

AVALIAÇÃO DAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DO OZÔNIO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E NÃO INFECCIOSAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

EVALUATION OF THERAPEUTIC APPROACHES TO OZONE IN INFECTIOUS AND NON-INFECTIOUS DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW

MICAELLA DE AGUIAR POLLEZE^{1*}, LÚCIA MEIRELLES LOBÃO²

1. Acadêmico do curso de graduação em Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga; 2. Professora Doutora em Ecologia; docente no curso de Medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga

* Rua G, 205 - Bairro Paraíso, Ponte Nova, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35430-302. micaella_polleze@hotmail.com

Recebido em 24/11/2020. Aceito para publicação em 15/12/2020

RESUMO

O ozônio desencadeia uma série de mecanismos que levam à normalização da oferta de oxigênio por vários dias com consequentes efeitos, podendo ser usado na correção de doenças ligadas à isquemia, infecções, retardo na cicatrização e estresse oxidativo. Diversas doenças que afetam os seres humanos podem ser tratadas com a ozonioterapia. O objetivo do trabalho foi avaliar as respostas terapêuticas sobre os tipos de tratamento com ozonioterapia nas doenças infecciosas e não infecciosas. O estudo foi realizado através da busca nas bases de dados Medline, PubMed e Scielo, utilizando os descritores “Ozone AND Combined Modality Therapy”. A seleção incluiu 13 artigos. O ozônio gera vantagens clinicamente relevantes que apoiam o seu uso para efeitos analgésicos, antimicrobiano, antiviral, antifúngico, diminuição da inflamação, melhora da qualidade de vida e resposta cicatricial dos pacientes. As respostas podem ser tanto por terapia isolada ou em associação com outros fármacos. Porém, há a necessidade de futuros estudos para elucidar e padronizar a escolha dos tratamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Ozonioterapia; doenças não infecciosas, doenças infecciosas.

ABSTRACT

Ozone triggers a series of mechanisms that lead to the normalization of oxygen supply for several days with consequent effects, it can correct diseases associated to ischemia, infections, delayed healing and oxidative stress. Several diseases that affect humans can be treated with ozone therapy. The objective was to evaluate the therapeutic responses on the types of treatment with ozone therapy in infectious and non-infectious diseases. The study was performed in the Medline, PubMed and Scielo databases, using the descriptors “Ozone AND Combined Modality Therapy”. Ozone generates clinically relevant advantages that support its use for analgesic, antimicrobial, antiviral, antifungal effects, decreased inflammation, improved quality of life and healing response of patients. The responses can be to integrated therapy as to association with other drugs. However, there is a need for future studies to elucidate and standardize the choice of treatments.

KEYWORDS: Ozone therapy; non-infectious diseases, infectious diseases.

1. INTRODUÇÃO

A ozonioterapia, técnica que utiliza o ozônio como agente terapêutico para diversas doenças, é empregada desde o século XIX, e, atualmente, é uma prática aprovada em vários países¹. A primeira aplicação do gás ozônio (O₃) ocorreu na I Guerra Mundial para tratar soldados alemães afetados pela gangrena gasosa devido às infecções anaeróbias por *Clostridium*, muito sensível ao O₃². Posteriormente, se dissipou pela Europa, China e América, porém apenas na Rússia, Cuba, Espanha e Itália a técnica é legalizada. Na América Latina e Estados Unidos, é aplicada como uma alternativa eficiente e de baixo custo, contribuindo na terapêutica de feridas de difícil cicatrização, principalmente em pacientes diabéticos e na desinfecção de feridas contaminadas³.

O ozônio desencadeia uma série de mecanismos que levam à normalização da oferta de oxigênio por vários dias com consequentes efeitos, ou seja, pode corrigir doenças ligadas à isquemia, infecções, retardo na cicatrização e estresse oxidativo⁴. A ação do ozônio promove uma flexibilidade dos eritrócitos, isso facilita a passagem da hemoglobina pelos vasos capilares, garantindo um melhor suprimento de oxigênio tecidual⁵. Também diminui a adesão plaquetária, atua como analgésico, anti-inflamatório e estimulante do sistema retículo-endotelial⁶.

Devido a capacidade antioxidante potente do sangue, parte da dose de ozônio dissolvido no plasma é imediatamente neutralizado por antioxidantes livres, enquanto o restante do ozônio reage com os ácidos graxos poliinsaturados, continuando a reação do ozônio com o sangue². A alta reatividade do ozônio, faz com que as reações bioquímicas ocorram em poucos segundos quando em contato com o tecido sanguíneo. Bocci *et al.* (2011)⁷ demonstraram que, quando se mistura em um vidro estéril a quantidade de aproximadamente 200 ml de sangue humano com 200 ml da mistura gasosa oxigênio (O₂) e O₃, dentro de cinco minutos, o ozônio é totalmente extinto e o oxigênio satura completamente a hemoglobina.

Assim, é incorreto pensar que o ozônio penetra por

meio da pele e/ou mucosas e permanência nas células, pois logo após a aplicação, o ozônio deixa de existir, ou seja, o ozônio reage com ácidos graxos poli-insaturados, antioxidantes, compostos tióis, como glutatona e albumina e, dependendo da dose, também reage com carboidratos, enzimas, DNA e RNA. Todos esses compostos atuam como doadores de elétrons e sofrem oxidação⁴.

Diante disso, entre as diversas doenças que afetam os seres humanos e, que podem ser tratadas com a ozonioterapia isolada ou associada a outros métodos terapêuticos, destacando-se: doenças infecciosas agudas e crônicas causadas por vírus, bactérias, fungos e parasitas; infecções resistentes a antimicrobianos, como nos casos de osteomielite, peritonite, abscesso fistuloso, úlceras diabetogênicas, picadas de inseto, queimadura, úlceras de pressão; infecções hepáticas, herpes zoster, papiloma vírus, candidíase e coadjuvante no tratamento de infecções de HIV e vírus de hepatite; doenças autoimunes como esclerose, artrite reumatoide e doença de Crohn; doenças com isquemias crônicas, cerebral e cardíaca; doenças degenerativas; doenças pulmonares (enfisema, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome respiratória aguda grave) neuropatias, como perda auditiva e labirintite; doenças de pele, como psoríase e dermatite; câncer metastático quimiorresistente, objetivando reduzir a quimiotoxicidade e visando uma melhor qualidade de vida ao paciente; doenças ortopédicas; fibromialgia; periodontites e infecções bucais; em situações emergenciais, como as que ocorrem após traumas extensos; sepses; e pré operatório de transplantes e cirurgias eletivas⁸.

O ozônio melhora a oxigenação e o metabolismo do corpo, possui efeitos bactericida, fungicida, viricida e melhora a circulação sanguínea. Nesse contexto, a presente revisão teve como objetivo avaliar as respostas terapêuticas sobre os tipos de tratamento com ozonioterapia para doenças infecciosas e não infecciosas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), PubMed e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), utilizando como estratégia de busca os descritores e operadores booleanos: “Ozone AND Combined Modality Therapy”. Os descritores foram consultados através da Biblioteca Virtual em Saúde – DECS (Descritores em Ciências da Saúde).

Os critérios de inclusão adotados foram: artigos publicados em inglês, russo e chinês; textos completos; artigos originais; relato de caso; artigos de revisão; publicações nos últimos 10 anos (2010 a 2020). Foram utilizados como critérios de exclusão: artigos publicados em anos inferiores a 2010; artigos que não correspondiam a área médica; artigos indisponíveis para download, estudos sobre seres vivos não humanos, exceto estudos em ratos. Os artigos duplicados foram

selecionados e excluídos através da plataforma Mendeley.

3. DESENVOLVIMENTO

Um total de 172 títulos e resumos foram encontrados nas pesquisas. Destes, 100 foram excluídos porque os artigos não correspondiam os últimos 10 anos (2010 – 2020). Dos 72 estudos, 31 eram duplicados. Após realizar uma revisão detalhada dos 41 artigos restantes, 18 não continha especificamente o termo “ozonioterapia”; correspondiam outras áreas (odontologia, medicina veterinária), 10 artigos não estavam disponíveis. Por fim, 13 foram incluídos neste estudo, conforme apresentado na Figura 1.

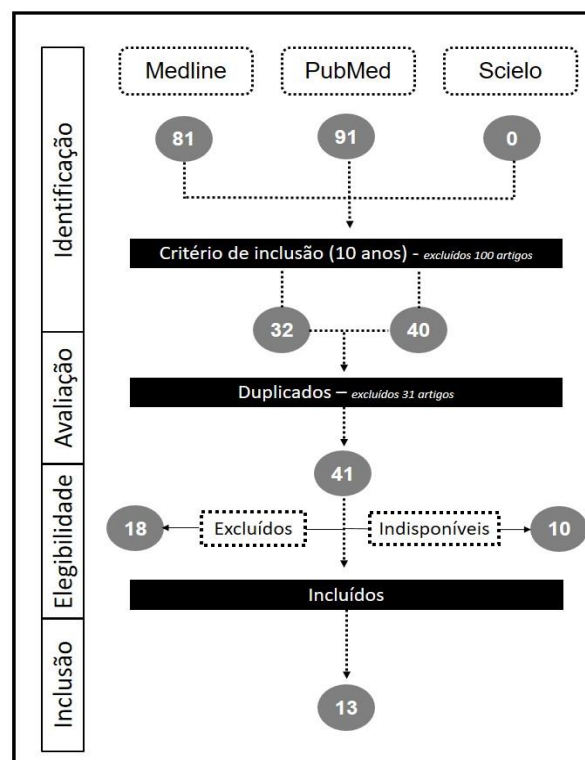


Figura 1. Resultados obtidos na busca e seleção de artigos, utilizando os critérios propostos pelo método PRISMA.

A análise dos artigos mostrou que os ensaios submeteram 9 doenças não infecciosas a ozonioterapia, como a Tromboangeíte obliterante (TAO), Fratura óssea não infectada, Osteoartrite de joelho, Miastenia grave, Câncer de pulmão, Tumores, Anastomose de Cólon, Hérnia de disco cervical, Úlcera venosa em membros inferiores. E, a apenas a 4 doenças infecciosas, Mediastinite por *Staphylococcus aureus*, Herpes Zoster, Tinea Pedis e Endocardite, representada na Figura 1.

Nesta revisão, cinco estudos usaram ozonioterapia como terapia adjuvante, três estudos usaram ozonioterapia como primeira escolha e cinco estudos comparavam a terapia de ozônio com o tratamento padrão ou com um placebo. Na imagem 2 encontram-se os artigos e suas respectivas escolhas de tratamento. As doenças tratadas se diferenciaram entre os estudos.

Tabela 1. Representação das doenças por números encontrada nos artigos. Os números sobrescritos correspondem numeração da lista de referência.

Número	Autor	Ano	Título	Tipo de Trabalho	Doença
1	Abyshov et al. ⁹	2016	The results of combined surgical treatment of thromboangiitis obliterans and critical lower limb ischemia using prolonged epidural analgesia and autohemotherapy with ozone	Ensaio clínico randomizado	Tromboangiite obliterante
2	Hilal Alan, et al. ¹⁰	2015	Comparison of the Effects of Low-Level Laser Therapy and Ozone Therapy on Bone Healing	Ensaio clínico randomizado	Fratura óssea não infectada
3	Dermek, Nur Kesiktaş ¹¹	2018	Efficacy of combined ozone and platelet-rich-plasma treatment versus platelet-rich-plasma treatment alone in early stage knee osteoarthritis	Ensaio clínico randomizado	Osteoartrite de joelho
4	Drozd, Efremov, Dudarev ¹²	2013	The efficiency of cytoflavin and ozonotherapy in complex treatment of the myasthenia	Ensaio clínico randomizado	Miastenia grave
5	Gulmen et al. ¹³	2013	Ozone therapy as an adjunct to vancomycin enhances bacterial elimination in methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> mediastinitis	Ensaio Clínico randomizado	Mediastinite por <i>Staphylococcus aureus</i>
6	Huang et al. ¹⁴	2018	Topical ozone therapy: An innovative solution to patients with herpes zoster	Ensaio clínico randomizado	Herpes Zoster
7	Inui et al. ¹⁵	2016	Case Report: A Non-small Cell Lung Cancer Patient Treated with GcMAF, Sonodynamic Therapy and Tumor Treating Fields	Relato de Caso	Câncer de pulmão
8	Jianyun et al. ¹⁶	2018	Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis	Ensaio clínico randomizado	Tinea Pedis
9	Luongo et al. ¹⁷	2017	Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development	Revisão	Tumores
10	Ozkan et al. ¹⁸	2015	Is hyperbaric oxygen or ozone effective in experimental endocarditis	Ensaio randomizado	Endocardite
11	Taşdöven et al. ¹⁹	2019	Effects of ozone preconditioning on recovery of rat colon anastomosis after preoperative radiotherapy	Ensaio randomizado	Anastomose de Cólon
12	Wang, Zhou, Jiang. ²⁰	2018	Ozone injection with or without percutaneous microdissection for treatment of cervical disc herniation	Ensaio clínico randomizado	Hérnia de disco cervical
13	Yi-Ting Zhou et al. ²¹	2016	Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado	Úlceras venosas de membros inferiores

Tabela 2. Opções de terapias usados em cada artigo

Ozonioterapia	Quantidade	Artigos
Primeira escolha	3	9, 10, 11
Terapia adjuvante	5	1, 4, 5, 7, 13
Comparação de terapias	5	2, 3, 6, 8, 12

Em análise dos resultados encontrados na terapia adjuvante, percebeu-se uma resposta mais eficaz, quando comparado aos resultados do tratamento convencional, exceto na Miastenia grave (4) que não foi conclusivo. Na Mediastinite a terapia com ozônio adjuvante à vancomicina levou ao aumento da eliminação em tecidos esternais e mediastinais infectados em *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina. No tratamento de TAO a resposta foi positiva para 80% dos pacientes. Além disso, a terapia combinada pode ser capaz de controlar a progressão tumoral, induzindo necrose inflamatória direta no interior dos tumores, produzindo imunidade antitumoral via células apresentadoras de antígenos para impedir a fuga imune em uma variedade de tumores profundos e superficiais. Por último, a terapia do laser associado a ozônio, reduziu as úlceras venosas em membros inferiores.

Os trabalhos que optaram pela primeira escolha (9,11) tiveram uma resposta satisfatória, a ozonioterapia contemplou melhora no bem-estar físico e mental, melhora na qualidade de vida, além da redução de náuseas, infecções oportunistas, perda de cabelo e fadiga. Além da aplicação de ozônio em anastomose de cólon, melhora a cicatrização de feridas isquêmicas e ulcerosas, promovendo a expressão, secreção e ativação de fatores de crescimento dos trombóticos ativados. Entretanto, o tratamento com O₃ ou oxigênio hiperbárico para endocardite (10) como terapia única não foi suficiente.

Destaca-se 2 artigos que obtiveram redução da dor (3,6), no primeiro os pacientes que receberam tratamento com ozônio tiveram menor probabilidade de sentir dor após a injeção e maior probabilidade de se recuperar mais rapidamente quando comparados aos pacientes que receberam tratamento isolado. Da mesma maneira, a terapia tópica de ozônio em pacientes com herpes zoster é útil no alívio da dor, encurtando o curso e melhorando a eficácia clínica sem reações adversas óbvias.

Nos outros artigos restantes (2,8,12) não houveram diferença significativa, no entanto, teve redução dos efeitos colaterais. Porém, o estudo (12) salienta que se houver a combinação do tratamento convencional com o O₃ pode ser um método eficaz para tratar pacientes com hérnia de disco cervical.

4. DISCUSSÃO

A pesquisa em questão pretendeu avaliar as principais respostas terapêuticas sobre os tipos de tratamento com ozonioterapia para doenças infecciosas e não infecciosas. Em todos os estudos abordados o

ozônio contribuiu de forma positiva, em graus variados em cada pesquisa. Tais resultados foram encontrados tanto para doenças infecciosas como não infecciosas. Contudo, há mais literatura sobre a terapêutica do ozônio em doenças não infecciosas, o que demonstra a necessidade de se explorar tal terapia no tratamento de doenças com infecção de patógenos.

Estudos realizados em doenças não infecciosas obtiveram como benefícios em melhoria do bem-estar físico e mental, qualidade de vida, sistema imunológico, alívio da dor. Pacientes oncológicos responderam com efeitos positivos ao uso do ozônio, reduziu os efeitos colaterais da radioterapia e hemoterapia como náuseas, cefaleias, vômitos, perda de cabelo, fadiga, perda de apetite, consequentemente, melhoria na qualidade de vida e autoestima¹⁷. Além disso, à medida que o O₃ se decompõe no sangue, os radicais livres formam prontamente poderosos mediadores fisiológicos para adaptação, atuando como vasodilatadores e estimulando importantes fatores de crescimento endógeno que podem ser medicamente benéficos²². Além disso, apresenta melhoria de cicatrização de feridas isquêmicas e ulcerosas devido a ativação de fatores de crescimento de trombóticos ativados somado ao aumento local no número médio de fibroblastos, melhora a capacidade de transporte de O₂ por parte dos eritrócitos, além de estimular o sistema imunológico²³. Como desvantagem nesses estudos, foi percebido através da revisão, que não existe um padrão de doenças, cada doença atua com sua particularidade dificultando um padrão para análise. Porém, os benefícios são visíveis em todas as doenças com diversos tipos de terapia.

Em questão das doenças infecciosas o ozônio tem outras vantagens, como melhorar a cicatrização de feridas, melhorar o sistema imunológico, sem efeitos colaterais, não tóxico, favorável ao meio ambiente e alta eficácia. Alguns estudos demonstraram que a terapia com ozônio é eficiente para matar muitos tipos de microorganismos sendo vírus, fungos, bactéria como *S. aureus*, *Streptococcus* spp.²⁴. Alta taxa de efeitos antibacterianos, causa danos irreversíveis ao DNA viral e às paredes celulares das bactérias ao oxidar as lipoproteínas e fosfolipídios dos patógenos²³. O uso criterioso do ozônio é adequado, porque antes de tudo, elimina os patógenos e, ao liberar O₂, ativa a proliferação de fibroblastos, assim há a construção de matriz intercelular com consequente proliferação de queratinoblastos e cicatrização sucessiva²⁵.

Apenas três artigos foram encontrados como tratamento único, em dois deles a resposta foi satisfatória e um não teve conclusão, sendo necessário novos estudos ou combinações com outros tipos de tratamento. Nesses casos é importante novos estudos para definir um padrão para tratamento com o ozônio. Os melhores benefícios encontrados foram com a terapia adjuvante. Segundo Cardoso *et al.* (2010)²³, o O₃ possui 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. O ozônio é aproximadamente 10 vezes mais solúvel que o oxigênio, o mesmo ocorrendo 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 antioxidante²³. A grande maioria destas biomoléculas exerce papéis, anti-inflamatório e analgésico importantes, de modo simultâneo, às ações antioxidantes²⁶. Logo, esses fatores associados a medicação contribuem para melhores respostas terapêuticas.

Corroborando a literatura medicinal, o ozônio é usado na odontologia principalmente em doenças infecciosas associadas à cavidade oral, a técnica apresenta grandes vantagens quando utilizada como suporte para tratamentos convencionais, por exemplo, para cárie dentária, procedimentos periodontais e tratamentos endodônticos²⁷. Na medicina veterinária, a ozonioterapia representa um tratamento fácil, eficiente e de baixo custo, capaz de trazer benefícios para o restabelecimento da saúde animal, principalmente em doenças inflamatórias, degenerativas osteomioarticulares, úlceras e infecções cutâneas por vários agentes etiológicos²⁸.

Todavia a falta de estudos das doenças em humanos com o ozônio ainda é grande. Além dos testes de uso terapêuticos, seja isolado, adjuvante ou comparando as respostas do tratamento.

5. CONCLUSÃO

O ozônio gera vantagens clinicamente relevantes que apoiam o seu uso para efeitos analgésicos, antimicrobiano, antiviral, antifúngico, diminuição da inflamação, melhora na qualidade de vida, resposta cicatricial dos pacientes. Esses tipos de respostas podem ser tanto de terapia isolada ou associada com outros fármacos comumente já utilizados. Porém, há a necessidade de futuros estudos para elucidar e padronizar a questão dos tipos de doenças e qual escolha de tratamento será melhor, além de novos estudos com outras doenças que não foram testadas.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, *et al.* Studies on the biological effects of ozone. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1998; 12:67-75.
- [2] Travagli V, Zanardi I, Bernini P, *et al.* Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *Int J Toxicol*. 2010; 29:165-174.
- [3] Ogata A, Nagahata H. Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. In: *J. Vet. Med*. 2000; 62:681-686.
- [4] Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res*. 2018; 37(4):425-435.
- [5] Leite RC. Ozônio, 1ª ed. Curitiba: Corpo Mente Publicações. 1999.
- [6] Hernández O, González R. Ozonoterapia En Úlceras flebotáticas. *Rev Cubana Cir*. 2001; 40(2):123-129.

- [7] Bocci AV, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J. Transl. Med.* 2011; 9:66.
- [8] Traina A. Efeitos biológicos da água ozonizada na reparação tecidual de feridas dérmicas em ratos. [tese] São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. 2008.
- [9] Abyshov NS, Abdullayev AG, Zakirdzhaev ED, *et al.* The results of combined surgical treatment of thromboangiitis obliterans and critical lower limb ischemia using prolonged epidural analgesia and autohemotherapy with ozone. *Journal Khirurgiia.* 2016; 945-50.
- [10] Alan H, Vardi N, Özgür C, *et al.* Comparison of the Effects of Low-Level Laser Therapy and Ozone Therapy on Bone Healing. *J Craniofac Surg.* 2015; 26(5):396-400.
- [11] Dernek B, Kesiktas FN. Efficacy of combined ozone and platelet-rich-plasma treatment versus platelet-rich-plasma treatment alone in early stage knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018; 9(30):1-7.
- [12] Drozd AO, Efremov VV, Dudarev IV. The efficiency of cytoflavin and ozonotherapy in complex treatment of the myasthenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2013; 46-49.
- [13] Gulmen S, Kurtoglu T, Meteoglu I *et al.* Ozone therapy as an adjunct to vancomycin enhances bacterial elimination in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis. *J Surg Res.* 2013; 185:64-69.
- [14] Huang J, Huang J, Xiang Y *et al.* Topical ozone therapy: An innovative solution to patients with herpes zoster. *Journal of Central South University.* 2018; 23(2):168-172.
- [15] Inui T, Amitani H, Kubo K *et al.* Case Report: A Non-small Cell Lung Cancer Patient Treated with GcMAF, Sonodynamic Therapy and Tumor Treating Fields. *Anticancer Res.* 2016; 36:3767-3770.
- [16] Lu J, Guo M, Ligui H. Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis. *Journal of Central South University Medical Science.* 2018; 43(2):147-151.
- [17] Luongo M, Brigida AL, Mascolo L. Possible Therapeutic Effects of Ozone Mixture on Hypoxia in Tumor Development. *Anticancer Research.* 2017; 37: 425-436.
- [18] Özkan MTA, Vural A, Çiçek ÖF *et al.* Is hyperbaric oxygen or ozone effective in experimental endocarditis. *Journal of Surgical Research.* 2016; 202:66-70.
- [19] Taşdöven İ, Emre AU, Gültekin FA. Effects of ozone preconditioning on recovery of rat colon anastomosis after preoperative radiotherapy. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University.* 2019; 28(12):1683-1689.
- [20] Wang H, Zhou Y, Jiang Z. Ozone injection with or without percutaneous microdissection for treatment of cervical disc herniation. *Technol Health Care.* 2018; 9(37):1-9.
- [21] Zhou YT, Zhao XD, Jiang JW *et al.* Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Investigative Surgery.* 2016; 1-6.
- [22] Campanati A, Blasio S, Giuliano A *et al.* Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: a prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. *Burns.* 2013; 39(6):1178-1183.
- [23] Cardoso CC, Filho ED, Pichara NL *et al.* Ozonioterapia como tratamento adjuvante na ferida de pé diabético. *Rev. Med. Minas Gerais.* 2010; 20:442-445.
- [24] Polydorou O, Pelz K, Hahn P. Antibacterial effect of an ozone device and its comparison with two dentin-bonding systems. *Eur J Oral Sci.* 2006; 114:349-352.
- [25] Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, *et al.* Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases: A Review. Hindawi Publishing Corporation. 2010; 29:9.
- [26] Junior JOO, Lages GV. Ozonioterapia em lombociatalgia. *Rev. Dor.* 2012; 13:3.
- [27] Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, *et al.* Ozone Therapy in Medicine and Dentistry. *The Journal of Contemporary Dental Practice.* 2008; 9(4):1-9.
- [28] Conselho Regional de Medicina Veterinária do Estado do Rio de Janeiro. Ozonioterapia na Medicina Veterinária: uma análise sob o ponto de vista. [acesso 16 nov. 2020] Disponível em: <http://www.crmvrj.org.br/ozonioterapia-na-medicina-veterinaria-uma-analise-sob-o-ponto-de-vista-etico/#:~:text=Na%20Medicina%20Veterin%C3%A1ria%2C%20tamb%C3%A9m%20vem,e%20infec%C3%A7%C3%B5es%20cut%C3%A2neas%20por%20v%C3%A1rios>