

Uso do ozônio no tratamento de feridas: revisão de escopo

Use of ozone in wound care: scope review

Uso de ozono en el cuidado de heridas: revisión del alcance

Resumo

Objetivo: identificar evidências sobre o uso do ozônio no tratamento tópico de feridas cutâneas em humanos. Método: revisão de escopo, realizada em março de 2021 nas bases de dados Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Scientific Eletronic Library Online e National Library of Medicine com os descritores em Ciências da Saúde nas combinações: Cicatrização, Ozônio, Feridas e Lesões. Foram selecionados 1352 artigos, elegíveis 129 e analisados em detalhe 09. Resultados: os estudos mostraram que o ozônio é uma terapia vantajosa na estimulação cicatricial das feridas cutâneas devido às suas diversas potencialidades. Conclusão: há evidências da efetividade do uso do ozônio no tratamento de feridas, principalmente nas formas de gás e óleos, sendo necessários novos estudos a fim de parametrizar sua aplicação e os indicadores de cicatrização.

Descritores: Cicatrização; Ozônio; Feridas; Lesões.

Abstract

Objective: to identify evidence on the use of ozone in the topical treatment of skin wounds in humans. Method: scope review, carried out in March 2021 in the Cochrane Library, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences, Scientific Electronic Library Online and National Library of Medicine databases with the Health Sciences descriptors in the combinations: Healing, Ozone, Wounds and Injuries. 1352 articles were selected, 129 eligible and analyzed in detail 09. Results: the studies showed that ozone is an advantageous therapy in the healing stimulation of skin wounds due to its various potentialities. Conclusion: there is evidence of the effectiveness of the use of ozone in the treatment of wounds, especially in the form of gas and oils, and further studies are needed in order to parameterize its application and healing indicators.

Descriptors: Healing; Ozone; Wounds; Injuries.

Resumen

Objetivo: identificar evidencias sobre el uso del ozono en el tratamiento tópico de heridas cutâneas en humanos. Método: revisión de alcance, realizada en marzo de 2021 en las bases de datos Cochrane Library, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences, Scientific Electronic Library Online y National Library of Medicine con los descriptores de Ciencias de la Salud en las combinaciones: Curación, Ozono,

Vera Patricia Carneiro Cordeiro Nobre
Enfermeira, Mestre, Professora da Graduação em Enfermagem no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB). Santo Antônio de Jesus (Ba), Brasil.
ORCID: 0000-0002-4839-4665

Waldemar Gehring Junior

Engenheiro Mecânico. Doutor. Pós doutorando na Escola Paulista de Enfermagem. UNIFESP.
ORCID: 0000-0002-6711-4067

Mônica Antar Gamba

Enfermeira. Doutora. Escola Paulista de Enfermagem (EPE). UNIFESP. Professora Associada do Departamento de Enfermagem e Saúde Coletiva da Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo - SP, Brasil.
ORCID: 0000-0003-1470-4474

Lavinia Santos de Souza Oliveira

Enfermeira. Doutora. Coordenadora de RH do Projeto Xingu do Departamento de Medicina Preventiva da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP. São Paulo – SP, Brasil.
ORCID: 0000-0002-0242-9949

Heridas y Lesiones. Se seleccionaron 1352 artículos, 129 elegibles y se analizaron en detalle 09. Resultados: los estudios mostraron que el ozono es una terapia ventajosa en la estimulación de la cicatrización de heridas cutáneas debido a sus diversas potencialidades. Conclusión: existe evidencia de la efectividad del uso del ozono en el tratamiento de heridas, especialmente en forma de gases y aceites, y se necesitan más estudios para parametrizar su aplicación e indicadores de cicatrización.

Descriptor: Curación; Ozono; Heridas; Lesiones.

RECEBIDO 30/06/2021 | APROVADO 01/07/2021

Mônica Taminato

Enfermeira. Doutora. Professora Adjunta do departamento de Saúde Coletiva da Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo. UNIFESP.
ORCID 0000-0003-4075-2496

INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, estudos históricos e arqueológicos comprovam a busca de tratamento de feridas envolvendo crenças, costumes empíricos e evidências científicas¹.

Resultantes de variados traumas e doenças, as feridas podem ser agudas ou crônicas. As feridas crônicas afetam aspectos biológicos e psicossociais, principalmente no cotidiano e autocuidado e podem repercutir negativamente na qualidade de vida dos indivíduos, familiares e coletividade, representando enorme prejuízo², incidindo entre 3 e 5 por 1000 habitantes/ano no planeta³.

Nesse contexto, as intervenções da equipe de enfermagem devem ser direcionadas para identificar estratégias de enfrentamento, prevenção de complicações e rápida cicatrização⁴.

Dentre as possibilidades de tratamento, identifica-se a terapia com ozônio, pouco difundida no Brasil. O ozônio é utilizado no tratamento de feridas desde o século XIX na Alemanha⁵ e ganhou notoriedade pela capacidade do gás induzir o estresse oxidativo controlado e moderado quando administrado em doses terapêuticas precisas⁶. Sua

fórmula medicinal tem no máximo 5% de ozônio e 95% de oxigênio. Através de um gerador, obtém-se uma mistura de oxigênio-ozônio que é bactericida e cicatrizante natural causando danos irreversíveis ao DNA das células bacterianas, oxidando as lipoproteínas e fosfolípí-

“

Nesse contexto, as intervenções da equipe de enfermagem devem ser direcionadas para identificar estratégias de enfrentamento, prevenção de complicações e rápida cicatrização

”

dios dos patógenos⁵.

Pode ser utilizado no tratamento de feridas contaminadas e infecta-

das, nas formas gasosa, misturado a óleos vegetais e água, melhorando a microcirculação e permitindo difusão de oxigênio nos tecidos, ativação dos neutrófilos e fatores de crescimento celular. Tem efeito analgésico e estimulante da granulação e epitelização⁶.

Na Alemanha se realizam mais de sete milhões de procedimentos com a ozonioterapia/ano, cobertos pelos seguros-saúde desde 1980. O uso do ozônio é regulamentado para diversas finalidades na Itália, França, Grécia, Turquia, Rússia, China, Japão e Estados Unidos⁷⁻⁸.

No Brasil, a ozonioterapia é reconhecida como prática integrativa e complementar de baixo custo e segurança comprovada, que utiliza a aplicação do ozônio por diversas vias de administração com finalidade terapêutica. Foi autorizada no SUS através da Portaria MS 702/20189 e reconhecida pelo COFEN que a regulamentou no Brasil pelo Parecer Normativo nº 001/2020, como prática a ser exercida pelo enfermeiro, de modo complementar e orientada por protocolos¹⁰⁻¹¹.

Dessa forma, esta revisão busca identificar as evidências científicas sobre o uso do ozônio no tratamento tópico de feridas cutâneas em seres humanos.

Objetivo: identificar as evidências científicas mundiais sobre o uso do ozônio no tratamento tópico de feridas cutâneas em seres humanos.

MÉTODO

Foi utilizado o método da Revisão de Escopo, que possibilita detectar características, definições ou conceitos em artigos ou estudos primários, realizar um mapeamento, relato ou discussão dos achados¹². Permite a utilização de metodologias diversas como estudos experimentais e não-experimentais, explorando um maior potencial nas práticas baseadas em evidências e consequente uma compreensão mais completa do fenômeno analisado¹¹.

Para a busca na literatura, foi utilizada a estratégia PICO que preciona como elementos fundamentais o acrônimo mnemônico: P: pessoas com feridas, I – Intervenção com uso do ozônio, C – Comparação entre os métodos de aplicação O – Outcomes (desfecho)¹³ se houve efetividade no tratamento, com a seguinte pergunta norteadora: Quais as evidências disponíveis no mundo sobre o uso do ozônio no tratamento tópico de feridas cutâneas em seres humanos?

A coleta de dados ocorreu em março de 2021, nas bases de dados eletrônicas: Cochrane Libra-

ry, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED), guiada pelos Descritores em Ciências da Saúde e ao Medical Subject Headings, seguintes: Cicatrização, Ozônio, Feridas e Lesões, combinados com os booleanos “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão foram: artigos originais, publicados e indexados na íntegra em qualquer idioma, sem restrição de tempo, que retratam a temática em humanos. Os critérios de exclusão foram: artigos nas áreas da odontologia, veterinária, experimentos in vitro e em animais e os repetidos nas bases de dados. A seleção dos estudos de acordo com o título e o resumo foi realizada por meio da ferramenta digital Rayyan e os artigos selecionados foram importados no formato de arquivo BibTeX. Posteriormente, uma pesquisadora perita na área realizou a leitura dos títulos e resumos e em seguida, a leitura na íntegra.

A extração dos dados dos artigos foi realizada por meio de instrumento contendo os seguintes itens: autores, área de estudo, ano, número da amostra, população incluída, tempo de seguimento, local de acompanhamento, objetivo, tipo de estudo, método de tratamento,

via de administração e desfechos.

A análise da qualidade metodológica dos estudos selecionados e a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, buscando desfechos relacionados à efetividade do ozônio na cicatrização de feridas, baseados na ferramenta de intervenção clínica: Tissue (tecido não viável), Infection (infecção/inflamação), Moisture (manutenção do meio úmido), Edge (epitelização das bordas da lesão) (TIME)¹⁴.

RESULTADOS

Os métodos de tratamento descritos foram: gás ozônio em bolsa (Bag), óleo ozonizado ou a associação destes, água ozonizada com a terapia por pressão negativa e a terapia mista com bag, óleo, insuflação retal e injeção subcutânea e intravenosa.

O enfoque principal de análise dos resultados foi voltado para o tempo de cicatrização e ação antimicrobiana do ozônio na prevenção do biofilme. As feridas analisadas foram: úlceras de pé diabético, úlceras venosas crônicas, úlceras por esclerose sistêmica e hansênicas.

Os estudos identificados foram Ensaio Clínico Randomizado (ECR), Caso Controle (CC), Estudo Randomizado Controlado (ERC), Estudo Prospectivo (EP), Estudo Retrospectivo e Descritivo (ERD) e Ensaio clínico observacional (ECO), e estão apresentados no quadro 1.

DISCUSSÃO

Em resposta à questão norteadora deste estudo, a literatura apontou efetividade da ozonioterapia no tratamento tópico de feridas cutâneas

Figura 1. Etapas de Seleção dos artigos nas bases de dados:

Artigos identificados por meio de pesquisa de banco de dados	1352
Artigos removidos por duplicidade	192
Artigos selecionados	1160
Artigos excluídos	1031
Artigos de texto completo avaliados para elegibilidade	129
Artigos de texto completo excluídos, com outros motivos	120
Estudos incluídos na síntese.	09

Fonte: Autores

Quadro 1. Caracterização dos artigos selecionados para análise. São Paulo - SP. Brasil. 2021

Autor Área Ano	População Tempo Local	Tipo de Estudo Objetivo	Método tratamento	Desfechos
Izadi M, et al ¹⁵ MED, 2019	200 Adultos 18 a 85 anos com DM e DUFs. 2x/semana 36 dias. AMB hospitalar	ECR. Identificar a segurança e eficácia do ozônio na cura de úlceras nos pés diabéticos.	Azeite e Gel ozonizado 12/12 h Ozônio em bag, Injeção SUB., Gás ozônio via retal e intravenosa 2x na semana	Superfície das úlceras: grupo ozônio 14,092 cm ² e 12,72, grupo controle não apresentou alterações. Grau da lesão: 20,9% grau 1, 42,7% grau 2, 18,2% grau 3 e 18,2% grau 4 grupo de ozônio. Grupo de controle 25,3% grau 1, 44,7% grau 2, 23,1% grau 3 e 6,9% grau 4. Tempo de cicatrização: Grupo do ozônio: entre 15-180 dias. Grupo controle após 180 dias. 25% não apresentaram cicatrização completa. Amputações: 19,1% no grupo ozônio e 57% no grupo controle.
Her nández e González ¹⁶ , MED 2001	44 adultos. Até 70 anos com úlceras flebostáticas Avaliação semanal. 240 dias. Sem local.	CC. Avaliar o efeito bactericida e trófico-celular no tratamento de úlceras em MMII.	Gás-ozônio em Bag. 80 mg/L/h E Óleo ozonizado semanal.	Grupo ozônio: 63,6% com negatificação da cultura, 20 sessões de tratamento. 86,4% apresentaram cicatrização da úlcera entre 20 e 30 sessões. Grupo controle: 45,4% para a negatificação da cultura, 20 e 30 sessões. 45,5% mais de 30 sessões para obter cicatrização.
Zhang J, et al ¹⁷ MED, 2014	50 adultos acima de 18 anos internados com DM-2 e DFU. 300 dias.	ERC. Avaliar efeitos da terapia com ozônio na cicatrização e nas expressões de fatores de crescimento.	Ozônio em Bag. 30 min/ dia 20 dias	Grupo ozônio: 92% (23/25) taxa de cicatrização. Grupo controle 64% (16/25). Os níveis, conteúdo e expressões de VEGF, TGF- e PDGF no exsudato e tecidos foram positivos e elevadas pela terapia de ozônio.
Zhou Yi-T, et al ¹⁸ MED, 2016	92 adultos com úlceras venosas. 360 dias AMB Semanal, mensal.	ECR. Avaliar a eficácia clínica do banho de gás ozônio com EVLT para tratamento de úlceras venosas.	Gás ozônio em Bag. 60 mg /l/h	Grupo OEVL: 92% de cicatrização em 12 meses. Grupo EVLT: 76,19%. Todos os procedimentos de banho de gás ozônio e EVLT foram realizados com sucesso.
Hu X, et al ¹⁹ MED, 2019	136 adultos com DFUs, AMB 480 dias.	EP. Investigar a eficácia da terapia com pressão negativa e lavagem com água ozonizada no tratamento de DUFs	Terapia com pressão negativa e fechamento a vácuo (VAC) e água ozonizada.	Grupo combinado: maior redução da ferida após o tratamento de 1, 2 e 3 semanas. Taxa de eliminação bacteriana: maior após 2 semanas nenhuma diferença nas taxas de recorrência e amputação.
Martínez AF, et al ²⁰ MED, 2019	Adultos com DM e DUFs. 360dias. Sem número pessoas	ERD. Determinar a evolução das DUFs com tratamento associado de Heberprot-P® com ozonioterapia.	ozônio em Bag 50 mg / L. Heberprot-P®, 75 µg, diluído em 5 mL de água injetável.	Grupo Heberprot-P® e ozônio: 60,5%. Grupo ozônio: 39,6% Grupo Heberprot-P® 46,2%. Apenas 9,8% dos tratados com terapia mista tiveram uma resposta insatisfatória.
Bittencourt MC et al ²¹ ENF, 2019	14 adultos 20 e 60 anos, com úlceras hansenicas infectada em MMII. AMB 150 dias.	ECO. Avaliar a efetividade da ozonioterapia no decréscimo e prevenção do biofilme em úlceras hansenicas, e prevalência dos tipos de microrganismos	ozônio em bag 60-40-30 ml 1x/ semana, óleo ozonizado a 50%.	43% de Klebsiella sp., presente no leito da ferida. Redução de 100% do edema, do odor fétido, prurido e esfacelos e o aumento em 75,6% da área de granulação. 5 feridas sem tecido necrótico. 14,3% com pele adjacente grau 'zero' e processo cicatricial completo. 85,7% com pele hidratada e todos os 14 participantes tiveram melhora no aspecto clínico da úlcera. A ozonioterapia apresentou ação antimicrobiana do decréscimo do biofilme.

Hassanien M, et al ²² MED, 2018	50 adultos 43,93 anos, com ES com DUFs AMB 20 dias.	CC. Determinar níveis de expressão do fator de crescimento endotelial vascular e anticorpos do receptor endotelina-1 tipo A no tratamento de feridas por esclerodermia.	ozônio em Bag 52 mg/ml, 30 min./dia e Epilat retard 40mg/ dia.	Taxa de cicatrização de 96% no grupo ozônio e 44% no grupo controle. Tamanho da ferida reduzido nos dois grupos. A eficácia do tratamento das DUFs com ozônio, pode ser devido ao aumento dos fatores de crescimento endógenos que reduzem autoanticorpos nas feridas locais.
Solovástru LG, et al ²³ MED, 2015	29 adultos Maiores de 18 anos com úlcera venosa de perna. 30 dias. Sem local	ECR. Avaliar a eficácia do spray de óleo ozonizado e bisabolol no tratamento tópico das úlceras comparado ao creme de epitelização.	óleo ozonizado e Bisabolol ozonizado creme com vitamina A, E, talco e óxido de zinco	Grupo ozônio 25% com tamanho médio da superfície da ferida reduzido de uma área de 4,36 cm ² para 1,85 cm ² . Com cicatrização completa da úlcera. Grupo controle sem redução da área da ferida e sem cicatrização completa. Não foi relatado queixas.

as 15-23, independente da sua etiologia e forma de administração. O fator econômico também se impõe. Nos países onde o tratamento com o ozônio foi incorporado, registrou-se uma economia entre 20% e 80% nas despesas de saúde⁵.

Destacam-se nesta análise alguns trabalhos, como dos autores Izadi M, Zhang J, HU X e Martinez^{15-17,19,20}, que avaliaram os efeitos da terapia com ozônio na cicatrização das DFUs e constataram melhora do desfecho diabético promovendo a taxa precoce de cicatrização e diminuindo as amputações^{15,19}.

A Federação Internacional de Diabetes (IDF) em 2017, estimou que 425 milhões de adultos no mundo entre 20 e 79 anos possuem diagnóstico de DM e em 2045 esse número aumentará para 629 milhões²⁰. Sabe-se que nos países em desenvolvimento são registrados mais de 85% de amputações de pés como consequência das úlceras¹⁹.

Outro ensaio clínico randomizado, realizado no Irã¹⁵, apresentou como desfecho principal a decrescente taxa de amputação em pessoas com infecção do pé diabético após o início da ozonioterapia,

resultando no fechamento completo da ferida de todos os pacientes do grupo ozônio, comprovando a superioridade desse tratamento.

Os estudos^{16,18,23} que avaliaram o efeito bactericida e a eficácia clínica da terapia com ozônio em úlceras venosas crônicas de membros inferiores, com ozônio em bag isolado e associadas a terapia laser endovenosa (EVL) e ao spray de óleo ozonizado com Bisabolol, obtiveram como desfechos 90,9% da cicatrização da lesão em até 30 dias e 99,9% de negatificação da cultura em menor espaço de tempo. O óleo na apresentação em spray foi aplicado diariamente e obteve a cicatrização completa das úlceras; avaliado como fácil de manipular e bem tolerado.

O estudo chinês¹⁸ que comparou em pacientes com úlceras venosas de membros inferiores a eficácia, segurança e resultados do gás ozônio em bag associado a terapia EVLT, indicou completa cicatrização das úlceras em 92% nos pacientes do grupo ozônio e 76,19% pacientes do grupo controle. A EVLT é um procedimento minimamente invasivo que exige uso de anestésico local e tem sido utilizado para estímulo

da circulação local com positivos resultados no tratamento de varizes especialmente em idosos sem indicação cirúrgica. O tratamento associado ao ozônio tópico trouxe benefícios e passou a ser uma alternativa terapêutica¹⁸.

Está posto que o ozônio é uma terapia vantajosa na estimulação cicatricial das feridas cutâneas devido às suas diversas potencialidades como bactericida, fungicida, estimulador da angiogênese, do aumento do aporte de oxigênio nas células, seja na aplicação tópica e/ou sistêmica.

A escassez de estudos clínicos randomizados com pessoas atendidas na rede pública de saúde brasileira com feridas crônicas é uma realidade que nos inquieta e provoca a urgência de futuras pesquisas clínicas que de fato concluam a efetividade e empregabilidade do uso da ozonioterapia no tratamento de feridas crônicas não apenas como práticas integrativas e complementares junto ao SUS.

CONCLUSÃO

A revisão apresentou evidências

favoráveis ao tratamento com ozônio, mas devido ao número limitado de ensaios clínicos randomizados e completos, os resultados ainda são parciais quanto à eficácia tópica do ozônio no tratamento de feridas cutâneas em seres humanos.

A principal limitação remete-se à insuficiência de estudos acurados,

considerando que muitas das análises são parciais e metodologicamente insuficientes, sem apontar precisamente os parâmetros de uso do ozônio e os indicadores de cicatrização.

A pesquisa alcançou o objetivo de identificar na literatura mundial as evidências do uso do ozônio tópico no tratamento de

feridas cutâneas em seres humanos e recomenda novas pesquisas clínicas e de âmbito nacional para consolidar os achados sobre a eficácia dessa modalidade de ozonioterapia, garantindo melhores evidências a serem consideradas para a prática profissional da enfermagem. ■

Referências

1. Cavaglia SRR, Ohl RIB, Contim D, Gamba MA. Pessoas que convivem com feridas: uma reflexão teórica. *REFACS (online)* 2015; 3(2): 88-94.
2. Carvalho, ESS. Como cuidar de pessoas com feridas: desafios para a prática multiprofissional. Salvador: Atualiza Editora, 2012.
3. Gamba MA, Petri V, Costa MTF. Feridas, prevenção, causas e tratamento. São Paulo. Editora Santos, 2016.
4. Resende NM, Nascimento TC, Lopes FRF, Prates A, Souza NM. Cuidado de pessoas com feridas crônicas na Atenção Primária à Saúde. *Journal of Management and Primary Health Care*. 8. 99-108. 10.14295/jmphc.v 8i1.271. 2017.
5. Elvis, M; Ekta, J. Ozone therapy: a clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and medicine*. 2. 66-70. 10.4103/0976-9668.82319.2011.
6. Kosachenco B, Calliari C, Appel B, Mentz F, Malschitzky E. Efecto terapéutico de la Ozonoterapia en la cicatrización de heridas en perros: reporte de casos. *Revista Española de Ozonoterapia* vol. 8, nº 1. pp. 197-210, 2018
7. Nogaes CG, Ferreira MB, Lage Marques JLS. Avaliação da ação da água ozonizada frente a bactérias encontradas em casos de periodontite apical secundária persistente. *Brazilian Oral Research*. 2009; 23 188.
8. Severo PC, Müller F, Carvalho JSM. Ozonioterapia: suas diversas aplicações clínicas e perspectivas para o tratamento da úlcera venosa. *Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde*. Departamento de Farmácia – UNIME, Brasil págs. 215-225.
9. Ministério da Saúde (BR). Gabinete do Ministro, PORTARIA Nº 702, DE 21 DE MARÇO DE 2018, altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC.
10. Conselho Federal de Enfermagem. Regulamentação. Ozonioterapia como prática do enfermeiro no Brasil. *Parecer Normativo nº001/2020/COFEN*.
11. Oliveira TA, Assis TAA, Macedo JC, Silva IA, Almeida EA, Freitas NO. Ensino das Práticas Integrativas e Complementares nos cursos de enfermagem do Estado de São Paulo. *Revista Nursing*, 2020; 23 (266): 4392-4396.
12. Cordeiro L., Soares CB. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. *BIS, Bol. Inst. Saúde (Impr.)*; 20(2): 37-43, Dez. 2019.
13. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino Americana. Enfermagem* 2007 maio-junho; 15(3) www.eerp.usp.br/rlae.
14. Coutinho Júnior NFL; Bezerra SMG; Branco NFLC; Carvalho MRD; Rocha Júnior K; Ferreira LFO; et al. Ferramenta TIME para avaliação de feridas: concordância interobservador. *ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther.*, 18: e1720, 2020. [https:// doi.org/10.30886/estima.v 18.875_PT](https://doi.org/10.30886/estima.v 18.875_PT)
15. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13 (2019) 822e825.
16. Hernández OD, González RC. Ozonoterapia en Úlceras Flebostáticas. *Rev Cubana Cir* 2001;40(2):123-9.
17. Zhang, J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xu Y. Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Volume 2014, Article ID 273475*, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/273475>.
18. Zhou Yi-T, Zhao Xu-D, Jiang J-W, Li X-S, Wu Z-H. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Investigative Surgery*, v. 29, n. 5, p. 254-9, 2016.
19. Hu X, Ni Y, Lian W, Kang L, Jiang J, Li M. Combination of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure and ozone water flushing for treatment of diabetic foot ulcers. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* <https://doi.org/10.1007/s13410-019-00769-4>. 2019.
20. Martínez AF, Martínez AF, Pérez CV, Leonard DP, López AA. Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. *Revista Cubana de Angiología*. 2019;20(1).
21. Bittencourt MC, Santos ECSF, Neres MRM, Costa SBN. A aplicação da ozonioterapia em úlceras hansênicas e sua efetividade no decréscimo do biofilme em pacientes da Colônia do Prata - BELÉM/PA. 10.31792/isbn.978-85-8458-045-3.10-25.
22. Hassanien M, Rashad S, Mohamed N, Elawamy A, Ghaly MS. Non-invasive Oxygen-Ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port*. 2018 Jul-Sep;43(3):210-216. English. PMID: 30414369.
23. Solovastru LG, Stîncanu A, Ascentii A, Cappare G, Mattana P; Vașca D. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and α-bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. *Advances in Skin & Wound Care*, v. 28, n. 9, p. 406-9, 2015.