

APLICABILIDADE CLÍNICA CIRÚRGICA DA OZONIOTERAPIA EM PEQUENOS ANIMAIS: REVISÃO DE LITERATURA

SURGICAL CLINICAL APPLICABILITY OF OZONIOTHERAPY IN SMALL ANIMALS: LITERATURE REVIEW

Marcelo Pelozzo HAYASHI¹; Milena FRIOLANI²

¹*Médico Veterinário Aprimorando em Clínica Cirúrgica de Pequenos
Animais/UNIMAR – marcelohay@gmail.com*

²*Docente do curso de graduação em Medicina Veterinária/UNIMAR –
mfriolani@hotmail.com*

Resumo

O gás ozônio (O₃), descoberto no século XIX vem sendo utilizado em diversas áreas, como tratamento de água, higienizador de alimentos, tratamento de enfermidades, antisséptico em hospitais entre outros. Quando aplicada corretamente essa terapia tem obtido excelentes resultados. O ozônio possui diversas propriedades terapêuticas e atividades biológicas. Os mecanismos através dos quais esse gás atua, estão diretamente relacionados com os produtos gerados pela interação seletiva desse gás com componentes orgânicos das células. A ozônioterapia já vem sendo amplamente utilizada na medicina humana e começa a ganhar espaço na medicina veterinária, como mais uma opção de tratamento das diversas enfermidades que acometem os animais, sendo associada com outras terapias. Na medicina veterinária o O₃ pode ser usado em diversas situações, dentre elas no tratamento de feridas, infecções, doenças inflamatórias, terapia complementar em oncologia. A utilização do ozônio terapêutico se dá pela utilização de uma mistura dos gases oxigênio e ozônio por diversas vias de administração. De acordo com a indicação e condições do paciente, a mistura de oxigênio e ozônio pode ser administrada via insuflação retal, tratamento tópico, injeção intra-articular, subcutânea e auto-hemoterapia. Já são conhecidas algumas propriedades terapêuticas do O₃ como sua propriedade

antimicrobiana, cicatrizante, imunoestimulante, anti-hipóxia entre outras. Esta revisão irá apresentar as principais propriedades terapêuticas do ozônio, seus benefícios e aplicabilidade já descritos na medicina veterinária.

Palavras-chave: Ozônio. Ozônioterapia. Terapia complementar.

Abstract

Ozone gas (O_3), discovered in the nineteenth century has been used in several areas, such as water treatment, food sanitizer, treatment of diseases, antiseptic in hospitals among others. When applied correctly this therapy has obtained excellent results. Ozone has several therapeutic properties and biological activities. The mechanisms through which this gas acts are directly related to the products generated by the selective interaction of this gas with organic components of the cells. Ozone therapy has already been widely used in human medicine and has begun to gain space in veterinary medicine, as a further option to treat the various diseases that affect animals and is associated with other therapies. In veterinary medicine O_3 can be used in several situations, among them in the treatment of wounds, infections, inflammatory diseases, complementary therapy in oncology. The use of therapeutic ozone occurs through the use of a mixture of oxygen and ozone gases by various routes of administration. According to the indication and conditions of the patient, the mixture of oxygen and ozone can be administered via rectal inflation, topical treatment, intra-articular injection, subcutaneous and auto-hemotherapy. Some therapeutic properties of O_3 are already known as its antimicrobial, healing, immunostimulating, anti-hypoxic properties, among others. This review will present the main therapeutic properties of ozone, its benefits and applicability already described in veterinary medicine.

Keywords: Ozone. Ozone therapy. complementary therapy.

REVISÃO DE LITERATURA

O gás ozônio, descoberto no século XIX, vem sendo utilizado em diversas áreas, como tratamento de água, higienizador de alimentos, tratamento de enfermidades, antisséptico em hospitais entre outros. Quando aplicada corretamente, a ozonioterapia tem obtido excelentes resultados (SANCHEZ, 2008). O ozônio possui diversas propriedades terapêuticas e atividades biológicas, é um gás extremamente reativo e instável. Seus mecanismos de ação estão diretamente relacionados com os produtos gerados pela interação seletiva desse gás com componentes orgânicos do paciente (GARCIA *et al.*, 2008a).

O O₃ foi descoberto no ano de 1840 por Christian Friedrich Schönbein, pela percepção de um odor característico quando o oxigênio era submetido a descargas elétricas (GROOTVELT *et al.*, 2004; VERANES *et al.*, 1998; VERANES *et al.*, 1999). A utilização para fins terapêuticos teve seu primeiro relato durante a I Guerra Mundial (1914-1918), no tratamento de úlceras gangrenosas pós-traumáticas, feridas infectadas, fístulas e queimaduras por contato direto com o gás (SUNNEN, 1988; ARENCIBIA *et al.*, 2006). No Brasil, essa modalidade terapêutica foi introduzida no ano de 1975, pelo médico Heinz Konrad (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA, 2018).

Devido à alta reatividade do O₃ com substâncias orgânicas, os materiais utilizados na ozonioterapia devem ser selecionados para os diferentes tipos de equipamentos. Nos geradores, devem ser utilizados somente os seguintes materiais: teflon, alumínio anodizado, aço inoxidável, cerâmica e vidro. Para a aplicação, somente materiais ozônio-resistentes devem ser empregados como polietileno, polipropileno, vidro e teflon. Qualquer plástico, principalmente da seringa, deve ser siliconado (BECK; WASSER; VIEBAHN-HANSLER, 1989).

O ozônio é uma molécula de estrutura cíclica tri-atômica do átomo de oxigênio (O). Essa molécula pode rapidamente se decompor em átomos puros de oxigênio, dióxigênio (O₂) e em potentes oxidantes dependendo da temperatura e pressão. Em temperatura ambiente, possui coloração azul, odor característico podendo ser notado em concentrações acima de 2ppm (STÜBINGER; SABER; FLIPPI, 2006). Por ser uma molécula instável, ela se decompõe facilmente em oxigênio por reação exotérmica (GROOTVELT *et al.*, 2004a), apresentando meia vida de quarenta minutos a 20-25 °C, não podendo ser armazenado, devendo ser rapidamente utilizado (BOCCI, 2004; BULIÉS

et al., 1997). Ele possui a capacidade de reagir com ácidos gordurosos polisaturados, antioxidantes como ácido ascórbico e úrico, compostos tiol com grupo –SH, como cisteína, glutathione, albumina e outros. Todos esses compostos, ao interagir com o ozônio funcionam como doadores de elétrons e sofrem oxidação, gerando de forma simultânea, moléculas reativas de oxigênio (ERO) e produtos oxidantes lipídicos (POL), compostos responsáveis pelas reações bioquímicas induzidas pelo ozônio (BOCCI, 2004, 2006b, 2007).

O peróxido de hidrogênio é a principal ERO, sendo o principal mensageiro do ozônio capaz de provocar diversos efeitos celulares. Ele é uma das moléculas sinalizadoras intracelulares mais importantes que interagem com diversas células do sangue, como nos eritrócitos podem alterar a glicólise, aumentando a formação de energia e o transporte de oxigênio para o interior das células; pode aumentar a atividade das plaquetas e como consequência aumento da liberação de autacóides e fatores de crescimento, podendo favorecer reparação de feridas teciduais; nos neutrófilos e leucócitos podem ativar e estimular a síntese de interleucinas e citocina, podendo favorecer a reativação fisiológica do sistema imune deprimido (BOCCI 2004, 2006c). As POL são mais estáveis e possui maior difusão em relação as ERO podendo apresentar maior toxicidade dependendo da concentração. Em baixas concentrações, as reações com POL podem ser benéficas por gerarem processos oxidativos agudos que funcionam como sinalizadores ao organismo de outros estresses oxidativos existentes, estimulando mecanismos antioxidativos como as enzimas antioxidantes superóxido dismutase, glutathione-reductase, glutathione-peroxidase, heme-oxigenase I e catalase. A ação dessas enzimas pode aumentar a liberação de células tronco, favorecendo a reconstituição de tecidos (BOCCI, 2004a, 2006a, b, 2008).

Diversas propriedades terapêuticas do ozônio já foram descritas na literatura científica e na presente revisão, serão citadas as propriedades antimicrobianas, cicatrizante, imunoestimulante, anti-hipóxia e adjuvante na oncologia. A ação antimicrobiana do O₃ ocorre devido ao ataque à parede celular bacteriana oxidando glicopeptídeos, glicoproteínas e aminoácidos, alterando a permeabilidade causando sua rápida lise (PEZZI, 2009; SILVA *et al.*, 2011) e promove oxidação dos aminoácidos e ácidos nucleicos ao adentrar a célula (OGATA; NAGAHATA, 2000; RIFA; MUSA, 2005). Ocorre também inibição da atividade metabólica, alteração de cápsula, e estimulação de produção de anticorpos STUBINGER *et al.*, 2006. A propriedade

cicatrizante é explicada pelo aumento da migração de fibroblastos para a lesão (XIAO *et al.*, 2017) e aumento na síntese de colágeno e a expressão de citocinas, especialmente o TGF- β 1 (AZARPAZHOOH, LIMEBACK, 2008; FILIPPI, 2001). Sobre a propriedade imunoestimulante, o O₃ estimula a síntese de imunoglobulinas, pode ativar macrófagos e aumentar a sensibilidade dos microrganismos à fagocitose (TERESA *et al.*, 2008), causa aumento de interferon, fator de necrose tumoral, interleucina IL-2 (BOCCI, 2008b; ORAKDOGEN *et al.*, 2016). A propriedade anti-hipóxia torna a cadeia respiratória mais eficiente (MADEJ *et al.*, 2007), pode aumentar a atividade da fosfofrutocinase, aumentando a taxa de glicólise, causando aumento ATP e 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) na célula causando aumento da dissociação da oxihemoglobina, permitindo que a hemoglobina ligada ao oxigênio seja descarregada mais prontamente nos tecidos isquêmicos (BOCCI, ZANARDI, TRAVAGLI, 2011). A propriedade adjuvante do ozônio no tratamento oncológico pode ser explicada pelas suas propriedades anti-hipóxia, tendo em vista que a isquemia e hipóxia tumoral são fatores adversos bem conhecidos no tratamento do câncer. Eles conferem resistência aos procedimentos de quimioterapia e radioterapia causando progressão do crescimento tumoral mesmo estando em tratamento (VAUPEL, HOCKEL, MAYER, 2007). A ozonioterapia deve sempre ser um tratamento complementar ao tratamento convencional, em colaboração com os oncologistas e outras especialidades responsáveis pelo paciente (CLAVO *et al.*, 2018).

As vias de administração utilizadas na ozonioterapia são: insuflação retal e vaginal, auto-hemoterapia maior, auto-hemoterapia menor, interarticular, insuflação em “bags”, tópico de água/óleo ozonizado e outras (BOCCI, 2005). No método de insuflação retal, a mistura de O₂-O₃ é administrada com o uso de sonda retal e seringa siliconada e o efeito obtido é um aumento na pressão de O₂ na parede intestinal e nos vasos mesentéricos (BECK, WASSER, VIEBAHN-HANSLER, 1989). Na auto-hemoterapia maior, são retirados do paciente 50 a 100 ml de sangue venoso e armazenados em frasco com vácuo ou bolsa de transfusão siliconada contendo citrato de sódio, em seguida aplica-se a mistura de O₂-O₃ obtida pelo gerador de ozônio com seringa siliconada e então homogeneíza por 5 minutos e reinfunde-se o sangue no paciente (BECK, WASSER, VIEBAHN-HANSLER, 1989). Já na auto-hemoterapia menor, são retirados 2 a 5 ml de sangue venoso do paciente e colocado em um sistema onde são adicionados 10 ml da mistura de O₂-O₃ e posteriormente é aplicado por via intramuscular no paciente (BECK, WASSER, VIEBAHN-HANSLER, 1989). Na aplicação intrarticular, realiza-se anestesia

local e é injetado cerca de 20 ml da mistura de O₂-O₃. Caso a aplicação for peri-articular utiliza-se apenas 10 ml da mistura. Por ser um método invasivo, o procedimento deve ser realizado de forma estéril (BECK, WASSER, VIEBAHN-HANSLER, 1989). Na utilização tópica por meio de água ozonizada, é utilizado água bidestilada que foi ozonizada por borbulhamento de ozônio obtido a partir de gerador durante 5 minutos (BOCCI, 2005). Semelhantemente à água ozonizada, o óleo ozonizado também é obtido a partir de borbulhamento de O₃ em óleo por tempo variável (BOCCI, 2005). A aplicação de O₃ por insuflação em bags, é necessário a utilização de materiais ozônio-resistentes e um sistema fechado, onde a mistura O₂-O₃ é administrado por 20 a 30 minutos (OLIVEIRA, 2007).

A ozonioterapia causa um número extremamente baixo de efeitos colaterais, porém já foram registradas quatro mortes por embolismo pulmonar após a administração intravenosa de O₂/O₃ (BOCCI, 2004). A inalação direta do ozônio (0,1 a 1ppm) pode ser tóxica para o trato respiratório superior, podendo causar irritação das vias superiores, rinite, dores de cabeça, e ocasionalmente, náusea e vômito, entretanto esses efeitos não são frequentes, com ocorrência de menos de 0,0007% (NOGALES *et al.*, 2008; NAKAO *et al.*, 2009).

Na medicina humana, a ozonioterapia é indicada para o tratamento de diversas patologias, como doenças infecciosas agudas ou crônicas, infecções resistentes a antibióticos, doenças hepáticas, doenças autoimunes, doenças com isquemia crônica, doenças degenerativas, doenças neurológicas, doenças ortopédicas, afecções odontológicas e doenças da pele (BOCCI, 1999, 2004a, 2006b; BAYSAN; WHILEY; LYNCH, 2000).

Alguns trabalhos publicados na medicina veterinária, corroboram com as propriedades terapêuticas já descritas nessa revisão. Em relação as propriedades cicatrizante e antimicrobiana Garcia *et al.*, (2008b) descreveu o tratamento de lesões fúngicas em pele de tartaruga após a utilização de água e óleo ozonizado; Traina (2008) relatou a cicatrização mais rápida em feridas padronizadas em ratos; Sanchez (2008) descreveu a utilização de óleo ozonizado no tratamento tópico de lesão de pele em porquinho-da-índia; Reis (2018), relata o tratamento de pitiose em equinos por meio de administração de O₃ com *bag*; Silva Junior (2018) relata diminuição do tempo cicatricial no tratamento de ferida contaminada em canídeo; Matos Neto *et al.* (2012) relataram a utilização do O₃ como método auxiliar no tratamento de uma ferida incisa, suja,

contaminada e profunda em equino. Os autores concluíram que a utilização do ozônio foi um adjuvante eficaz no tratamento da ferida, possibilitando o retorno precoce à atividade; Lima *et al.* (2018) relata o uso de O₃ por via tópica, com a utilização de óleo ozonizado e “bag”, em ferida associada à periostite infecciosa em um equino, observando menor tempo de cicatrização da lesão; Garcia *et al.* (2008c), relataram a utilização da auto-hemoterapia maior no tratamento de ferida em uma égua diagnosticada com habronemose cutânea, onde foi observado a gradativa formação de tecido de regeneração em substituição à pele necrosada. Sobre a propriedade Anti-hipóxia, relatamos em medicina veterinária um trabalho realizado por Alves *et al.* (2004) onde foi estudado o efeito do ozônio em lesões de reperfusão de jejuno em treze equinos. Os autores comprovaram a eficiência do ozônio na recuperação das lesões de reperfusão através da avaliação histomorfológica; Em casos de urovagina houve diminuição no número de inseminações artificiais e menor descarte de vacas no grupo tratado com solução fisiológica ozonizada. Tal resultado provavelmente ocorreu devido ao efeito bactericida e anti-inflamatório do O₃, melhorando o ambiente para a fecundação com maior eficácia que a solução com antibiótico utilizada (ZOBEL *et al.*, 2012).

Em relação as propriedades adjuvantes nos tratamentos oncológicos, Sousa (2009), relatou a diminuição no número de aplicações de sulfato de vincristina no tratamento de TVT (tumor venéreo transmissível). A respeito da propriedade imunoestimulante, Ballardini (2006) avaliou o efeito da auto-hemoterapia maior em equinos e observou a melhora no desempenho atlético de animais hípidos, normalização de quadros de trombocitopenia, anemia e leucocitose após terapia com 500 ml de sangue; Tsuzuki *et al.* (2015) avaliaram o efeito da auto-hemoterapia maior em equinos de corrida em início de treinamento sobre a capacidade antioxidante, constatando um aumento no potencial antioxidante biológico e menor estresse oxidativo nos animais tratados até 14 dias depois. Quanto a propriedade antinflamatória do O₃ Lake *et al.* (2004) estudaram efeito do ozônio para o tratamento de endoftalmite em coelhos. Segundo os autores os animais que receberam a aplicação do ozônio mostraram redução significativa da reação inflamatória ocular; Ogata e Nagahata (2000), utilizaram O₃ no tratamento de mastite clínica via intramamária verificando a diminuição de dor local e do estado febril; Teixeira *et al.* (2013) demonstrou que a aplicação intra-retal de ozônio e injeções de ozônio em pontos de acupuntura é tão eficaz quanto ao uso de meloxicam para analgesia pós-operatória em cães submetidos à OH eletiva.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos trabalhos científicos, principalmente na medicina humana e odontologia, apresentam as propriedades terapêuticas do ozônio. Apesar de não ser uma modalidade terapêutica reconhecida pelos conselhos de medicina e medicina veterinária no Brasil, a ozonioterapia pode ser utilizada como uma abordagem terapêutica complementar no tratamento de diversas doenças. Entretanto, mais estudos sobre o tema devem ser realizados, principalmente na medicina veterinária, onde a literatura científica sobre o tema é escassa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, G. E. S. *et al.* Efeitos do ozônio nas lesões de reperfusão do jejuno em equinos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. v.56, n.4, p.433-437, 2004.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZÔNIOterapia. *História da Ozonioterapia*. 2018. Disponível em: <<http://www.aboz.org.br/ozonize-se/historia-da-ozonioterapia/7/>>. Acesso em: 07 dez. 2018.
- AZARPAZHOOH, A.; LIMEBACK, H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *Journal of Dentistry*. V. 36, n. 2, p. 104-16, 2008.
- BALLARDINI, E. Changes in Haemochromocytometric Values in Horses after Ozone Auto- haemotransfusion. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*, v. 5, p. 47–52, 2006.
- BECK, E. G., WASSER, R., VIEBAHN-HANSLER. The current status os ozone therapy. Empirical developments and basic research. *Medical Society for the Use of Ozone in Prevention and Therapy*. Forsch Komplementarmed. V. 5, n. 1, p. 61-75, 1989.

BOCCI V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *British Journal of Biomedical Science*. V. 56, n. 4, p. 270-279, 1999.

BOCCI, V. A. How Ozone acts and how it exerts therapeutic effects. In: LYNCH E. *Ozone: the revolution in dentistry*. Reino Unido: Quintessence Publishing Books, 2004. Cap. 1.1, p. 15-22.

BOCCI, V. Physical-chemical proprieties of ozone. *Ozone: a new medical drug*. Dordrecht: Springer; 2005.

BOCCI, V. A. Comparative clinical studies between HOT and ozone therapy in selected chronic pathologies are urgently needed. *Archives of Medical Research*. v. 37, n. 1, p. 919, 2006a.

BOCCI, V. A. Scientific and medical aspects of ozone therapy: state of the art. *Archives of Medical Research*. V. 37, n. 4, p. 425-435, 2006b.

BOCCI V. A. Can ozone therapy be performed if the biochemistry of the process cannot be controlled? *Archives of Medical Research*. v. 38, n. 5, p. 584-585, 2007.

BOCCI, V. Does ozone really "cure" cancer? *Int J Cancer*. V. 123, n. 5, p. 1212-1222, 2008b.

BOCCI, V. A.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *J Transl Med*. V. 9, n. 1, p. 66, 2011.

BULIÉS, J. C. E.; DÍAZ, O. V.; RAUDER, R. S.; VALDÉS, Y. L.; GARCÍA, C. L. Resultados terapéuticos en la osteoartritis de la rodilla con infiltraciones de ozono. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. N. 16, n. 2, p. 124-132, 1997.

CLAVO, B. *et al.* Ozone therapy as adjuvante for câncer treatment: is further research warranted? *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. V. 2018, p. 1-11, 2018

FILIPPI, A. The effects of ozonized water on epithelial wound healing (in Germany). *Dtsch Zahnärztl Z.* v. 56, p. 104-108, 2001.

GARCIA, C. A. *et al.* Autohemoterapia maior ozonizada no tratamento de erliquiose canina: relato de caso. In: Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 35, 2008, Gramado. Relato de caso. Gramado: Adaltech, 2008a.

GARCIA, C. A.; SANTOS, A. L.; RINALDI, F. C. Ozonioterapia em lesões fúngicas de pele de tartarugas. *Phrynops Geoffroanus; Trachernys Dorbigni; Trachernys Saitpaelegans.* In: Simpósio Segunda Escola de Ozonioterapia. São José dos Campos, 2008b.

GARCIA, C. A. *et al.* Autohemoterapia maior ozonizada no tratamento de habronemose em equino: relato de caso. In: 35o Congresso Brasileiro de Medicina Veterinaria, Gramado, Rio Grande do Sul; 2008c. p. 3-4.

MADEJ, P. *et al.* Ozonotherapy in an induced septic shock. I. Effect of ozonotherapy on rat organs in evaluation of free radical reactions and selected enzymatic systems. *Inflammation.* V. 30, n.1-2, p. 52-58, 2007.

GROOTVELT, M. *et al.* History of clinical applications of ozone. In: Lynch E. *Ozone: the revolution in dentistry.* Reino Unido: Quintessence Publishing Books; 2004. Cap. 1.2, p. 23-30.

LAKE, J. C. *et al.* Efeito terapêutico da aplicação intra-ocular de ozônio em modelo experimental de endoftalmite por *Staphylococcus epidermidis* em coelhos. *Arquivo Brasileiro de Oftalmologia.* V. 67, n. 4, p.575-579, 2004.

LIMA, A. M. S. *et al.* Ozonioterapia em ferida associada a priostite infecciosa em um equino. *V Semana de Medicina Veterinária- SEMVET.* 2018.

MATOS NETO, A.; VILARINDO, M. C.; OLIVEIRA, M. da S. *Ozonioterapia no tratamento de infecção pós-operatória de desmotomia do ligamento anular palmar em equino: relato de caso*. In: CBCAV, 11., 2012, Florianópolis: CBCAV, 2012.

NOGALES, C. G. *et al.* Ozone Therapy in Medicine and Dentistry, *The Journal of Contemporary Dental Practice*, v.9, n.4, p. 75-84, 2008.

OGATA, A.; NAGAHATA, H. Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science*. v. 62, n. 7, p. 681-686, 2000.

OLIVEIRA, J. T. C. *Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas*. 2007. 256 f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Enfermagem, Proesa, São Paulo, 2007.

PEZZI, E. *O uso do ozônio como sanitizante em pós colheita de produtos agrícolas*. 2009. 37p. Monografia (Especialista em Fitossanidade). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

REIS, R. W. *et al.* Ozonioterapia no tratamento para pitiose em equinos. **XVII fórum de pesquisa científica e tecnológica**. Universidade Luterana do Brasil, 2018.

RIFA, D. E.; MUSA, Q. J. V. Ozonoterapia intraarticular en la enfermedad artrósica de rodilla. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*. v. 19, n. 1, 2005.

SANCHEZ, C. M. S. *Utilização do óleo ozonizado para tratamento tópico de lesões em porquinho da índia (cavia porcellus)*. 2008. 38 f. Monografia (especialização em clínica médica e cirúrgica de animais selvagens). Universidade Castelo Branco, Atibaia, 2008.

SILVA JUNIOR, J. I. S. Ozonioterapia no tratamento de ferida contaminada em canídeo (CANIS LUPUS FAMILIARIS). Relato de caso. *Revista Investigação* v. 17, n. 4, 2018.

SOUSA, F. B. *Auto-hemoterapia como terapia auxiliar no tratamento de tumor venéreo transmissível*. Monografia. Faculdade Ucb. Goiânia, 2009.

STÜBINGER. S.; SABER, R.; FILIPPI, A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence International*. v. 24, n. 50, p. 353-359, 2006.

TEIXEIRA, L. R. *et al.* Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *The veterinary journal*. v. 197, n. 3, p. 794-799, 2013.

TERESA, B. *et al.* **Practical use of ozone in dentistry-comments**. *Ann Universitalis Maria Curie-Sklodowska Lubin-Polonia* v. 63, n. 28, 2008.

TRAINA, A. *Efeitos biológicos da água ozonizada na reparação tecidual de feridas dérmicas em ratos*. Tese De Doutorado. São Paulo: Faculdade De Odontologia Da Usp, 2008.

TSUZUKI, N. *et al.* Effects of ozonated autohemotherapy on the antioxidant capacity of Thoroughbred horses. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 77, n. 12, p. 1647–1650, 2015.

VAUPEL, P.; HOCKEL, M.; MAYER, A. “Detection and characterization of tumor hypoxia using pO₂ histography”. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 9, n. 8, p. 1221–1235, 2007.

VERANES, X. G.; NÁPOLES, Y. N.; CONTRERA, H.; LUQUE, R. F.; BLANCO, C. M. Labor de enfermera em la aplicación de la azonoterapia em retinosis pigmentaria. *Revista Cubana Enfermería*. v. 14, n. 2, p. 99-102, 1998.

VERANES, X. G. *et al.* Resultados de los costos en ozonoterapia. *Revista Cubana Enfermería*. v. 15, n. 2, p. 104-108, 1999.

XIAO, W. *et al.* Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Bioscience Reports*. V. 37, n. 6, 2017.

ZOBEL, R.; TKALČIĆ, S. Efficacy of Ozone and Other Treatment Modalities for Retained Placenta in Dairy Cows. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 48, n. 1, p. 121–125, 2013.