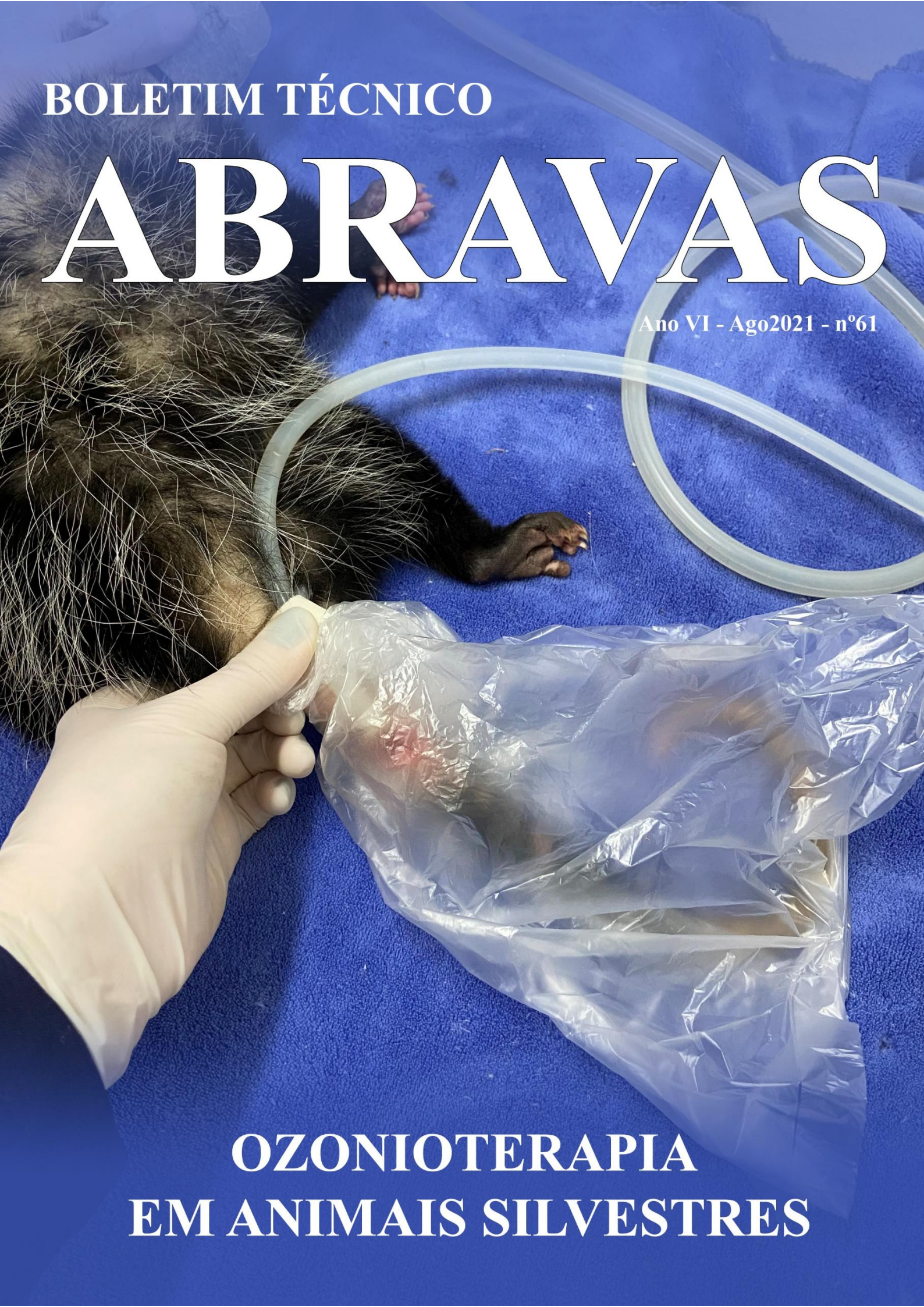


BOLETIM TÉCNICO

ABRAVAS

Ano VI - Ago2021 - nº61



**OZONIOTERAPIA
EM ANIMAIS SILVESTRES**

BOLETIM TÉCNICO ABRAVAS



Publicação digital da Associação Brasileira de Veterinários de Animais Selvagens - Ano VI - Ago/2021 - nº61

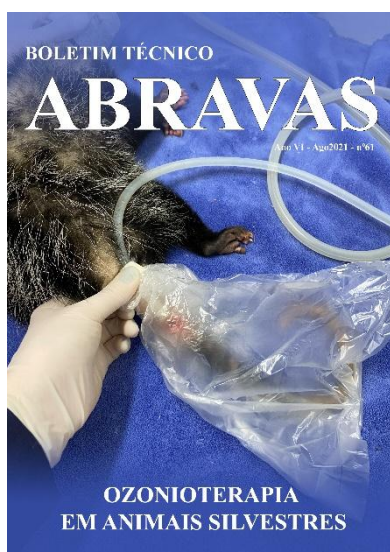


Foto da capa:

Imagem: Lilian Karnopp

Todos os direitos são reservados a Associação Brasileira de Veterinários de Animais Selvagens – ABRAVAS. É proibida a duplicação ou reprodução deste arquivo, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da Associação.

Profissional convidada:



Lilian Karnopp

liliankarnopp@gmail.com

Médica Veterinária, graduada pela Universidade Federal de Pelotas (UFPeL) - 2018.

Pós-Graduada em Clínica Médica de Pequenos Animais e Endocrinologia - 2020.

Pós-Graduada em Clínica Médica de Animais Silvestres – 2021.

Mestranda do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Pelotas (PPG-UFPeL)/ Núcleo de Reabilitação da Fauna Silvestre. Linha de pesquisa: Efeitos da ozonioterapia *In Vitro* sobre o *Trichomonas gallinae* de aves silvestres. Sócia-proprietária da empresa Ozoovet, Ozonioterapia para animais exóticos e silvestres.

OZONIOTERAPIA EM ANIMAIS SILVESTRES

RESUMO

O uso da ozonioterapia vem ganhando destaque na medicina veterinária nos últimos anos por apresentar resultados rápidos e eficazes, o que o torna um aliado no tratamento de diversas enfermidades. Devido à sua praticidade, economia e versatilidade, o tratamento também vem ganhando espaço na medicina de animais silvestres. A ozonioterapia tem ação antimicrobiana, antiviral, anti-inflamatória, estimulante do sistema imunológico, anticoagulante, entre outras. Pode ser utilizada por diversas vias, como tópica, intramuscular, subcutânea, intra-articular, intrarretal e demais vias, se tornando adaptável à fisiologia da espécie a ser tratada, diminuindo, portanto, o tempo de manipulação e, conseqüentemente, de estresse. Ainda não há relatos de resistência bacteriana ao gás de ozônio, tornando essa terapia ideal nos casos de infecções por agentes resistentes aos tratamentos convencionais. Assim, devido às vantagens e à segurança do tratamento, a ozonioterapia vem sendo estudada e relatada para contribuir também com a clínica de animais silvestres.

Palavras-chave: ozônio; conservação; medicina integrativa

Ozonioterapia

O ozônio (O₃) é um gás instável, incolor e de odor característico, constituído por três átomos de oxigênio e sendo uma forma alotrópica do mesmo. É encontrado na estratosfera, desempenhando a função de filtrar os raios ultravioleta (UV) emitidos pelo Sol. Forma-se quando as moléculas de oxigênio (O₂) se rompem, sendo que, os átomos separados (Figura 1), combinam-se individualmente com outras moléculas de oxigênio^{1,2}.

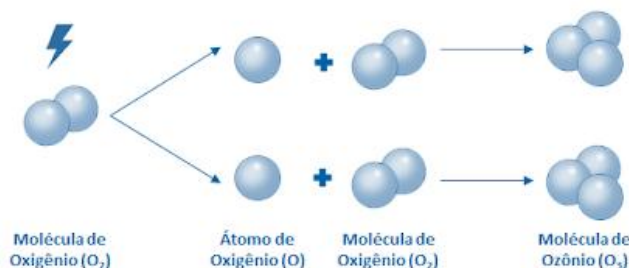


Figura 1: Fórmula química do gás ozônio. Fonte: BrasilOzônio.

A ozonioterapia é o uso de ozônio como medicamento ativo no tratamento das mais variadas doenças. O ozônio medicinal é sempre uma mistura de ozônio com oxigênio, em quantidades e concentrações que variam conforme a doença a ser tratada³, obtido através de um equipamento gerador de ozônio (Figura 2). O oxigênio é conectado através de um cilindro com o gás acoplado ao aparelho e sofre descargas elétricas, se transformando em duas moléculas de oxigênio atômico, que se unem novamente a uma molécula de oxigênio, originando ozônio⁴.



Figura 2: Equipamento gerador de ozônio. Fonte: Eccovet.

O objetivo da ozonioterapia é provocar um estresse oxidativo agudo controlado, adequado e transitório (não sendo placebo) sem gerar um estresse oxidativo crônico. A estimulação do sistema oxidante é atingida através de pequenos e repetidos choques oxidativos. O ozônio se dissolve em poucos minutos no plasma e desaparece, gerando mensageiros essenciais em suas ações terapêuticas: as espécies reativas do oxigênio (ERO). As principais delas são: o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), responsável pelos efeitos imediatos, e uma mistura de produtos de lipidioperoxidação (LOP's), responsável pelos efeitos tardios. Estes produtos aumentam a capacidade de autorregulação, ou seja, ocorre estímulo dos mecanismos naturais responsáveis pela proteção das células e do organismo^{5,6}.

Nos últimos anos, a ozonioterapia tem se destacado por ser economicamente viável, por apresentar menor invasividade se comparada a alguns tratamentos convencionais, bem como por seus efeitos benéficos. Dentre os seus efeitos mais conhecidos destacam-se a diminuição da fibrinogenemia, a redução da agregação plaquetária, a ativação da enzima fosfofrutoquinase (que acelera a glicólise, aumentando significativamente as moléculas de ATP), e a interação com ácidos graxos insaturados das membranas (promovendo maior fluidez das mesmas). Além disso, apresenta efeito protetor em alguns constituintes do sistema antioxidante nos rins, tais como, as catalases, a glutatona peroxidase, promovendo a redução concomitante da peroxidação lipídica e dos níveis de creatinina, característicos de função renal deficiente. Devido à sua facilidade de se dissolver no plasma sanguíneo, o ozônio ativo age nas hemácias, atenuando a ligação do oxigênio com a hemoglobina, conferindo uma maior capacidade de troca gasosa e, por consequência, uma melhora na oxigenação dos tecidos. A ozonioterapia prolongada confere à medula óssea a capacidade de liberar novos eritrócitos com características bioquímicas melhoradas, além de ter ação antifúngica, antibacteriana, anti-inflamatória e analgésica^{8,5,9,10}.

1. Ações da ozonioterapia

O ozônio apresenta ação bactericida, viricida e fungicida, e pode ser usado no tratamento de diversas enfermidades^{12,13}. Os efeitos bactericidas ocorrem pela interrupção da integridade dos fosfolipídios e lipoproteínas da membrana citoplasmática e da parede celular dos microrganismos, e as bactérias gram-negativas são mais sensíveis ao ozônio devido à peroxidação desses compostos das membranas. O efeito viricida é devido aos danos da região do capsídeo viral, que é estruturado por fosfolipídios e glicoproteínas^{14,13}. Em fungos, o ozônio demonstrou ser eficaz no controle das formas de leveduras de *Candida albicans*, prevenindo ainda a formação de tubos germinativos e de biofilmes^{15,16}. Assim como nos vírus, o ozônio promove alterações no DNA e RNA de espécies fúngicas^{17,16}.

Em parasitologia, seu uso apresentou resultados promissores contra ovos de helmintos, principalmente devido à capacidade do ozônio de reagir com quinona,

substância presente na parede externa e interna dos ovos desses parasitos^{11,16}. O efeito acaricida do ozônio é dose-dependente, promovendo a formação de crateras na cutícula e no espiráculo respiratório dos parasitos que, conseqüentemente, culminam na morte das fêmeas antes da oviposição¹⁶.

A utilização desse gás contra protozoários também tem sido estudada recentemente, devido ao potencial zoonótico de muitas espécies. O uso do óleo ozonizado *in vitro* apresentou efeito contra formas promastigotas de *Leishmania spp.*, com resposta superior e sinérgica ao Glucantime® (antimoniato de meglumina), medicamento usado no tratamento da doença em seres humanos^{18,19,16}.

A concentração terapêutica de O₃ estimula a produção de citocinas, interferons e interleucinas, que alertam outras células do sistema imunológico e definem toda a cascata de resposta imune^{20,2}. Além disso, o O₃ inibe moléculas de aderência, o que pode reduzir o processo inflamatório local^{21,2}. É provado que o O₃ atua diretamente sobre os mediadores químicos da inflamação, inibindo a formação do ácido araquidônico e a síntese de prostaglandinas, atuando também nas citocinas e bloqueando a inflamação. Em termos práticos, estas condições geram uma rápida analgesia e redução da inflamação, tanto nas lesões agudas, quanto nas crônicas^{22,2}.

A flexibilidade dos eritrócitos é aumentada pelo tratamento com ozônio, o que facilita a passagem dos mesmos pelos vasos capilares, garantindo um melhor suprimento de oxigênio tecidual^{23,24}. Também reduz a adesão plaquetária, atua como analgésico, anti-inflamatório e estimulante do sistema retículo-endotelial^{25,24}.

A ozonioterapia é contraindicada para animais que sofrem de hipertireoidismo, anemia, hipoglicemia e para indivíduos com deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase, condição clínica conhecida como favismo (anomalia hereditária que afeta o sangue), pois existe risco de hemólise. A ozonioterapia pode ser considerada uma terapia natural, de baixo risco, com poucas contraindicações e com efeitos secundários mínimos, desde que seja realizada por profissionais com formação adequada^{26,27}. O ozônio não deve ser inalado, pois pode ser nocivo ao sistema respiratório, podendo causar toxicidade progressiva, inicialmente, com tosse e lacrimejamento e, dependendo da concentração, pode levar ao óbito^{28,27}. No caso de eventual intoxicação, o paciente deverá ser mantido em posição supina, inalando O₂ e receber vitamina E, ácido ascórbico e n-acetilcisteína^{29,2}.

2. Vias de administração

Existem variadas vias de aplicação do ozônio na medicina veterinária, sempre levando em consideração o estado de saúde do paciente e as características do processo patológico. As vias de aplicação são divididas entre sistêmicas e locais, sendo as sistêmicas classificadas como: auto-hemoterapia maior, auto-hemoterapia menor, intrarretal e intramuscular. As vias de aplicação locais, por sua vez, são classificadas em: local em forma de *bagging* ou *cupping*, subcutânea, intra-auricular, intravaginal, intra-articular, uretral, ótica ou conjuntival^{28,27}.

A seleção da via mais adequada deve ter em conta a enfermidade, o seu estágio e, igualmente, a condição do paciente^{30,31}.

A concentração do ozônio pode variar de 1 a 100 µg/ml de gás, e é determinada de acordo com a doença a ser tratada. Este coeficiente terapêutico é definindo através da concentração, do volume e da via de administração, distinguindo um tratamento eficaz de uma dose tóxica^{32,33}.

Na auto-hemoterapia maior, é colhido do animal entre 5 e 150 ml de sangue, de acordo com o peso do animal, por uma seringa ou bolsa de transfusão contendo anticoagulante. Após a colheita do sangue, adiciona-se o volume indicado do gás,

homogeneizando-se o recipiente em movimentos circulares, e em seguida, a mistura deve ser injetada no animal por via intravenosa. A auto-hemoterapia menor consiste em colher uma pequena quantidade de sangue do animal (2 a 5ml), com o uso de uma seringa contendo anticoagulante e adicionar o ozônio misturando vigorosamente e reaplicando por via intramuscular^{34,27}.

O tratamento tópico, com *bag* ou touca, consiste em um método muito eficiente para o tratamento de lesões, úlceras, escaras, feridas abertas e lesões pós-operatórias localizadas nos membros dos animais. É preciso criar um sistema fechado, para limitar a área de atuação do gás. O membro é revestido por um material ozônio-resistente para restringir a concentração do gás apenas ao interior desse material^{35,4}.

A obtenção do óleo ou da água ozonizada se dá através do borbulhamento do ozônio no líquido. O óleo pode ser de girassol, oliva, coco, gergelim ou outras fontes de ácidos graxos insaturados, como os ácidos oleico, eicosapentaenoico ou o docosaenoico^{36,37}.

O óleo é ozonizado sob pressão e deve ser armazenado em recipiente de vidro para evitar a sua degradação e/ou contaminação, assim permanecendo por até dois anos. Os ácidos graxos insaturados ozonizados se transformam em moléculas de 1,2,4-trioxolano, com propriedade de acelerar a cicatrização de feridas. O óleo também serve como barreira de proteção^{38,37}.

Podem ainda ser feitas aplicações perilesionais, pelas vias subcutânea, intra-articular, periarticular, intradiscal, intraforaminal, paravertebral, entre outras^{39,31}. Estas infiltrações não devem atingir concentrações superiores a 20µg/ml nem ultrapassar os 20ml por ponto de aplicação, pois acima destes valores vão ativar mecanismos da dor^{5,31}.

A insuflação retal é capaz, não somente, de realizar efeitos locais, mas os produtos lipídico-oxidantes formados na interação com a mucosa são capazes de penetrar nas vias linfática e sanguínea e assim exercer efeito sistêmico, com resultados semelhantes aos da auto-hemoterapia maior^{40,41,42}.

3. Uso na medicina de animais silvestres

Na clínica de animais silvestres, a ozonioterapia vem sendo utilizada para o tratamento de diversas enfermidades, principalmente devido ao seu efeito cicatrizante e antimicrobiano, frente a agentes resistentes, ao aumento da resposta imunológica, ao aumento do aporte de oxigênio que contribui para um tempo de tratamento menor. Estas características permitem menor tempo de manipulação do paciente, gerando, portanto, menos estresse. Alguns exemplos de uso na rotina de animais silvestres serão destacados abaixo.

3.1. Cicatrização de plastrão em tracajá (*Podocnemis unifilis*)

Paciente apresentava lesão ulcerada no plastrão, sendo até então utilizada a limpeza com soro fisiológico e aplicação de pomada de sulfadiazina de prata, diariamente (por 60 dias), sem a obtenção de resultados favoráveis. Foi iniciada a ozonioterapia, via tópica *bagging*, 40µg/ml por 3 minutos (Figura 3-A), com intervalos de aplicação de 48 horas. Obteve-se um resultado favorável já na primeira sessão, sendo a cicatrização bem avançada na quarta sessão (Figura 3-B). Foi possível a visualização da remoção do biofilme bacteriano já após a primeira sessão.

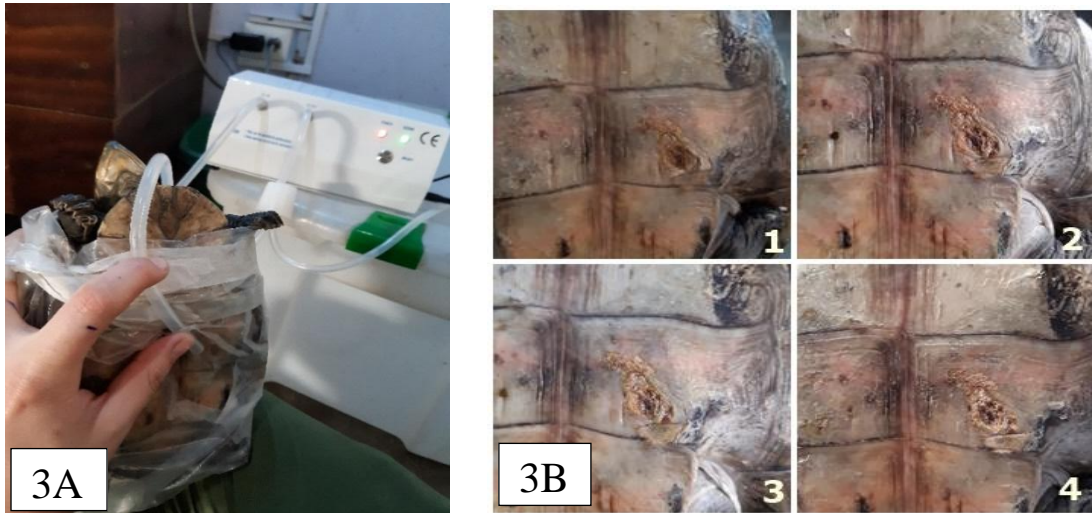


Figura 3-A: Aplicação da Ozonioterapia via *bagging*. Fonte: arquivo pessoal. **3-B1:** Resultado após a primeira sessão, **B2:** Resultado após a segunda sessão, **B3:** Resultado após a terceira sessão, **B4:** Resultado após a quarta sessão. Fonte: Arquivo pessoal.

3.2.Redução de abscesso em membro anterior de uma anta (*Tapirus terrestris*)

Paciente vinha recebendo tratamento através de mediação injetável, com aplicação por dardo e, posteriormente, houve a formação de um abscesso no membro anterior, com 16 cm de circunferência. Foi utilizada a ozonioterapia tópica via *bagging*, 40 µg/ml, aplicação por 5 minutos, com intervalos de 24h. Foi possível observar redução significativa da lesão, a partir da segunda sessão, com diminuição do diâmetro da mesma para 10 cm de circunferência (Figura 4-A). O paciente era condicionado a ficar em decúbito, não sendo necessária a contenção química (Figura 4-B).



Figura 4-A: Realização de ozonioterapia via *bagging* em *Tapirus terrestris*, para redução de abscesso subcutâneo. Fonte: Arquivo pessoal. **4-B:** Paciente em sessão de ozonioterapia através de condicionamento, sem a realização de contenção química. Fonte: Arquivo pessoal

3.3.Tratamento de enfermidade de pele em rã-gigante-do-lago-Titicaca (*Telmatobius culeus*)

Paciente apresentava flotação, anorexia, inapetência, descamação e despigmentação de pele. Foi utilizada a ozonização com 20µg/ml em 500 ml de água destilada, em fluxo

Associação Brasileira de Veterinários de Animais Selvagens - ABRAVAS

www.abravas.org.br

Informações: contato@abravas.org.br

contínuo por 5 minutos, com o paciente submerso (Figura 5), com intervalo de aplicação de 24 h. Em 15 dias se obteve a redução de todos os sinais clínicos, sem efeitos colaterais para o paciente.



Figura 5: Realização de ozonização de água destilada para tratamento de enfermidade de pele em *Telmatobius culeus*. Fonte: arquivo pessoal.

3.4. Remoção de fecaloma em dracaena (*Dracaena guianensis*)

Paciente apresentou formação de fecaloma, visualizado através de exame de imagem. Foi utilizada a ozonioterapia por via intra-cloacal, 20µg/ml em 5 ml, com intervalo de aplicação de 72h (Figura 6). Após a primeira sessão já se obteve a saída natural de parte do fecaloma, sendo o restante expelido após a segunda sessão, não havendo necessidade de outras intervenções.



Figura 6: Realização de ozonioterapia por via intra-cloacal, para a remoção de fecaloma em *Dracaena guianensis*. Fonte: Arquivo pessoal.

3.5. Cicatrização de lesão por trauma em corn snake (*Pantherophis guttatus*)

Paciente sofreu um trauma por esmagamento, onde parte da pele e da musculatura apresentaram necrose. Após o tratamento com antimicrobiano por via sistêmica e

remoção da área necrosada, foi utilizada a ozonioterapia tópica, via *bagging*, 20µg/ml, por 3 minutos, em uma única sessão, onde se obteve aceleração do processo de cicatrização (Figura 7).



Figura 7: Processo de cicatrização após a realização de uma sessão de ozonioterapia via *bagging* em lesão por trauma em *Pantherophis guttatus*. Fonte: Arquivo pessoal.

Considerações finais

Com a crescente utilização da ozonioterapia na medicina veterinária e mais recentemente na medicina de animais silvestres, através de relatos de casos, podemos ver a contribuição que essa terapia vem oferecendo nessa área. Pode ser utilizada como único tratamento, principalmente em casos de resistência bacteriana e cicatrização acelerada de lesões, ou também utilizada juntamente com a terapia convencional. Quando utilizada de forma correta por profissional capacitado é considerada uma terapia segura e eficaz. Devido a sua praticidade, podendo o equipamento ser transportado, seu baixo custo, diversas vias e tempo de utilização, contribui de forma significativa para a medicina de animais silvestres, principalmente por necessitar de menos tempo de manejo, diminuindo assim a questão de estresse. Assim, com maior utilização e estudos sobre a ozonioterapia, o seu uso se torna mais um aliado para a conservação das espécies silvestres, através da prevenção e tratamento de diversas enfermidades desses animais.

**As opiniões expressas no texto não representam, obrigatoriamente, a posição da ABRAVAS sobre o assunto.*

Referências

1. Kirchhoff, V. W. (1995). *Ozônio e radiação UV-B*. Transtec.
2. Penido, B. R., de Aguiar Lima, C., & Ferreira, L. F. L. (2010). Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. *Pubvet*, 4, Art-974.
3. Freitas, A. I. A. (2011). Eficiência da Ozonioterapia como protocolo de tratamento alternativo das diversas enfermidades na Medicina Veterinária. *Pubvet*, 5, Art-1192.
4. Vilarindo, M. C., Andreazzi, M. A., & Fernandes, V. S. (2013). Considerações Sobre o Uso da Ozonioterapia na Clínica Veterinária. *Anais de evento VIII EPCC. Maringá*, 9.
5. Bocci V. Ozone: a new medical drug. 1ª edição ed. Dordrecht: Springer, 2011.
6. Vendruscolo, C. D. P. (2017). *Avaliação dos efeitos inflamatório e oxidante do ozônio medicinal em articulações sinoviais de equinos hígidos* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
7. Sagai, M., & Bocci, V. (2011). Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress?. *Medical gas research*, 1(1), 1-18.
8. Garcia, C. A., Stanziola, L., Andrade, I. C. V., Naves, J. H. F., Neves, S. M. N., & Garia, L. A. D. (2008). Autohemoterapia maior ozonizada no tratamento de erliquiose canina—relato de caso. In *Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária* (Vol. 35).
9. Radostits, O. M., Gay, C. C., Blood, D. C., Hinchcliff, K. W., & McKenzie, R. A. (2002). *Clínica Veterinária: um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos*. Guanabara koogan.
10. González, R., Borrego, A., Zamora, Z., Romay, C., Hernández, F., Menéndez, S., ... & Rojas, E. (2004). Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. *Mediators of inflammation*, 13(5-6), 307-312.
11. Kovacs, T. A. S., MATOS NETOS, A., Akimoto, B. F., Tanno, D. R., FIGUEREDO, L. M. D., & AMARAL, L. D. M. (2013). Ozonioterapia como adjuvante na clínica médica de bovinos. Disponível em: <<http://rdu.unicesumar.edu.br/handle/123456789/4590>> Acesso em: 05 de Abril, 2021.
12. Velásquez, M. T. O. D., Martínez, J. L., Monje-Ramírez, I., & Rojas-Valencia, M. N. (2004). Destruction of helminth (*Ascaris suum*) eggs by ozone. *Ozone: science & engineering*, 26(4), 359-366.
13. Sunnen, G. V. (1988). Ozone in medicine: overview and future directions. *J Adv Med*, 1(3), 15974.
14. Moreira, L. H., Moretti, A. B., Lima, C. J., Kozusny-Andreani, D. I., Zângaro, R. A., Rodriguez, Z. Z., ... & de Melo, D. E. (2014). Efeitos da aplicação intramamaria no tratamento de mastite em bovinos utilizando a ozonioterapia. In *XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica* (pp. 2143-2146).
15. Díaz Hernández, O., & Castellanos González, R. (2001). Ozonioterapia en úlceras flebotáticas. *Revista Cubana de Cirugía*, 40(2), 123-129.
16. Zargarán, M., Fatahinia, M., & Mahmoudabadi, A. Z. (2017). The efficacy of gaseous ozone against different forms of *Candida albicans*. *Current medical mycology*, 3(2), 26.
17. de Paula Nascente, E., Chagas, S. R., Pessoa, A. V. C., Matos, M. P. C., Andrade, M. A., & Pascoal, L. M. (2019). Potencial antimicrobiano do ozônio: aplicações e perspectivas em medicina veterinária. *Pubvet*, 13, 130.

18. Geweely, N. S. (2006). Antifungal activity of ozonized olive oil (Oleozone). *Int J Agri Biol*, 8(5), 671-8.
19. Aghaei, M., Aghaei, S., Sokhanvari, F., Ansari, N., Hosseini, S. M., Mohaghegh, M. A., & Hejazi, S. H. (2019). The therapeutic effect of ozonated olive oil plus glucantime on human cutaneous leishmaniasis. *Iranian journal of basic medical sciences*, 22(1), 25.
20. Rajabi, O., Sazgarnia, A., Abbasi, F., & Layegh, P. (2015). The activity of ozonated olive oil against *Leishmania major* promastigotes. *Iranian journal of basic medical sciences*, 18(9), 915.
21. Ozon als medikament. *Ozontherapie-artzte*. Disponível em: <www.ozontherapie-aerzte.ch> Acesso em: 06 maio 2009.
22. Alves, G. E. S., Abreu, J. M. G., Ribeiro Filho, J. D., Muzzi, L. A. L., Oliveira, H. P., Tannus, R. J., & Buchanan, T. (2004). Efeitos do ozônio nas lesões de reperfusão do jejuno em eqüinos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 56(4), 433-437.
23. Viglino GC. Ozonoterapia aplicada a equinos. São Paulo: Associação Brasileira de Ozonioterapia, p.6, 2008
24. Leite RC. Ozônio, 1. Ed.- Curitiba: Corpo Mente Publicações, 1999. 138 P.
25. Morette, D. A. (2011). Principais aplicações terapêuticas da ozonioterapia.
26. Díaz Hernández, O., & Castellanos González, R. (2001). Ozonoterapia en úlceras flebostáticas. *Revista Cubana de Cirugía*, 40(2), 123-129.
27. Pena, S. B. (2007). Frequência de dermatopatias infecciosas, parasitárias e neoplásicas em cães na região de garça, São Paulo-Brasil. 52-f;
28. Mota, I. V. (2021). Uso da ozonioterapia em animais de campanha [tese]. Gama-DF: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos.
29. RODRIGUÉZ, Z. (2017). Ozonioterapia em Medicina Veterinária. São Paulo: Multimídia Editora, 2017.
30. Nogales, C. G., Ferrari, P. H., Kantorovich, E. O., & Lage-Marques, J. L. (2008). Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract*, 9(4), 75-84..
31. Borrelli E., Bocci V. 2010. Basic Biological and Therapeutic Effects of Ozone Therapy in Human Medicine, Ozone Science and Technology. Disponível em <<https://www.eolss.net/Eolss-Publications.aspx>> Acesso em: 05 de Abril, 2021;
32. Ribeiro, J.L.T.. Efeitos da ozonioterapia no manejo da doença renal crônica em felinos. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária. 2019.
33. Kowaltowski, A. J., de Souza-Pinto, N. C., Castilho, R. F., & Vercesi, A. E. (2009). Mitochondria and reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(4), 333-343.
34. Traldi, R. F. (2019). Uso da ozonioterapia como terapia complementar em cães diagnosticados com parvovirose [tese]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista Júlio De Mesquita Filho.
35. Beck, E. G., Wasser, G., & Viebahn-Hänsler, R. The current status of ozone therapy. Empirical developments and basic research. Medicinal Society for the Use of Ozone in Prevention and Therapy. Review Article *Forsch Komplementärmed*; Freiburg 1998.
36. Oliveira, J. T. C. D. (2007). *Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo.

37. Neves, S. B. D., & Araújo, W. S. D. B. (2019). Os efeitos terapêuticos da ozonioterapia ao portador de pé diabético: uma revisão integrativa da literatura [tese]. Belém: Centro Universitário do Estado do Pará.
38. Severo, P. D. C., Muller, F., & Carvalho, J. S. (2019). Ozonioterapia: Suas diversas aplicações clínicas e perspectivas para o tratamento da úlcera venosa. *Anais do Seminário Tecnologias Aplicadas a Educação e Saúde*.
39. Xiaoqi, W. A. N. G. (2018). Emerging roles of ozone in skin diseases. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, 43(2), 114-23.
40. Basile, R. C., Rosseto, L., del Rio, L. A., Joaquim, J. G., & Moraes, P. C. (2017). Ozônio um fármaco multifatorial. *R. bras. Med. equina*, 10-12.
41. Delgado-Roche, L., Riera-Romo, M., Mesta, F., Hernández-Matos, Y., Barrios, J. M., Martínez-Sánchez, G., & Al-Dalaien, S. M. (2017). Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *European journal of pharmacology*, 811, 148-154.
42. Di Paolo, N., Gaggiotti, E., & Galli, F. (2005). Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox Report*, 10(3), 121-130.