

## Ozonioterapia como aliado em tratamento estético no rejuvenescimento da pele

Ozone therapy as an ally in aesthetic treatment in skin rejuvenation

La ozonoterapia como aliada en el tratamiento estético en el rejuvenecimiento de la piel

Recebido: 10/05/2022 | Revisado: 18/05/2022 | Aceito: 25/05/2022 | Publicado: 30/05/2022

**Adriele de Oliveira Macedo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1895-6508>

Faculdade Cosmopolita, Brasil

E-mail: [adriele\\_macedo@hotmail.com](mailto:adriele_macedo@hotmail.com)

**Huane Karoline Ferreira Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7216-5339>

Faculdade Cosmopolita, Brasil

E-mail: [huane.ferreira@gmail.com](mailto:huane.ferreira@gmail.com)

**Charliana Aragão Damasceno**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7333-5691>

Faculdade Cosmopolita, Brasil

E-mail: [charliana.aragao@faculadecosmopolita.edu.br](mailto:charliana.aragao@faculadecosmopolita.edu.br)

### Resumo

**Introdução:** A ozonioterapia é uma antiga prática, utilizada no tratamento de algumas doenças, porém há alguns anos, muitos especialistas estão inserindo a ozonioterapia na estética. **Objetivos:** Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a importância da ozonioterapia no rejuvenescimento da pele. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão integrativa nas bases de dados PUBMED, ISCO 3 e SCIELO, publicados entre os anos de 2011 a 2021, utilizando alguns descritores envolvendo a ozonioterapia e estética. **Resultados:** Foram encontradas 50% (10/20) de ensaios clínicos que tratam sobre o poder do ozônio e seu mecanismo na regeneração e cicatrização tecidual em lesões causadas por diversas naturezas; e 50% (10/20) de artigos de revisão que abordavam sobre: o uso do gás ozônio no aumento da circulação e resposta ao estresse oxidativo; atividade bactericida e antifúngico; o papel fundamental em tratamentos estéticos. **Conclusão:** Nesta pesquisa, foi verificado que a ozonioterapia, tanto em modelo animal quanto em humanos, apresenta propriedades nas disfunções estéticas, tais como, gordura localizada, estrias, hiperchromias, alopecias, flacidez e rejuvenescimento cutâneo, devido ao seu poder no combate aos radicais livres, proliferação celular, bio estimulação de colágeno, bioestimulação de fibroblasto e atividade anti-inflamatória, auxiliando no aspecto geral da pele do corpo e rosto, bem como, de cicatrizes

**Palavras-chave:** Ensino em saúde; Ozônio; Ozonioterapia; Estética; Oxidante; Rejuvenescimento; Bioestimulação; Pele.

### Abstract

**Introduction:** Ozone therapy is an ancient practice, used in the treatment of some diseases, but for some years, many specialists are inserting ozone therapy in aesthetics. **Objectives:** To carry out an integrative review of the literature on the importance of ozone therapy in skin rejuvenation. **Methodology:** An integrative review was carried out in the PUBMED, ISCO 3 and SCIELO databases, published between 2011 and 2021, using some descriptors involving ozone therapy and aesthetics. **Results:** We found 50% (10/20) of clinical trials that deal with the power of ozone and its mechanism in tissue regeneration and healing in injuries caused by different natures; and 50% (10/20) of review articles that addressed: the use of ozone gas to increase circulation and response to oxidative stress; bactericidal and antifungal activity; the fundamental role in aesthetic treatments. **Conclusion:** In this research, it was verified that ozone therapy, both in animal and human models, has properties in aesthetic dysfunctions, such as localized fat, stretch marks, hyperchromasia, alopecia, sagging and skin rejuvenation, due to its power in combating radicals. cell proliferation, collagen biostimulation, fibroblast biostimulation and anti-inflammatory activity, helping in the general appearance of the skin of the body and face, as well as scarring.

**Keywords:** Health teaching; Ozone; Ozone therapy; Aesthetics; Oxidant; Rejuvenation; Biostimulation; Skin.

### Resumen

**Introducción:** La ozonoterapia es una práctica milenaria, utilizada en el tratamiento de algunas enfermedades, pero desde hace algunos años, muchos especialistas están insertando la ozonoterapia en la estética. **Objetivos:** Realizar una revisión integradora de la literatura sobre la importancia de la ozonoterapia en el rejuvenecimiento de la piel. **Metodología:** Se realizó una revisión integradora en las bases de datos PUBMED, ISCO 3 y SCIELO, publicadas entre 2011 y 2021, utilizando algunos descriptores que involucran la ozonoterapia y la estética. **Resultados:** Encontramos un 50% (10/20) de ensayos clínicos que tratan sobre el poder del ozono y su mecanismo en la regeneración y cicatrización de tejidos en lesiones provocadas por diferentes

naturalezas; y 50% (10/20) de artículos de revisión que abordaron: el uso de gas ozono para aumentar la circulación y la respuesta al estrés oxidativo; actividad bactericida y antifúngica; el papel fundamental en los tratamientos estéticos. Conclusión: En esta investigación se verificó que la ozonoterapia, tanto en modelos animales como humanos, tiene propiedades en disfunciones estéticas, como grasa localizada, estrías, hiperpigmentación, alopecia, flacidez y rejuvenecimiento de la piel, debido a su poder para combatir los radicales. proliferación celular, bio estimulación del colágeno, bio estimulación de fibroblastos y actividad antiinflamatoria, ayudando en el aspecto general de la piel del cuerpo y rostro, así como en la cicatrización.

**Palabras clave:** Enseñanza en salud; Ozono; Ozonoterapia; Estética; Oxidante; Rejuvenecimiento; Bioestimulación; Piel.

## 1. Introdução

O gás ozônio foi uma descoberta do pesquisador alemão Dr. Christian Friedrich Schoenbein, em 1840, ao observar um odor característico quando o oxigênio era submetido a uma descarga elétrica denominando de “ozein”, que em grego significa “aquilo que cheira” (Bocci, 2018). Segundo a literatura, sua primeira aplicação de gás ozônio foi realizada durante a I Guerra Mundial para tratar soldados alemães afetados pela gangrena gasosa, devido a infecções anaeróbicas por *Clostridium*, que é muito sensível ao O<sub>3</sub> (Travagli, 2010).

A Ozonioterapia é uma técnica terapêutica que utiliza gás ozônio (O<sub>3</sub>) para tratar doenças, sendo que este atua no estresse oxidativo crônico provocado por algumas enfermidades, como: aterosclerose; diabetes; infecções virais e bacterianas, feridas, queimaduras, úlceras diabéticas, dentre outras patologias. (Haddad et al., 2009). O ozônio é uma molécula instável e um poderoso antioxidante que elimina microrganismos sem causar qualquer tipo de resistência, produzido naturalmente por neutrófilos supostamente ativados em estado de defesa do corpo humano. (Yucesoy et al., 2017). A terapia com ozônio vem sendo minuciosamente estudada por décadas, sendo observado o mínimo de efeitos colaterais. (Bocci, 2005).

Segundo Silva et al. (2016), a eficácia do tratamento com o ozônio explica-se pelas ações sistêmicas do gás que atua diretamente nos componentes de gordura (fosfolípidios) de todas as membranas celulares e no sistema de regulação fisiológica chamado Nrf2 (Fator Nuclear Eritróide 2), promovendo o reequilíbrio das funções biológicas. Vale ressaltar, que a ozonioterapia é um tratamento com ação “em rede” (ações integrativas para promover eficácia do usuário), em conformidade com os conceitos mais modernos em medicina, difundidos por pesquisadores renomados na pesquisa.

No mundo todo, a eficácia do ozônio na saúde geral é notória. No que se refere ao uso da ozonioterapia em tratamentos estéticos, desde os anos 2000, excelentes resultados clínicos têm-se verificado na literatura, respaldando a utilização do ozônio em diversos tratamentos estéticos, tais como, no combate a gordura localizada, celulite, rugas, flacidez, acne, hiperpigmentações, estrias, telangiectasias etc. O tratamento de afecções da pele, cada vez mais vem ganhando projeção no que se refere a ozonioterapia, principalmente considerando sua ação no processo de rejuvenescimento (Silva, 2010).

A ozonioterapia, no Brasil já é uma prática reconhecida no uso de procedimento odontológico pelo Conselho Federal de Odontologia (Resolução CFO no. 166/2015), além de receber parecer favorável dos conselhos de Enfermagem (Resolução n°421, de fevereiro de 2012) Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e Farmácia (Resolução n°685 de 30 de janeiro de 2020) conselho Federal de Farmácia (CFF). Entretanto o Conselho Federal de Medicina (CFM) reluta em regulamentar o uso da ozonioterapia, considerando que a técnica que é utilizada desde a primeira guerra mundial seja de caráter experimental, tanto a Resolução CFM n° 2.181/2018, define que a ozonioterapia é um procedimento que pode ser realizado apenas em caráter experimental. Assim, tratamentos médicos baseados na ozonioterapia devem ser que a Resolução CFM n 2.181/2018, define que a ozonioterapia é um processo que pode se realizado apenas em caráter experimental. Assim, tratamentos médicos baseados na ozonioterapia devem ser realizados apenas no escopo de estudos que observam critérios definidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

(Montevecchi 2013). Assim, está presente pesquisa objetiva realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a aplicação da terapia com ozônio como método auxiliar no rejuvenescimento da pele e verificar a contribuição neste processo.

## 2. Métodos

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo integrativa da literatura sobre o tema “ozonioterapia na estética”. Os artigos científicos pesquisados estavam indexados nas bases de dados: PUBMED Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e ISCO 3 (The International Scientific Committee Of Ozone Therapy). Utilizou-se para o levantamento dos artigos os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em Português, inglês e espanhol: 'ozonioterapia', “ozônio”, “estética”, “rejuvenescimento”, “pele” e “rejuvenescimento cutâneo”; sendo a seleção refinada usando o operador booleano *AND*. O período de busca nas bases de dados foi entre dezembro de 2021 a abril de 2022.

### 2.1 Seleção

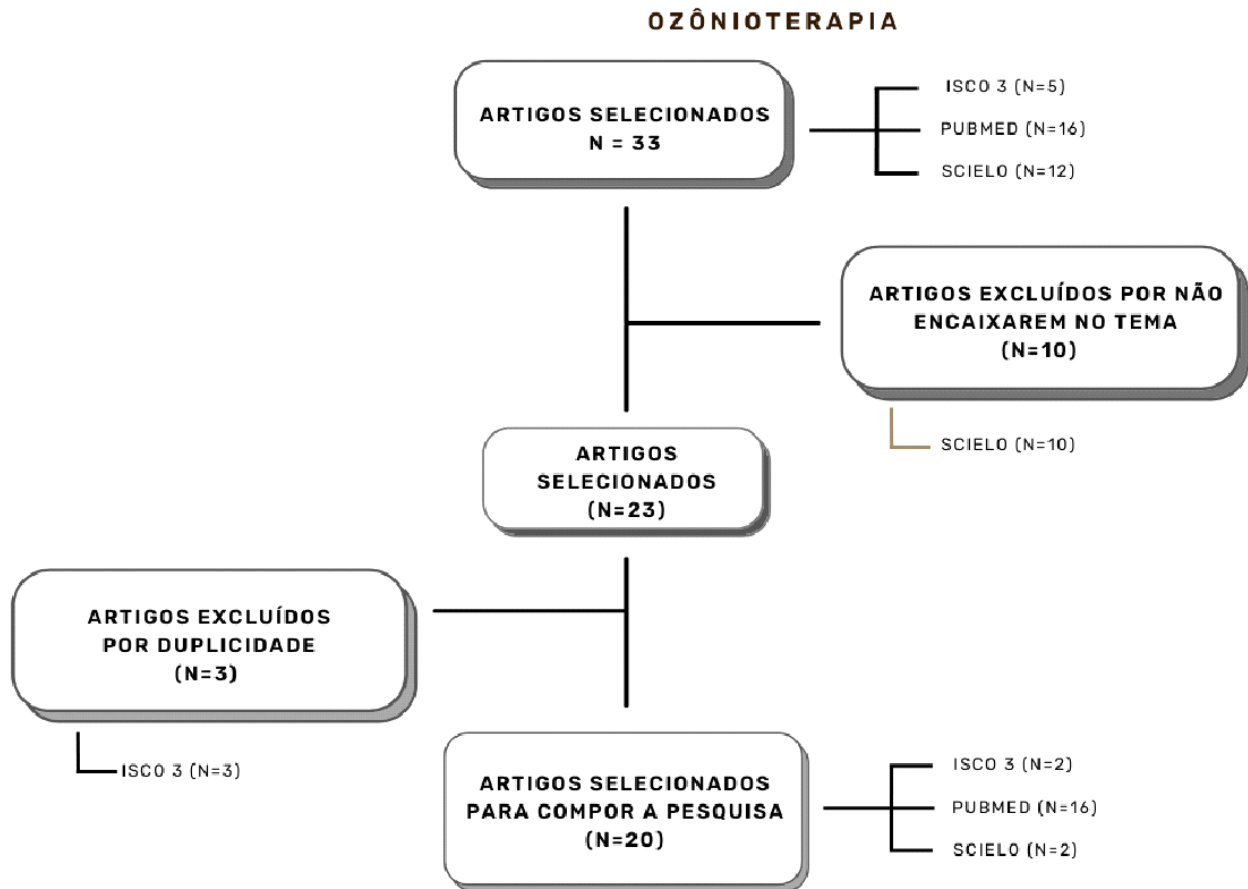
Nesta pesquisa foram utilizadas todas as fontes de dados publicadas disponíveis nos últimos 10 anos (2011 a 2021), em português, inglês, espanhol, russo e chinês que estavam disponíveis na íntegra e gratuitamente nas bases de dados. Foi usado como critério de exclusão: publicações anteriores ao ano 2011 e não relacionadas ao tema abordado.

A seleção dos artigos iniciou-se pela análise título e resumo, identificando os descritores supracitados em português, inglês e espanhol. Em seguida foi realizada a leitura do conteúdo dos artigos na íntegra, independentemente do idioma que o artigo estava escrito. Os estudos que apresentaram informações que tratavam da ozonioterapia como importante percurso na estética foram selecionadas para compor o estudo.

### 2.2 Etapas do processo de seleção dos artigos

A busca das pesquisas foi realizada nas bases de dados supracitadas utilizando os descritores elencados no sub item 2.1. Os trabalhos selecionados foram previamente analisados por dois revisores que procederam leitura do título e resumo destes trabalhos; sendo em seguida lidos na íntegra, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão descrito no sub item 2.2. Somente as pesquisas que tratavam da ozonioterapia como método aliado ao tratamento estético no rejuvenescimento da pele foram incluídos no presente estudo. Para a análise das discordâncias na seleção das pesquisas, um terceiro revisor atuou para assegurar o cumprimento dos requisitos relacionados ao método deste estudo, conforme a Figura 1 construída a partir das considerações de Galvão et al. (2015). Principais itens para relatar revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA,

**Figura 1.** Fluxograma da seleção de artigos de revisão integrativa sobre uso da ozonioterapia como auxiliar no rejuvenescimento da pele. 33



Fonte: Macedo (2022).

### 3. Resultados e Discursão

#### 3.1 Seleção e Caracterização das Pesquisas Investigadas

Na busca realizada nas bases de dados investigadas foram selecionados 33 artigos, sendo que após leitura na íntegra dos mesmos e observado o enquadramento no tema da pesquisa, bem como, realizado a exclusão das duplicidades, apenas 20 artigos foram elegíveis para compor a presente pesquisa.

Na Tabela 1 estão distribuídos os artigos selecionados de acordo título, objetivo, tipo de pesquisa e referência. Foram encontrados 50% (10/20) de pesquisas que tratam sobre o poder do ozônio e seu mecanismo na regeneração e cicatrização tecidual, lesões causadas por diversas naturezas, tais como, herpes zoster, leishmaniose, dermatites e bactérias de MRSA (*Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina) e diabetes. Destes 80% (8/10) são ensaios clínicos (experimentos com animais) que se mostraram muito eficazes no processo de regeneração da pele tanto em feridas recentes quanto não recentes (Loreiro Izaac, 2020, Guizhi Qin, 2018, Jinkong Zeng, 2016, Jian Huang, 2018, Mingsheng Song, 2018); e 20% (2/10) são ensaios experimentais em humanos, no qual a regeneração da pele em pé de pessoas diabéticas com feridas crônicas obtiveram sucesso total, com resolução da ferida, melhorando a circulação e cloração tecidual da área (Morteza Izadi. 2019, Emre K 2021).

Os demais artigos que constituem a presente investigação constituem-se de revisões da literatura (n=10), sendo que destes 20% (2/10) dispõe sobre a bio estimulação de fibroblastos e a resposta inflamatória por uso de gás ozônio e óleo ozonizado (Lacerda, 2022, Sanguanini, 2020, Weirong, 2017, Pires, 2021, Zahir, 2019; 30% (3/10) sobre o aumento da circulação e resposta ao estresse oxidativo por intervenção com gás ozônio, tanto por via intradérmica quanto de ordem sistêmica (via retal) (Silva, 2010, Weirong, 2017, Guizhi, 2018); 20% (2/20) sobre atividade bactericida e antifúngico de ordem sistêmica pelo uso do gás ozônio (Jinrong, 2018, Xiaaoqi, 2018); 20% (2/10) tratam da ozonioterapia como papel fundamental em tratamentos estéticos, revisão sistemática falando sobre as propriedades do ozônio em disfunções estéticas tais como gordura localizada, estrias, hiperpigmentações, alopecias, flacidez e rejuvenescimento cutâneo, sendo que os autores esclarecem que esse mercado é extremamente novo, porém bastante promissor por apresentar excelentes resultados (Borges, 2021). É um trabalho (10%) que aborda o processo anti-inflamatório e a analgesia promovido pela ozonioterapia (Ebru, 2019, Ribeiro, 2019).

**Tabela 1.** Artigos selecionados e distribuídos, segundo título, objetivo, tipo de pesquisa e referência.

TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE PESQUISA	REFERÊNCIA
Eficácia da terapia com ozônio em comparação com outras terapias para dor lombar: uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Determinar a eficácia da terapia com ozônio para alívio da dor lombar em pacientes adultos em comparação com outras terapias (esteroides e placebo).	Revisão sistemática	Raul Ribeiro de Andrade & Olavo Barbosa de Oliveira-Neto, 2019
Eficácia da terapia abrangente com ozônio na cicatrização de úlceras do pé diabético	Verificar eficácia da terapia com ozônio, especialmente em seu uso abrangente na cicatrização de DFU e redução nas chances de infecção e amputação.	Revisão Sistemática	Morteza Izadi & Ramin Kheirjou, 2019
Aplicações de ozônio para prevenir e degradar micotoxinas: uma revisão	Verificar as aplicações de ozônio para prevenir e degradar micotoxinas	Revisão sistemática	Otniel Freitas-Silva & Armando Venâncio, 2010
O ozônio reduz parcialmente o dano axonal e de mielina em um modelo experimental de lesão do nervo ciático	Investigar os efeitos do ozônio na lesão experimental aguda do nervo ciático.	Ensaio Clínico	Zahir Kızılay & Nesibe Kahraman Çetin, 2019
A terapia tópica com ozônio restaura a diversidade do microbioma na dermatite atópica	Estudar os efeitos da terapia tópica com ozônio na diversidade do microbioma em lesões de DA e explorar potenciais patógenos probióticos correlacionados com a progressão da DA.	Ensaio Clínico	Jinrong Zeng & Jianhua Dou, 2020
Avaliação do efeito da aplicação tópica e sistêmica de ozônio na periodontite: um estudo experimental em ratos	Determinar o efeito da aplicação sistêmica e tópica de ozônio na perda óssea alveolar (ABL), avaliando o efeito do fator HIF-1- $\alpha$ e do ativador do receptor de NF-kB em alterações histopatológicas e imuno-histoquímicas em um modelo de periodontite de rato.	Ensaio clínico	Ebru Saglam & Susan Bayer Aliança, 2019
Terapia tópica de ozônio: uma solução inovadora para pacientes com herpes zoster	Verificar se a terapia tópica com ozônio em pacientes com herpes zoster é útil no alívio da dor e no curso da infecção resposta clínica	Revisão sistemática	Jian Huang & Jinhua Huang, 2018
Aplicação tópica de ozônio: uma terapia inovadora para a dermatite atópica infantil	Observar se o tratamento inovador da dermatite atópica infantil com aplicação tópica de ozônio é seguro e eficaz, o que vale a pena popularizar nas clínicas.	Revisão sistemática	Guizhi Qin e Jinhua Huang, 2018
O efeito antibacteriano do ozônio tópico no tratamento da infecção da pele por MRSA	Avaliar se ozonioterapia é um tratamento potencial para a infecção cutânea por <i>S. aureus</i> e MRSA.	Ensaio Clínico	Mingsheng Song & Qinghai Zen, 2018
A terapia com ozônio aquoso melhora o tratamento padrão de lesões de leishmaniose em animais levando a alterações locais e sistêmicas	Avaliar a eficácia do ozônio aquoso como adjuvante ao tratamento padrão de lesões cutâneas causadas por <i>Leishmania amazonensis</i> em modelo experimental.	Ensaio Clínico	Isaac Loreiro Cabral & Samuel Luiz Utzig, 2020

Mecanismos de ação envolvidos na ozonioterapia em doenças de pele	Revisar o status da aplicação do ozônio em dermatologia e resumimos os possíveis mecanismos da ozonioterapia em doenças de pele, com o objetivo de esclarecer uma série de bases teóricas para suas aplicações.	Revisão sistemática	Jinrong Zeng & Jianyun Lu, 2018
Aplicação tópica de ozônio: uma terapia inovadora para a dermatite atópica infantil	Avaliar a eficácia clínica e a segurança da inovadora terapia tópica de ozônio para a dermatite atópica infantil	Ensaio Clínico	Guizhi Qin & Jinhua Huang, 2018
Efeito da terapia de ozônio tópica subcutânea em queimaduras de segundo grau em ratos: um estudo experimental	Verificar se a terapia com ozônio subcutâneo é mais eficaz do que a sulfadiazina de prata no processo de cicatrização de queimaduras de segundo grau.	Ensaio Clínico	Emre Karakaya & Aydincan Akdur 2021
Papéis emergentes do ozônio em doenças de pele	Observar a eficácia e segurança das terapias de ozônio, bem como as perspectivas de aplicação do ozônio em várias doenças da pele	Revisão sistemática	Xiaoqi Wang, 2018
Fundamentos do Uso da Ozonioterapia no Tratamento de Distúrbios Estéticos: Uma Revisão	Definir os aspectos fisiológicos e práticos do uso da mistura oxigênio-ozônio para resolver problemas estéticos	Revisão sistemática	Fábio dos Santos Borges & Patricia Froes Meyer, 2021
Eficácia da terapia de ozônio bioestimulante: relato de caso revisão de literatura	Relatar um caso de bioestimulação através da ozonioterapia, bem como o protocolo utilizado, suas indicações e contra indicações.	Revisão literatura	Adrienne Coelho Lacerda & Ricardo Grillo, 2022
O óleo de ozônio promove a cicatrização de feridas aumentando a migração de fibroblastos via via de sinalização PI3K/Akt/mTOR	Verificar se o óleo de ozônio facilita a cicatrização de feridas através do aumento da migração de fibroblastos e do processo EMT via via de sinalização PI3K/Akt/mTOR in vivo e in vitro.	Revisão sistemática	Weirong Xiao & Hua Tang, 2017
Soluções ozonizadas favorecem o reparo de feridas cutâneas induzidas experimentalmente em ratos	Avaliar e comparar os efeitos de soluções ozonizadas no reparo de feridas tecidual em ratos	Ensaio clínico	Rafael C. Sanguanini & Mariana F. Bento, 2021
Efeito da ozonioterapia sistêmica como biomodulador da regeneração tecidual e resposta inflamatória em ratos	Avaliar se o efeito sistêmico da terapia bio-oxidativa com gás ozônio na cicatrização de feridas.	Revisão sistemática	Juliana Rico PIREs & Alexandre Melo KARAM, 2021
Fundamentos do Uso da Ozonioterapia no Tratamento de Distúrbios Estéticos: Uma Revisão	Observar os fundamentos do uso da ozonioterapia no tratamento de distúrbios estéticos	Revisão de literatura	Fábio dos Santos Borges & Patricia Froes Meyer, 2021

Fonte: Macedo et al. (2022).

### 3.2 O uso da ozonioterapia como tratamento auxiliar no rejuvenescimento da pele

Inúmeras pesquisas relatam a contribuição da ozonioterapia em tratamentos estéticos e no rejuvenescimento dos tecidos, em especial o facial e corporal, pois o gás ozônio possui propriedades como aumento de metabolismo, acelera o processo de cicatrização, retarda o processo de envelhecimento, melhora a circulação e o sistema imunológico dentre outros benefícios. (Makita et al., 2015). Além disso, o gás ozônio tem propriedades antioxidantes e estimula a microcirculação, tendo um excelente poder regenerador dos tecidos em virtude de sua ação imunológica. (Patel, & Gujjari, 2013). Segundo Lacerda et al. (2021), os resultados com o uso do ozônio são surpreendentes nos tratamentos corporais ou faciais, pois este gás também oferece ação microbiana direta contra vírus, bactérias e fungos, agentes envolvidos em algumas doenças de pele. Além disso, sua capacidade de oxigenação ameniza rugas, uniformiza a pele e trata a flacidez. Assim auxilia no recrutamento de fibroblastos, células responsáveis pela produção de colágeno, glicosaminoglicanos e proteoglicanos, dentre os quais são os principais componentes da matriz celular e responsável por dar firmeza à pele.

Segundo Yu et al. (2016), a ozonioterapia demonstra uma afinidade com a estética, pois em sua pesquisa verificou-se que cerca de 80% das pessoas investigadas obtiveram êxito em seus tratamentos com ozônio, seja na área da face ou corporal. Sahin, H.,



et al. (2016) enfatiza, por sua vez, que o gás de ozônio além de exercer papel primordial no rejuvenescimento cutâneo, associado a outras terapias integrativas da estética, cria um elevado potencial em seus resultados e com um grau mínimo de efeitos colaterais.

A partir deste conhecimento geral da importância do gás ozônio no rejuvenescimento da pele é importante compreender alguns processos envolvidos nesta terapia.

### **3.2.1 A ozonioterapia no processo anti-inflamatório**

De acordo com Simonetti, et al. (2014), os processos inflamatórios apresentam-se em diversas afecções no campo da estética, sendo que a aplicação do gás de ozônio em tecidos inflamados é um dos recursos terapêuticos com grande destaque. A ozonioterapia nestes tecidos reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias como Interleucina-(IL-2), Interleucina-4 (IL-4), Interferon-Gama (IFN- $\gamma$ ), Fator de Necrose Tumoral-Alfa (TNF)- $\alpha$ ; Interleucina 17<sup>a</sup> (IL-17<sup>a</sup>), Fator de crescimento Transformador-b (TGF-b), Interleucina-1b (IL-1B) e Interleucina-6 (IL-6), que aumentam em processos inflamatórios, principalmente os crônicos, sendo que a diminuição destes mediadores diminui a dor e o aspecto do tecido. Outras pesquisas ratificam a função anti-inflamatória da ozonioterapia, mostrando que o ozônio pode oxidar compostos de carbono, com por exemplo o ácido araquidônico e seus derivados (prostaglandina e leucotrienos), que são substâncias biologicamente ativas no processo inflamatório (Ramírez 2014); além de estimular, bioquimicamente, o aumento da lipoproteína de alta densidade, redução de alguns compostos inflamatórios, como proteína C reativa, Colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade, triglicerídeos e homocisteína, substâncias que combatem a inflamação (Cuccio & Franzini 2016; Glezer et al. 2000), mostra em seu estudo que existem outros fatores indispensáveis na cascata inflamatória, um deles é o Fator Nuclear Kappa-B (NF-Kb), um complexo proteico com função de ativar diversas respostas celulares e de estimular citocinas e oxigênio, compostos. Adicionalmente, Schwartz (2016), destaca que uma das ações anti-inflamatória mais importante do ozônio está no estímulo do Fator Nuclear Eritroide 2, uma proteína localizada no interior da célula do corpo, que ao sofrer ativação provoca síntese de enzimas antioxidantes, como Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT) e Heme Oxidase 1 (HO1); respondendo assim ao estresse e ativando genes antioxidantes (Schneider, 2013).

### **3.2.2 A ozonioterapia na Redução do estresse oxidativo**

O estresse oxidativo é caracterizado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), conhecidos como pontos de estresses fisiológicos ou exógenos (Galiè et al., 2019). As Espécies Reativas de oxigênio (ROS) e Espécies de Nitrogênio (RNS), produzidas frequentemente em organismos aeróbicos, são resultados de subprodutos do metabolismo normal do oxigênio e incluem radicais livres como ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), radical hidroxila (OH), oxigênio e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). (Jung & Kwak, 2010). Em concentrações pequenas, o ROS serve como sinalização celular, exercendo papel fundamental em funções celulares como a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular. No entanto altas concentrações podem danificar macromoléculas como o DNA, proteínas e lipídeos levando à morte celular, contribuindo para o envelhecimento. As células possuem um poderoso sistema de defesa antioxidante, porém uma produção excessiva de ROS pode induzir ao desequilíbrio e gerar erros ou disfunções no sistema, levando ao estresse oxidativo (Farage, 2016). Em contrapartida, o estresse oxidativo moderado ativa o fator de transcrição nuclear, Nrf2 que induz a uma resposta antioxidante benéfica ao corpo. (Farage, 2016). A eficácia da terapia com ozônio leva a um estresse oxidativo controlado e moderado, provocado pelas reações do ozônio com vários componentes biológicos. No entanto, o nível de eficácia ou toxicidade varia de acordo com a força do estresse oxidativo. (Sagai & Bocci, 2011). Assim, o uso do gás de ozônio é capaz de estimular o Nrf2 que geram efeitos antioxidantes, aumentando os níveis no sangue periférico e conseqüentemente diminuem o processo inflamatório (Menendez-Cepero, 2020). Assim, como o gás ozônio combate os radicais livres evitando o processo

envelhecimento precoce celular e morte, ocorre o rejuvenescimento tecidual, promovido pela produção de células novas e também pela indução na produção de colágeno e elastina, quando usado para procedimentos estéticos localizados.

### **3.2.3 A ozonioterapia nas disfunções estéticas relacionadas à pele**

Os autores Bas & Yula (2018), relatam em seu estudo que a aplicação intradérmica de ozônio pode estimular a ação de fibroblastos, assim quando em 10 sessões (2 vezes por semana) foi usado um volume de 5µg por ponto (1° e 2° sessões), e aumentando para 10µg (3° e 4° sessão), passando para 15µg nas demais sessões. Essa intervenção foi eficaz em estimular a produção de colágeno do tipo I (Colágeno Hidrolizado que apresenta moléculas menores e de grande absorção) e reduzir as rugas finas, sendo verificado um aumento de cerca de 1,6 vezes de bioestimulação de colágeno no local de cada aplicação, revelando ser uma excelente intervenção para o rejuvenescimento da pele. Confirmado por Makita et al 2015, como resposta ao tratamento, foi constatado que as manchas hiperclônicas induzidas por melanócitos (Melasma), foram reduzidas, melhorando o aspecto dérmico da face e pescoço e obtendo eliminação total das linhas de expressão. Na prática clínica proposta foi utilizada várias técnicas de injeção de ozônio, dentre as quais a retro injeção, intradérmica com plissado (o gás é mais concentrado na região subdérmica) que apresentou melhor resposta; no entanto o intradérmico tradicional, e o mesoepidérmico (mais superficial), sem exceção, se mostraram com ótimos resultados terapêuticos.

No que se refere ao rejuvenescimento, vale ressaltar que os efeitos da ozonioterapia na pele, influenciam diretamente no tônus celular facial, incluindo o corpo. Neste caso, reduz a flacidez na mesma proporção que retira as manchas e induz o rejuvenescimento em uma só aplicação (Lacerda et al., 2021). Mediante a isto, a ozonioterapia para afecções estéticas mencionadas acima pode ser associada também com outros recursos terapêuticos, que podem ser casados na mesma sessão, tais como, LASER (Light Amplification by Stimulated Emission) ou LED (Light Emitting Diode), que estimulam a produção de colágeno; além de microagulhamento, intradermoterapia, jato de plasma e cosméticos de preferência ozonizados.

Em relação ao reparo tecidual da pele, no que se refere às cicatrizes, a ozonioterapia em suas mais variadas técnicas vem se mostrando um eficiente estimulante na regeneração tecidual. Os processos de cicatrização aguda, cicatrizes hipertróficas ou queloides crônicos. Borges et al 2021. Embora sejam poucos estudos que relatem o uso do ozônio em “sequelas” de tecidos fibróticos no campo da estética, o óleo ozonizado ganha destaque neste quesito, podendo reduzir o tecido fibroso e estimular a ação fagocítica do excesso de fibras de colágeno no tecido conjuntivo. (Patel, P.V. e Gujjari, S.K., 2013). Porém o gás foi capaz de atuar especificamente na quantidade de tecido cicatricial fibrótico da pele produzindo um efeito antioxidante (diminuição dos marcadores de estresse oxidativo e aumento da quantidade de enzimas antioxidantes), impedindo o acúmulo de fibrose cicatricial e melhorando a circulação, oxigenação e ATP, nas células lesadas. (Guyen, 2008).

### **3.3 A ozonioterapia como Prática Integrativa e complementar**

A ozonioterapia, pode representar uma terapia integrativa, eficaz no tratamento de várias disfunções, considerando a Portaria MS nº 702, de 21 de março de 2018, que vem a incluir a ozonioterapia na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC no SUS (Portaria Nº 971 de Maio de 2006) e a Portaria 1.988, de 20 de dezembro de 2018, que atualiza os procedimentos e serviço especializado de Práticas Integrativas e Complementares na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, e no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES).

De acordo com o conselho Nacional de saúde no Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) ainda não valida a ozonioterapia. O conselho permite que o gás seja utilizado em pesquisas científicas, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos, no que inclui a aprovação do projeto de pesquisa por Comitê



de Ética em Pesquisa (CFM Parecer nº 13/09, a ozonioterapia é procedimento experimental submetido às normas da Resolução CNS nº 196/96, 2009). Em 2006, foi fundada no Brasil a ABOZ (Associação Brasileira de Ozonioterapia) que visa regulamentar legalmente a ozonioterapia. Em 2018, no 1º Congresso Internacional de Práticas Integrativas e Saúde Pública (INTERCONGREPICS), o Ministério da Saúde do Brasil incluiu a ozonioterapia como uma prática integrativa e complementar do Sistema Único de Saúde (SUS). Onde o tratamento utiliza recursos terapêuticos baseados em conhecimentos tradicionais e, na somatoria de todas essas práticas, estima-se que cerca de 5 milhões de pessoas, se beneficiem desta política anualmente. (Associação Brasileira de Ozonioterapia 2021).

Atualmente qualquer profissional da área da saúde, com exceção dos médicos podem ser um ozonioterapeuta, basta cumprir uma carga horária mínima de aproximadamente 120 horas, e solicitar junto a ABOZ (Associação Brasileira de Ozonioterapia) seu registro e conseqüentemente submeter ao seu conselho para Habilitação.

#### **4. Considerações Finais**

A presente pesquisa ao analisar os artigos verifica que a ozonioterapia tem se mostrado eficiente no tratamento de feridas extensas e de difícil cicatrização, na desinfecção, controle de dor e tem papel fundamental nos tratamentos de disfunções estéticas no qual ainda há campo para ser explorado. Os estudos revelaram que o gás ozônio tem uma excelente ação antioxidante, regenerador, bioestimulador de fibroblastos e melhora da resposta imunológica. A terapia com o gás ozônio vem promovendo a atenção de pesquisadores de inúmeros países, por validar-se como uma alternativa de custo mínimos e excelentes resultados, sem falar em seu baixo nível de toxicidade. Existem muitas referências da ozonioterapia sendo utilizadas na medicina, com ênfase na medicina veterinária e para fins estéticos, sabendo-se que este mercado é extremamente novo e em ampliação, sendo ainda restrito no Brasil a prática médica, a qual só se desenvolve em nível de pesquisa. Em relação às propriedades do ozônio em disfunções estéticas, tais como, gordura localizada, estrias, hiperpigmentações, alopecias, flacidez e rejuvenescimento cutâneo, os autores esclarecem que apesar desse mercado ser extremamente novo é bastante promissor por apresentar excelentes resultados, principalmente na resolução de feridas, cicatrizes e aparência da pele do rosto e corpo.

Por se tratar de uma terapia integrativa e complementar, de acordo com a literatura, ele vem auxiliado em muitos tratamentos, evitando amputações, promovendo a cicatrização de feridas crônicas e proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes, com a melhora da oxigenação tecidual, imunomodulação, e propriedades antibacterianas e antifúngicas. Concluímos que a terapia por ozônio é extremamente precisa no que se propõem, tanto que é utilizada em muitos países como carro chefe em terapias além de ser muito barata e de fácil acesso, no entanto para o Brasil a falta de informações por muitos profissionais da saúde e o desapoio por parte do Conselho de Medicina faz com que a terapia seja questionada e muitas vezes desacreditada, mesmo com estudos feitos por pesquisadores renomados. Ratifica-se que no âmbito desta pesquisa de revisão não foram encontrados artigos que mostrassem evidências científicas negativas quanto ao uso do gás de ozônio em diversos tipos de terapias.

Em razão da ozonioterapia no Brasil ter sido incluída como uma das PICS é de extrema importância que novas pesquisas sejam realizadas utilizando o gás ozônio como prática integrativa e complementar na melhora estética da pele em de casos de feridas crônicas, cicatrizes provenientes de intervenções de grandes intervenções cirúrgicas, que afetam a qualidade de vida, avaliando assim eficácia desta terapia para o paciente.

#### **Referências**

Lacerda, A. C. & Grillo, R. (2022). Efficacy of biostimulating ozone therapy: case report literature review. *J Rounesp* 50; 34-42.

- Al Habashneh, R., Alsaman, W. & Khader, Y. (2016) *Ozone as an adjunct to conventional non surgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial.* J Periodontal Res 50, 37-43.
- Albertini, F. & Bonetti, M. (2006). Intraforaminal O2-O3 infiltration: use of CT guidance in case facci- dental puncture of the peri ganglionic venous plexus. *Revital Ossigeno Ozono Ter* 5, 21-6.
- Andreula, C. F. et al. Minimally *Interventional Spinal procedures.* Eur J Radiol 50, 112-9 (2004).
- Biondi, G. et al. (1997) E. Reactivity Of Nucleic Acids With ozone: an FT-IR microsopes- troscopystudy. App. *Spectroscopy* 51.
- Bocci, V. et al. (2011) ValidityofOxygen-Ozone Therapy as IntegratedMedicationForm in ChronicInflammatoryDiseases. 6-84.
- Bocci, V. (2008). *Biological And Clinical Effects Of ozone.* Has ozone therapy a future.23.
- Bocci, V.(2008). *Does ozone really "cure" cancer?* Int J Cancer 123, 1222.
- Bocci, V. et al. (1999). Ozonation Of Blood During Extracorporeal Circulation. I. Rationale, methodology and preliminary studies. *Int J Artif Organs* 22, 645-51.
- Bocci, V. et al (1999). Studies On The Biological Effects Of Ozone: 9. *Effects of ozone* -82.
- Bocci, V. (2006) Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *ToxicolApplPharmacol* 216, 493- 504.
- Bocci, V. (2002). Oxygen-Ozone therapy. A critical evaluation, 4 The Netherlands: KluwerAcademicPublishers 440.
- Bocci, V. Ozone. (2005). A New Medical Drug, *Springer, Dordrecht, The Netherlands*,295.
- Brauner, A. *Clinicalstudiesoftherapeuticresultsfromozonizedwater for Campanati, A. et al. Topical ozonated oil versus hyaluronic gel forCardiovascHematolDisordDrug Targets.*;15(2):127-38 (2015).
- Cardoso, M.G; et al (2008). . EffectivenesssofozonatedwateronCandida albicans, Enterococcus Faecalis, and endotoxins in root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105, e85-91.
- Oliveira M, F.N; et al. (2012). Ozone Therapy as a Treatment for Low Back Pain Secondary Herniated Disc: A Systematic Review and Meta-analy- sisofRandomizedControlledTrials. *PainPhysician* 15, E115-29.
- Gaggiotti, E. & Galli, F. (2005) Extracorporeal Blood Oxygenation And Ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox Rep* 10, 121-30.
- Bocci, V. Gaggiotti, (2004) E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs* 27, 168-75.
- Dialysis devices usable as ozo- ne gas exchangers?* ArtifOrgans 34, 170-5 (2009).
- Ebru Saglam & Susan Bayer Alliance, 2019. Evaluation of the effect of topical and systemic application of ozone on periodontitis: an experimental study in rats effect of subgingival ozone and/orhydro- gen peroxide onthedevelopmentofperi implant mucositis: a double-blindrandomizedcontro- lledtrial. *Int J Oral MaxillofacImplants* 28, 1483-9.
- EIGA. European industrial gases association AISBL. ComparisonofEuropean, US & Japanese Pharmacopoeia Monographs for medicinal gases. MGC Doc 152/11/E Revision Of Doc 152/08. Avenue desArts 3-5 B 1210 Brussels. [www.eiga.eu](http://www.eiga.eu) Revised . (2011).
- Hadary, A. (2011). Evaluationoftheeffectofozonatedplantoilsonthequalityofosseointegrationof dental implants under the influence of cyclosporin: an in vivo study. *J Oral Implantol* 37, 24757.
- Karakaya, E. & Akdur, A. 2021. Effect of subcutaneous topical ozone therapy on second-degree burns in rats: an experimental study.
- Borges, F. S. & Meyer, P. 2021. Fundamentals of the Use of Ozone Therapy in the Treatment of Aesthetic Disorders: *A Review for Medical Doctors.* [www.isco3.org](http://www.isco3.org). (2015).
- BloodCells Mol Dis for Medical Doctors. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). (2015). . global prevalenceofgluco- se-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis.
- Guizhi Qin and Jinhua Huang, 2018. *Topical application of ozone: an innovative therapy for childhood atopic dermatitis.*
- A clinical study of 322 cases. 4, 6-8 (2005), herniation by oxygen-ozone injection. <http://jpdn.nihs.go.jp/jp15e/> (2006). <http://www.isco3.org/>. (ISCO 3, Madrid, 2012).
- in Practice. *Health Manual, Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical AcademyOf Nizhny Novgo- rod, Russia.* [http://www.absoluteozone.com/assets/ozone\\_therapy\\_in\\_practice.pdf](http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf), (2008).
- Cabral, I. L. & Utzig, L. S. 2020. Aqueous ozone therapy improves standard treatment of leishmaniasis lesions in animals leading to local and systemic changes ISCO3. *GuidelinesandRecommendations forMedical Professionals Planning toAcquire a Medical Ozone Generator.* <http://www.isco3.org/offdocs.html>. 1 edn (Madrid, 2014).

- ISCO3. Learning Methodology Instructions and Perfection in Ozone Therapy  
ISCO3. Ozone Therapy and Legislation - Analysis for its Regularization. <http://www.isco3.org/off-docs.html> edn (Madrid, 2015).
- Huang, J. & Jinhua Huang, 2018. Topical ozone therapy: an innovative solution for herpes zoster patients. *Elservier B.V.* 4, 56-59.
- Jinrong, Z. & Jianhua D. 2020. Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatites.
- Jinrong Zeng & Jianyun Lu, 2018. *Mechanisms of action involved in ozone therapy in skin diseases*
- Pires, J. R. et al, 2021. *Effect of systemic ozone therapy as a biomodulator of tissue regeneration and inflammatory response in rats*
- Kontorschikova, C. et al. *Ozone correction of metabolism imbalance induced by endogenous intoxication in patients with burn injury*. in IOA 17th World Ozone Congress (ed. IOA, M.T.C.) (Strasbourg, 2005).
- Kronenberg, O., Lussi, A. & Ruf, S. (2009) *Preventive Effect Of ozone on the development of white spot lesions during multibracket appliance therapy*. *Angle Orthod* 79, 64-9.
- Kustarci, A., Sumer, Z., Altunbas, D. & Kosum, S. *Bactericidal effect of KTP laser irradiation against Enterococcus faecalis compared with gaseous ozone: an ex vivo study*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107, e73-9 (2009).
- Leonardi, M. *Disc Puncture under Fluoroscopic Guidance*. *Revital Ossigeno Ozono* Ter 1, 73-8 (2002).
- Li, L. Y., Ma, R. L., Du, L., & Wu, A. S. (2017) *Ozonated autohemotherapy modulates the serum level of inflammatory cytokines in gout patients*. *Open access rheumatology : research and reviews*, 9, 159-165.
- Litvinenko, S.V., et al (2008). The efficiency comparative analysis of various ozone therapy techniques for purulent maxillary sinusitis treatment. in Proceedings Of IV Ukrainian-Russian Theoretical And Practical conference, the 3 th Asian- *European theoretical and practical conference "Ozone in biology and medicine" Vol. 5* 95-97 (Bulletin of physiotherapy and balneology, ).
- Lo Giudice, G. et al (2004). Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhagia following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol* 138, 175-7.
- Lynch, E. (2008). Evidence-based efficacy of ozone for root canal irrigation. *J Esthet Restor Dent* 20, 287- 93.
- Mingsheng S. & Qinghai Z. 2018. The antibacterial effect of topical ozone in the treatment of MRSA skin infection . *J Vasc Interv Radiol* 21, 534-48.
- Morteza, I. & Ramin K. 2019. Efficacy of comprehensive ozone therapy in healing diabetic foot ulcers . *J Vasc Interv Radiol* 21, 534-48.
- Muto, M. (2004) Intradiscal and Intramuscular Injection of Oxygen-Ozone: Pathological Evaluation. Work in Progress. *Revital Ossigeno Ozono* Ter 3, 7-13.
- Nagayoshi, M. et al. (2014). Efficacy Of ozone on survival and permeability of oral NIH. National Institutes of Health National Cancer Institute. U.S. Dep.
- Nkhoma, E.T., Poole, C., Vannappagari, V. Hall, S.A. & Beutler, E. The
- Noetzel, J. et al. Efficacy Of Calcium Hydroxide, Er:YAG laser on gaseous Nrf2/activation pathway in vivo? A preliminary result. . *J Vasc Interv Radiol* 21, 534-48.
- OCEBM. *Level of Evidence Working Group*. <http://www.cebm.net/oxford-of-certain-hazardous-cases-in-electrical-and-electronic-equipment-eee-is-referred-to-as-RoHS-1-27-January-2003>; and the recast Directive 2011/65/EU is referred to as RoHS.
- Silva, O. & Venâncio, A. 2013. Ozone applications to prevent and degrade mycotoxins: a review of ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 267, 30-40.
- Pellicano, G., Martinelli, F. Tavanti, V. (2007) *The Italian Oxygen-Ozone Therapy Federation (FIO) study Oxygen-Ozone Treatment Herniated disc*. *Int. J. Ozone Therapy* 6, 7-15.
- Pharmacology And Toxicology Of Ozone Therapy (2010) *Today*. *J Biol Regul Homeost Agents* 10, 3153. *pharmacopoeia-7th-edition-1401*.
- Sanguanini, R. C. & Mariana F. Bento, 2021. Ozonated solutions favor the repair of experimentally induced skin wounds in rats , *J Laryngol Otol* 123, 54-60.
- Ribeiro, R. de Andrade & Olavo Barbosa de Oliveira-Neto, 2019. Efficacy of ozone therapy compared with other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials
- Razumovsky, S.D., Konstantinova, M.L., Grinevich, T.V., Korovina, G.V. & Zaitsev, V.Y. Mechanism And kinetics of the Reaction Of ozone with sodium chloride in aqueous solutions. *Kinetics And catalysis* 51, 492-496 (2010).
- J Vasc Interv Radiol* 21, 534-48 Riquet, J., Riquet, C. & Campinchi, R. Sudden onset of isolated orbital
- Sánchez P. et al. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y

- Sánchez, G.M.-. Re, L., Perez-Davison, G. & Delaporte, R.H. *Las Aplicaciones médicas de los aceites ozonizados*, atualização. *RevEsp Ozonoterapia* 2, 121-139 (2012).
- Scarchilli, A. & Malpieri, (2004) R. Meninge alirri tatatio na fter paravertebral oxygen ozone injections. A case report. *Riv. It. Ossigeno-Ozonot* 3, 35-36.
- Schulz, S. et al. (2018) Treatmentwith ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in
- Schwartz, A. (ed.) *Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos*
- Seyam, O., Smith, N. L., Reid, I., Gandhi, J., Jiang, W., & Khan, S. A. . *Clinical Utility Of ozone therapy for musculoskeletal disorders. Medical gasresearch*, 8(3), 103-110.
- Shmakova, I.P. &Nazarov, E.I. (2004) Methodsofapplicationof ozone in medicine (guidelines). (The Ministry of Health ofUkraine. *Ukrainian centre for scientific medical information and license work.*, Kiev.
- Silva, R.A., Garotti, J.ESilva, R.SNavarini, A. Pacheco, A.M., Jr. *Analysis Of The Bactericidal Effect Of Ozone pneumoperitoneum*. *Acta CirBras* 24, 124-7 (2009).
- Smith, N. L.et al(2009).. Injection Therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review. *Spine* 34, 49-59.
- Seng, T. C. & Li, C. (2008) Inactivation Of surface viruses by gaseous ozone. *J Environ Health* 70, 56-62.
- therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility*. *Medical gasresearch*, 7(3), 212-219. (2017)
- The treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinicaltrialofactiveandsimulatedlumbarparavertebral injection*. *Spine* 34, 1337-44 (2009).
- The treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial*. *Burns* 39, 1178-83 (2013).
- Trattamento con ossigeno-ozonoterapia paravertebral. Presentazione Di Un caso*. *Revital Ossigeno Ozono* Ter 3, 35-6 (2004).
- Travagli, V., et al (2001). Beneficial clinical effects of ozonated autohemotherapy in chronicallydialysedpatientswithatheroscleroticischemiaofthelowerlimbs--pilotstudy. *Int J ArtifOrgans* 24, 79-82.
- Valacchi, G. et al. (2011). Ozonated sesameoilenhances cutâneo us woundhealing in *SKH1 mice*. *WoundRepairRegen* 19, 107-15.
- Viebahn-Hänsler, R., Fernández, O.S.L. &Fahmy, Z. (2012) Ozone in Medicine: The Low- Dose Ozone Concept. Guidelines and Treatment Strategies. . *J VascIntervRadiol* 21, 534-48 34, 408-424.
- Weirong Xiao & Hua Tang, 2017. Ozone oil promotes wound healing by increasing fibroblast migration via the PI3K/Akt/mTOR *signaling pathway*.23-24.
- Xiaoqi Wang, 2018. Emerging roles of ozone in skin diseases. *J VascIntervRadiol* 22.45-50
- Zanardi, V. I.et al (2008) Physico-chemical character is a za- tion of sesame oil derivatives. *Lipids* 43, 877-86.