reis³

Thais Luana de Lima Araújo⁴

Jank Landy Simôa Almeida⁵

RESUMO

Introdução: A ozonioterapia, técnica que aplica o ozônio como agente terapêutico para diversas doenças, é utilizada desde o século XIX, e, atualmente, é uma prática aprovada em vários países. A utilização deste elemento na área da saúde tem chamado a atenção de pesquisadores pois, vários estudos o apresentam como alternativa para auxílio no tratamento de lesões de pele em idosos. **Objetivo:** Evidenciar a utilização do ozônio medicinal no tratamento de feridas em pessoas idosas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de Janeiro a Março/2019, pela busca de dados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores de busca controlada, Ozônio, Cicatrização e Idosos, utilizando-se os descritores booleanos AND e Or, associando-se ao uso dos filtros texto completo disponível; tipo de documento: artigos científicos; ano de publicação 2012 a 2018. A população do estudo perfaz 190 documentos, sendo 26 utilizados como amostra. Protocolo de revisão integrativa foi previamente elaborado, tendo por base o uso do instrumento de coleta de dados validado por Ursi (2005). Para a discussão, os dados foram organizados em categorias e analisados a partir da análise de conteúdo de Bardin (2011). **Resultados e Discussão:** Uma das ações mais reconhecidas do ozônio é a germicida. O efeito sobre a capacidade de esterilização de água é aceito mundialmente. A ausência de resíduo caracteriza o tratamento com ozônio como preferencial na produção de água potável. As primeiras observações sobre o ozônio mostram que este possui alta capacidade de ativar as plaquetas induzindo a liberação de fatores de crescimento que podem facilitar, em peles com dificuldades de cicatrização, o fechamento da

¹ Discente do curso de Enfermagem, UFCG - email: pedrobx37@gmail.com

² Discente do curso de Enfermagem, UFCG - email: isis1998.siqueira.silva@gmail.com

³ Discente do curso de Enfermagem, UFCG - email: danimourareis@gmail.com

⁴ Discente do curso de Enfermagem, UFCG - email: thaislaraujo2@gmail.com

⁵ Docente do curso de Enfermagem, UFCG - email: jankalmeida@gmail.com

lesão. Os estudos também mostram que a inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários se deve ao mecanismo de destruição da integridade do envelope da célula bacteriana por meio de oxidação dos fosfolípidios e lipoproteínas. É comprovado que o ozônio tem forte efeito bactericida e tem sido amplamente utilizado para esterilização em vários campos, tais como a desinfecção da água potável. **Conclusão:** Em síntese reafirmam-se os efeitos curativos da ozonioterapia, em termos de alterações histopatológicas, como o espessamento do tecido de granulação, a regeneração epidérmica, dérmica e distribuição de regeneração colágeno, a angiogênese, as células inflamatórias, denotando que o ozônio tem efeitos positivos na indução da cicatrização de feridas crônicas, podendo ser amplamente utilizado na pessoa idosa e associado às demais práticas convencionais.

DESCRITORES: Ozônio, Cicatrização e Idosos.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o Brasil e o mundo vivenciam uma época de transição demográfica, resultante do progressivo aumento da população de idosos. Desse modo, a demanda por cuidados surge a partir das várias alterações fisiológicas que ocorrem no período de senescência, comumente associadas às condições mórbidas. Neste processo, é evidenciada a diminuição progressiva na capacidade funcional, a qual se relaciona à inabilidade ou dificuldade de a pessoa realizar tarefas físicas básicas ou mais complexas necessárias à vida independente na comunidade (CAMACHO et al, 2015).

Todos os anos milhões de pessoas no mundo são afetadas pela má cicatrização de feridas após o trauma, cirurgia, doença aguda ou doenças crônicas, principalmente em idosos. Esta é a consequência de elementos mal regulados da resposta de reparação de tecidos, incluindo a inflamação, angiogênese, a deposição de matriz, e o recrutamento de células. Assim, se a capacidade funcional não está preservada para as atividades de vida diária, as deficiências de mobilidade, de percepção sensorial e deterioração do estado nutricional, contribuem para tornar os idosos suscetíveis a complicações (CAMACHO et al, 2015).

No entanto, desde tempos mais remotos, os seres humanos têm procurado por terapias complementares economicamente viáveis e eficientes (CARDOSO et al. 2002). A ozonioterapia, técnica que utiliza o ozônio como agente terapêutico para diversas doenças, é utilizada desde o século XIX, e, atualmente, é uma prática aprovada em vários países. A

primeira aplicação do gás ozônio foi realizada durante a I Guerra Mundial para tratar soldados alemães afetados pela gangrena gasosa, devido às infecções anaeróbicas por *Clostridium*, muito sensível ao O₃ (BATINJAN et al, 2014).

O ozônio é utilizado na medicina alemã há muitos anos, é a forma triatômica do oxigênio. É uma molécula altamente reativa, porém instável. Pode ser produzida artificialmente, por geradores medicinal ou industrial ou naturalmente. Pesquisas atuais demonstraram que o ozônio é produzido quando há formação do complexo antígeno-anticorpo no corpo humano, o que comprova que essa molécula é fisiologicamente produzida via sistema imunológico (BABIOR et al, 2013).

Segundo a Associação Brasileira de Ozonioterapia (2017), esta é uma das maiores descobertas da história. É uma técnica terapêutica que utiliza a aplicação de uma mistura dos gases oxigênio e ozônio, ou seja, o ozônio medicinal. Usada no tratamento de um amplo número de patologias, a ozonioterapia pode ser aplicada de modo isolado e complementar. Há séculos é utilizada por países desenvolvidos e com benefícios comprovados por inúmeros estudos, como o trazido por Chen et al (2013), o ozônio tem excelentes propriedades medicinais, como anti-inflamatórias, antissépticas, modulação do estresse oxidativo e melhora da circulação periférica e da oxigenação.

De acordo com o Ministério da Saúde (2012), o surgimento de feridas onera os os gastos públicos e prejudica a qualidade de vida da população. No Brasil, as feridas acometem a população de forma geral, independente de sexo, idade ou etnia, determinando um alto índice de pessoas com alterações na integridade da pele, constituindo assim, um sério problema de saúde pública. Porém não há dados estatísticos que comprovem este fato, devido os registros desses atendimentos serem escassos.

Por isso, o recurso do gás ozônio (O₃) é muito acessível e seu custo é relativamente baixo. Resultados clínicos comprovaram que pacientes tratados com a técnica da Ozonioterapia como complemento à Medicina convencional apresentaram melhoras expressivas em curto período de tempo. O resultado é de custos diminuídos entre 20% a 80% com evidência de efeitos de melhora da saúde, motivo pelo qual a Ozonioterapia é regulamentada como prática médica em diversos países, inclusive nos seus sistemas públicos de saúde (GRISHAM et al, 2014).

Pelo fato de existir um déficit nos fatores de cicatrização dos idosos, considerando que os idosos possuem um risco maior em desenvolver lesões de pele devido à fragilidade de sua epiderme, sabendo-se que as lesões de pele em idosos, principalmente de natureza diabética, são fatores de preocupação para a saúde pública e para a economia do país, pelo fato de que as

terapias convencionais levam a muitos gastos a longo prazo, têm-se a ozonioterapia como uma técnica com diversas propriedades já evidenciadas, com quase nenhum efeito colateral e de baixo custo (VIEBAHN, 2013).

Destarte, diante do referido, elegeu-se como pergunta norteadora o objeto do estudo: De que modo a ozonioterapia pode atuar terapêuticamente no tratamento de lesões de pele em idosos? Foram enumeradas na literatura diversas doenças que afetam os seres humanos e que podem ser tratadas com a ozonioterapia isolada ou associada a outros métodos terapêuticos, sendo atualmente um método amplamente utilizado e difundido de forma positiva no que concerne ao bem-estar do paciente, tendo em vista que a mesma apresenta-se como um método de baixo custo e bons resultados (TRAVAGLI, 2010). Assim, o objetivo desta pesquisa é evidenciar a utilização do ozônio medicinal no tratamento de feridas em pessoas idosas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura (RIL), desenvolvido com a finalidade de reunir e sintetizar resultados de estudos realizados, para contribuir com o aprofundamento do conhecimento relativo ao tema investigado.

A RIL permeou as etapas preconizadas pelo Joanna Briggs Institute (JBI, 2011) para construção de nosso protocolo de pesquisa: formulação da questão para a elaboração da revisão integrativa da literatura; especificação dos métodos de seleção dos estudos; procedimento de extração dos dados; análise e avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa da literatura; extração dos dados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento produzido e publicado.

A pesquisa foi realizada entre os meses de Janeiro e Março de 2019, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), através dos descritores de busca controlada Ozônio, Cicatrização e Idosos, utilizando-se os operadores booleanos AND e OR, associando-se ao uso dos filtros texto completo disponível; sem filtro de idiomas; tipo de documento: artigos científicos; ano de publicação 2012 a 2018. A população do estudo perfaz 190 documentos; posteriormente foi realizada uma leitura crítica e reflexiva dos títulos e dos resumos encontrados. A seguir, aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, e a avaliação da qualidade metodológica, estabeleceu-se uma amostra de 17 artigos.

O Protocolo de revisão integrativa foi previamente elaborado, tendo por base o uso do instrumento de coleta de dados validado por Ursi (2005). Para a discussão, os dados foram organizados em categorias e analisados a partir da análise de conteúdo de Bardin (2011).

RESULTADOS

Embora o ozônio tenha efeitos perigosos, cientistas e pesquisadores evidenciam o potencial terapêutico deste elemento. Em utilização médica, o gás produzido a partir do oxigênio é administrado em doses terapêuticas precisas e nunca por meio de inalação. Por isso, a forma mais segura de seu manuseio no tratamento de feridas é a imersão do próprio gás em água, garantindo a eficácia do tratamento e a segurança do paciente e do profissional de saúde (JÚNIOR & LAGES, 2012).

A utilização da ozonioterapia na área da saúde tem chamado a atenção de pesquisadores, pois vários estudos apresentam o ozônio como alternativa para auxílio no tratamento de lesões de pele, pois, além de seu poder antimicrobiano, estimula a formação de novos vasos na região afetada, aumentando a irrigação local, acelerando a formação de tecido de granulação e diminuindo o tempo de cicatrização, podendo ainda, ser uma forma de induzir a adaptação ao estresse oxidativo (RODRIGUES et al, 2014).

A seguir estão dispostos os efeitos terapêuticos relacionados ao uso da ozonioterapia com enfoque no tratamento de lesões de pele e indução da cicatrização, tais informações foram dispostas em categorias a partir da análise temática de seu conteúdo.

- **Controle do estresse oxidativo**

O principal mecanismo de ação sistêmica do ozônio é o controle do estresse oxidativo. Como descrito por Batinjan (2014), ele reage rapidamente com muitas substâncias, incluindo antioxidantes e ácidos graxos poli-insaturados, que resultam em produtos de oxidação de lipídios e uma indução de mensageiros secundários intracelulares, sendo um deles o hidrogênio. O estresse oxidativo está diretamente responsável pela destruição tecidual e pela aceleração do processo inflamatório em doenças neurodegenerativas como artrite reumatóide, sendo a hidrozonioterapia uma técnica bastante eficaz a ser utilizada.

As modificações induzidas pela ozonioterapia nas características reológicas sanguíneas aliadas às respostas da média e microcirculação proporcionaram a possibilidade de tratamento e alívio de muitas afecções envolvidas com distúrbios isquêmicos, associados ou não a complicações infecciosas. Muitas amputações foram e poderão no futuro serem evitadas pela ozonioterapia. A resposta antioxidante que se segue ao estímulo oxidante controlado fornecido pela aplicação medicinal do ozônio é representada pelo aumento de substâncias classicamente reconhecidas como anti-inflamatórias. Grande parte dos efeitos analgésicos advém desta resposta (JÚNIOR & LAGES, 2012).

Acrescenta-se que o ozônio é uma molécula que afeta o organismo sistemicamente e provoca reações quando é levado para dentro do mesmo. O aumento no nível de antioxidantes e a redução na peroxidação lipídica ocorrem de maneira a executarem atividades sinérgicas no processo de reparação tecidual. Ele também ativa a enzima heme oxigenase 1, que realiza atividade antioxidante, anti-apoptótica e possui efeitos anti-inflamatórios (ELVIS & EKTA, 2012). Além disso, diminui o colesterol no sangue e aumenta a estimulação de respostas antioxidantes, promovendo melhor oxigenação dos músculos em repouso/inatividade (BATINJAN, et al. 2014), assim é utilizado no tratamento complementar em casos de hipóxia e isquemia tecidual.

O ozônio tem uma grande capacidade de reagir com ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs), moléculas de baixo peso, como o ácido úrico e ácido ascórbico e moléculas contendo grupos tiol (cisteína, glutatona reduzida ou albumina). Nesta reação, todas as moléculas atuam como doadores de elétrons e são oxidadas, o que pode levar a perda de atividade biológica com efeitos deletérios dos agentes que impedem a cicatrização. A exemplo, o biofilme (CHEN et al, 2012). Além disso, o H₂O₂ derivado do ozônio pode entrar em células imunes e induzir a ativação e translocação para o núcleo da central, fator de transcrição NF-kB, que induz a expressão de mRNA de várias citocinas e enzimas antioxidantes, evidenciando novamente seu potencial antioxidante (GRISHAM et al, 2014).

Destarte, deve-se considerar que o ozônio é aproximadamente 10 vezes mais solúvel que o oxigênio, o que justifica sua facilidade em difundir-se na água. O mesmo ocorre com sua capacidade de difusão e penetração tecidual. Quando entra em contato com um tecido biologicamente ativo o ozônio reage imediatamente com numerosas biomoléculas que juntas formam verdadeiros sistemas de tamponamento antioxidante. A grande maioria destas biomoléculas exerce papéis, anti-inflamatório e analgésico, importantes, de modo simultâneo,

às ações antioxidantes (BATINJAN, et al. 2014).

- **Efeito antimicrobiano**

O ozônio utilizado terapeuticamente é na verdade a mistura deste com o oxigênio (O_3/O_2), mistura esta na qual o primeiro gás atinge no máximo 5% do total produzido. Uma das ações mais reconhecidas do ozônio é a germicida (JÚNIOR & LAGES, 2012). Por isso o efeito sobre a capacidade de esterilização de água é aceito mundialmente. A ausência de resíduo caracteriza o tratamento com ozônio como preferencial na produção de água potável. Este fator é evidenciado por diversas estações de tratamento de água que utilizam como principal ferramenta o ozônio, sendo estas espalhadas por todo o mundo e reconhecidas pelos órgãos de controle de qualidade (MARFELLA, et al, 2012).

Um estudo conduzido por Makeeva et al. (2017) provou que o número de bactérias em lesões radiculares cariosas foi reduzido consideravelmente pela ozonioterapia, e que as lesões mudam para estágios em que a progressão da cárie é cessada. Além disso, um estudo realizado em água ozonizada para demonstrar sua atividade antimicrobiana, comprovou seu forte potencial contra infecções por *Streptococcus mutans* e *Enterococcus faecalis* in vitro em dentina bovina, bem como em condições ex vivo e podem ser usados como terapia adjuvante no combate da cárie, porém, é adequado apenas para superfícies de fácil acesso (DUKIÉ et al., 2013).

De acordo com Viebahn (2013), a ozonioterapia também pode ser utilizada na descontaminação de feridas potencialmente contaminadas e infectadas. Os estudos mostram que inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários se deve ao mecanismo de destruição da integridade do envelope da célula bacteriana por meio de oxidação dos fosfolípidios e lipoproteínas. Já nos fungos, o O_3 inibe o crescimento celular em determinadas fases. Com vírus, causa danos ao capsídeo viral e interfere o ciclo reprodutivo, interrompendo o contato vírus-célula, também com a peroxidação (VIEBAHN, 2013).

Vários estudos clínicos e laboratoriais trazidos por Gérard & Sunnen (2013) mostram que o uso da água ozonizada provou ser muito promissora em bochechos, pois possui a capacidade de diminuir a adesão de placas à superfície dental e assim, neutraliza algumas culturas bacterianas, tais como as de *Staphylococcus aureus*. As mesmas pesquisas comprovam que esta é biocompatível quando aplicada em célula epitelial oral e fibroblasto de gengiva, combatendo a *Candida albicans*. Assim, os resultados inferem que a água ozonizada é muito

eficiente no tratamento e prevenção de infecções relacionadas com o tratamento de canal, como também é eficaz no combate a fungos que podem se aderir às próteses e dentaduras (GÉRARD & SUNNEN, 2013).

- **Aumento da oferta de O₂ e energia aos tecidos**

Em alguns estudos clínicos randomizados descritos por Gérard & Sunnen (2013), comprovou-se a estimulação do metabolismo do oxigênio, que se deve ao aumento na taxa de glicólise dos glóbulos vermelhos. Isto leva à estimulação de 2,3-difosfoglicerato, que leva a um aumento na quantidade de oxigênio libertado para os tecidos. Os resultados afirmam que o ozônio ativa o ciclo de Krebs, aumentando a carboxilação oxidativa do piruvato, estimulando a produção de ATP. Há uma estimulação da produção de enzimas que atuam como sequestrantes de radicais livres e protectores de parede celular: glutathiona peroxidase, catalase e superóxido-dismutase. E a chegada destes mediadores se devem a produção de prostaciclina, um vasodilatador, também induzida pelo O₃.

Desse modo, a ozonioterapia tem se mostrado um eficiente recurso no tratamento de feridas. Tal fato é comprovado por resultados que demonstram fatores como aumento na taxa de glicólise células vermelhas do sangue, causando um aumento de oxigênio libertado para os tecidos e ativando o ciclo de Krebs, estimulando a produção de ATP. Estes fatores favorecem o crescimento do tecido de granulação e por conseguinte a proliferação de queratinócitos que produzem o colágeno necessário para o fechamento total da ferida. (ELVIS & EKTA, 2012).

A ozonioterapia otimiza os parâmetros hemorreológicos e a capacidade de liberação do oxigênio aos tecidos supridos, nos pacientes portadores de doença isquêmica, sendo esta última responsável pelo surgimento de parte das lesões de membros inferiores (CHEN et al, 2012). A oferta e o acúmulo de energia nos tecidos sofrem marcante aumento, traduzido pela elevação da concentração de ATP. Esta maior oferta e subsequente acúmulo de energia favorecem o crescimento do tecido de granulação, acelerando o processo cicatricial (MARFELLA, et al, 2012).

- **Efeito otimizador da cicatrização**

Em estudos clínicos foi demonstrado que a exposição ao gás ozônio aumentou a expressão de proteínas e proliferação de células K10, um antígeno nuclear que é expresso em

queratinócitos supra basais bem diferenciados em tecidos de pele. Estes achados sugerem que gás ozônio possa induzir a proliferação de queratinócitos e diferenciação e isso poderia afetar os aspectos biológicos e morfológicos da pele, servindo de terapia adjuvante no tratamento de lesões de pele e afins (ELVIS & EKTA, 2012).

As primeiras observações obtidas a partir da análise das atividades do ozônio mostram que este possui alta capacidade de ativar as plaquetas induzindo a liberação subsequente ao sangue de fatores de crescimento que podem facilitar a cicatrização de feridas (BOCCI et al, 2015).

A exposição tópica ao ozônio pode influenciar a formação de tecido de granulação do processo de cicatrização da ferida, em vez de afetar a formação imediata de coágulo de sangue e o recrutamento de células inflamatórias durante a fase de inflamação. Existe grande diferença na intensidade de coloração das fibras de colágeno e a proliferação do fibroblasto na borda da ferida, bem como no leito da mesma. Isso justifica a diminuição do tamanho da ferida em menos tempo do que as pessoas que utilizam somente o tratamento tradicional (BATINJAN, et al. 2014).

- **Efeito anti-inflamatório**

A Ozonioterapia atua de forma contundente modulando o processo inflamatório, tendo seu principal efeito biológico relacionada à inibição do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Este efeito, obtido desde as aplicações iniciais, sem qualquer resultado colateral importante, torna a Ozonioterapia um tratamento complementar de escolha para o tratamento da Artrite Reumatoide (GRISHAM et al, 2014). Isto porque, a partir estudos clínicos, concluiu-se que os efeitos resultantes da ozonioterapia intensificam o quadro de melhora do processo inflamatório eficientemente, o que diminui a necessidade da incidência dos medicamentos na prescrição médica por razão da condição de melhora do paciente (CHEN et al, 2012).

CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que esta é uma técnica com potencial inimaginável e promissor no que diz respeito às tecnologias com foco na saúde humana e na reabilitação e manutenção das atividades de vida diária dos idosos. A partir dos dados obtidos nos artigos utilizados nesta revisão, demonstra-se seus efeitos e suas contribuições para o tratamento de diversas patologias, com enfoque nas lesões de pele e na má circulação, sendo estes dois últimos

muito prevalentes em idosos. É uma tecnologia de baixo custo e que apresenta baixíssimos efeitos colaterais, tornando esta uma técnica segura e eficaz.

Por se tratar de uma terapia complementar, principalmente humana, tem auxiliado em muitos tratamentos, evitando amputações, promovendo a cicatrização de feridas extensas e proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes com fatores de cicatrização prejudicados e fragilidades, devido à melhora da oxigenação tecidual, imunomodulação, e propriedades antibacterianas e antifúngicas.

Assim, é relatado que muitos fatores têm efeitos sobre a cicatrização de feridas, evidenciados a partir de estudos que investigam os resultados do tratamento de ozônio sobre a cicatrização de feridas infectadas, sendo este último um fator preocupante no âmbito da saúde pública, considerando que cada vez mais as bactérias têm se tornado multi-resistentes e de difícil controle.

Os dados de restrição dos recursos de saúde e seu encarecimento alertam para a urgência das inovações no setor de saúde brasileiro. Por sua vez, a literatura do crescimento econômico considera a inovação científica e tecnológica uma das variáveis diretamente relacionadas ao crescimento econômico.

Estas variáveis são indispensáveis nas práticas da atenção à saúde da população brasileira, fundamentando assim o efeito do desenvolvimento econômico através do bem-estar social. Por esta apresentar-se como tecnologia de fácil acesso, com ótimo custo-benefício e de baixo índice de efeitos colaterais, a utilização da ozonioterapia no tratamento de feridas é uma ótima alternativa a longo prazo, prolongando não só a sobrevida dos idosos, mas trazendo consigo a qualidade de vida.

A ozonioterapia pode ser utilizada por toda a equipe como uma alternativa de grande auxílio no tratamento de lesões em diabéticos, pelo seu poder antimicrobiano, estimulante da formação de novos vasos na região afetada, acelerando a formação de tecido de granulação e diminuindo o tempo de cicatrização; e indicando como uma fonte inesgotável no auxílio ao tratamento dos portadores de lesões crônicas.

Em síntese os resultados da pesquisa denotam o ozônio medicinal totalmente eficaz enquanto terapia adjuvante. Todavia, percebe-se ainda poucas publicações científicas sobre o objeto de estudo ‘ozonioterapia no tratamento de lesões de pele em idosos’, considerando o surpreendente potencial do ozônio para este fim. Novas pesquisas que consolidem a temática devem ser realizadas no intuito de contribuir com a difusão de sua prática.

REFERÊNCIAS

- 1- BABIOR, Bernard M.; TAKEUCHI, Cindy; RUEDI, Julie; GUTIERREZ, Abel; JR, Paul Wentworth. Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 100(6):3031-4.
- 2- NAGAYOSHI, Masato; KITAMURA, Chiaki; FUKIZUMI, Takaki; NISHIHARA, Tatsuji; TERASHITA, Masamichi. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *J Endod*. 2014; 30(11):778-81.
- 3 - RODRIGUES, Kamila Leite; CARDOSO, Claudia Catellani; CAPUTO, Lucelia Regina; Jose CARVALHO, Carlos Tavares; FIORINI, Joao Evangelista; SCHNEEDORFT, Jose Mauricio. Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonized oil from sunflower seeds. *Inflammopharmacology*. 2014; 12(3):261-70.
- 4 - CARDOSO, C.C; MACEDO, S.B; CARVALHO, J.C.T. Azione dell'Olio Ozonizzato (Bioperoxoil ®) nelle Lesione Chirurgiche dei Modelli PreClinici. *Farmaci & Terapia Int J Drugs Therapy*. 2012; 19 (1/2):56-60.
- 5 - BATINJAN, Goran; ZORE, Irina Filipović; VULETIC, Marko; RUPIC, Ivana. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. *Saudi Med J* 2014; Vol. 35 (10): 1260-1263.
- 6 - SUNNEN, Gérard V. SARS and ozone therapy: Theoretical considerations. Disponível em: <http://www.tiroc.com/sunnen/topics/sars.html>. 2013.
- 7 - VIEBAHN, Hänslér R. The use of ozone in medicine: Mechanisms of action. Munich May 23-25, 2013. Disponível em: <http://www.oxidation-therapy.com/pdfs/MechanismofAction.pdf>.
- 8 - MARTIS, Elvis A; SHAH, Ekta J. Ozone therapy: a clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, vol. 3, no. 1, pp. 66–70, 2012.
- 9 - COPPOLA, L.; VERRAZZO, G; GIUNTA, R. Oxygen/Ozone therapy and haemoreological parameters in peripheral chronic arterial occlusive diseases. *Thromb Atheroscler*. 2012;3(1):83-9.
- 10 - MARFELLA, Rafaele; et al. Use of a non-specific immunomodulation therapy as a therapeutic vasculogenesis strategy in no-option critical limb ischemia patients. *Atherosclerosis*. 2012;208(2):473-9.
- 11 - JÚNIOR, José Oswaldo de Oliveira ; LAGES, Gustavo Veloso. Ozonioterapia em lombociatalgia. *Rev Dor. São Paulo*, 2012 jul-set;13(3):261-70.
- 12 - CAMACHO, Alessandra Conceição Leite Funchal; et al. Comparative study about the functional capacity of adult and elderly patients with venous ulcers. *J. res.: fundam. care*. online 2015. jan./mar. 7(1):1954-1966. ISSN 2175-5361.
- 13 - BOCCI, Velio; BORELLI, Emma; ZANARDI, Iacopo; TRAVAGLI, Valter. (2015). The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 2677.
- 14 - HUIQIANG, Chen; BIN, Yu; CHANGHUI, Lu; QINRONG, Lin. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 May;33(5):1223-7. doi: 10.1007/s00296-012-2529-7. Epub 2012 Oct 2. PubMed PMID: 23052485.
- 15 - MAKEEVA, I.M.; TURKINA, A.Y.; MARGARYAN, E.G.; PARAMONOV, Y. O.; POLYAKOVA, M.A.; Assessment of antibacterial efficacy of ozone therapy in treatment of caries at the white spot stage. *Stomatologia (Mosk)*. v. 96, p. 7–10, 2017.
- 16 - DUKIĆ, W.; JURIĆ, H.; ANDRASEVIĆ, A.T. The efficacy of gaseous ozone on some cariogenic bacteria. *Coll. Antropol*. v. 37, n. 1, p. 109–113, 2013.

17 - Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica. Manual de condutas para úlceras neurotróficas e traumáticas. Brasília: MS; 2012.