

A Ozonioterapia na harmonização facial: uma revisão sistemática

The Ozonotherapy in the facial harmonization: a systematic review

Aurora de Fátima Hipólito Gaifém Pinto¹, Simone da Cunha Pereira Lopes

¹Programa de Mestrado em Harmonização Facial *Europe Face and Body Institute*, São Paulo – SP, Brasil

Resumo

O ozônio é um forte agente oxidante, capaz de promover efeitos terapêuticos como atividades antimicrobiana, modulador inflamatório, antioxidante e cicatrizante, com baixa probabilidade de toxicidade quando utilizado em uma faixa de dosagem específica. A terapia com ozônio ou ozonioterapia, pode ser alcançada usando hidroterapia ozonizada, óleo ozonizado, gás ozônio e dermocosméticos. O objetivo desse trabalho foi verificar a eficácia e segurança da ozonioterapia na harmonização facial. O ozônio e suas diferentes formas é frequentemente usado como terapia complementar para várias doenças cutâneas, incluindo doenças infecciosas da pele, cicatrização de feridas, eczema, dermatite, psoríase, osmidrose axilar, pé diabético e úlceras de pressão. Além disso, vários estudos relataram o potencial superior da terapia com ozônio para melhorar os microbiomas da pele e do intestino, bem como antienvhecimento. Concluindo que seus efeitos são eficazes, consistentes e seguros.

Descritores: Rejuvenescimento; Técnicas cosméticas; Ozônio; Ozonioterapia; Odontologia; Estética; Antioxidantes; Modulador inflamatório; Anti-inflamatórios

Abstract

Ozone is a strong oxidizing agent, capable of promoting therapeutic effects such as antimicrobial, inflammatory modulator, antioxidant and healing activities, with low probability of toxicity when used in a specific dosage range. Ozone therapy, or ozone therapy, can be achieved using ozonized hydrotherapy, ozonized oil, ozone gas and dermocosmetics. The objective of this work was to verify the efficacy and safety of ozone therapy for facial harmonization. Ozone and its different forms are frequently used as a complementary therapy for various skin diseases, including infectious skin diseases, wound healing, eczema, dermatitis, psoriasis, axillary osmidrosis, diabetic foot and pressure ulcers. In addition, several studies have reported the superior potential of ozone therapy to improve skin and gut microbiomes, as well as anti-aging. Concluding that its effects are effective, consistent and safe.

Descriptors: Rejuvenation; Cosmetic techniques; Ozone; Ozone therapy; Dentistry; Aesthetics; Antioxidants; Inflammatory modulation; Anti-inflammatories

Introdução

O ozônio medicinal (O_3) é uma mistura de gases ozônio/oxigênio (incolor) considerada uma biomolécula inorgânica, baixo peso molecular 48, oxidante altamente reativa que consiste em três átomos de oxigênio¹⁻³. Sua fórmula molecular foi determinada em 1865 por Soret e confirmada por ele em 1867. O O_3 é seguro, conservador, eficaz, mini-invasivo com um papel ativo, tanto sozinho quanto em combinação com outros tratamentos, a fim de reduzir a dor e melhorar o as respostas dos pacientes, na cicatrização por exemplo⁴.

O O_3 ativa cascata de vias bioquímicas envolvendo tanto o plasma quanto as células sanguíneas que dão origem a respostas antioxidantes e moduladores inflamatórios^{5,6}. Essa biomolécula é capaz de reagir rapidamente com ligações duplas carbono/carbono para gerar um intermediário ozonídeo⁷, que são substâncias oxidadas provenientes das reações oxidativas de radicais livres de oxigênio, capazes de gerenciar as principais ações moleculares do ozônio na célula. Nessa interação promove a capacidade de biorregular ativando funções próprias do organismo, gerando um baixo estresse oxidativo, leve e controlado, estimulando, dessa forma, os mecanismos de defesa e reparos próprios do organismo humano. Essa indução de estresse “leve” pode levar a uma adaptação celular

persistente aos estressores. Essa adaptação permite que a célula previna danos, melhore sua resposta de sobrevivência e ative processos de rejuvenescimento e/ou biogênese, a fim de proteger a célula do apoptose e as mitocôndrias da disfunção. A ozonioterapia pode ser usada independentemente de idade e gênero, pois o princípio hormético é uma base do mecanismo de sobrevivência celular por suas respostas adaptativas dos sistemas biológicos a desafios ambientais por meio dos quais o sistema melhora sua funcionalidade e/ou tolerância a desafios mais severos⁸.

A mistura de ozônio/oxigênio nunca excede 5% da mistura gasosa usada e é administrada em baixas concentrações terapêuticas⁹⁻¹¹, e quando interage com os componentes biológicos do sangue (plasma e lipídios), forma espécies reativas de oxigênio (ROS) e lipoperóxidos (LPOs), denominados de ozonídeos (substâncias oxidadas provenientes das reações oxidativas de radicais livres de oxigênio), que são habilitados para governar as principais ações moleculares do ozônio na célula. Pois um desequilíbrio de ROS e antioxidantes no organismo comprovadamente causa níveis mais altos de estresse oxidativo^{12,13}. Para neutralizar os efeitos nocivos das ROS, o organismo desenvolveu um sistema de defesa antioxidante endógeno que envolve enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD),

catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx)¹⁴⁻¹⁶, mas com o passar do tempo e em certas condições do paciente (exemplo envelhecimento), essas enzimas diminuem a capacidade de ação. E a teoria do estresse oxidativo no envelhecimento é baseada na perda de funções associadas à idade, que é o resultado do acúmulo de danos oxidativos em proteínas, lipídios e DNA¹⁷. E danos no DNA mitocondrial (mtDNA) são coletivamente incluídos fator causal que levam ao processo de envelhecimento de células e tecidos^{18,19}. Necessitando assim, de realizar uma abordagem para que essas enzimas voltem a ter seu papel de proteção antioxidante. E a ozonioterapia possui um papel importante para ativação delas.

O₃ no contexto de ozonioterapia é considerado uma alternativa terapêutica emergente que age com base na capacidade de regeneração em baixas concentrações de ozônio^{20,21} do organismo. Considerada segura²² (5 a 30ug O₃/ml O₂), não invasiva e de baixo custo, que atua por meio de mecanismos complexos no terreno biológico, incluindo efeitos antioxidantes, capacidade imunomoduladora, ação nas mitocôndrias, caso de necrose e modulação da microcirculação local^{23,24}. A ozonioterapia também foi proposta na HOF, em várias ações como: germicida^{25,26}, bioestimulador²⁷, redução de gordura²⁸⁻³⁰, cicatrização^{31,32}, tecido necrótico²⁹ e ação antioxidante (antiaging) essa última baseada em diferentes evidências que demonstram a interação entre o sistema O₃ e fator nuclear derivado do eritroide 2-like 2 (Nrf2) proteína que atua como um fator de transcrição³³. O potencial terapêutico de baixas concentrações de ozônio depende de sua capacidade de aumentar a translocação Nrf2, induzindo assim a transcrição de genes acionados por Elementos de Resposta Antioxidante (ARE) e a consequente produção de enzimas antioxidantes^{34,35}, (por exemplo, superóxido dismutases, glutathione peroxidase, glutathione transferases, catalase, proteínas de choque térmico), protegendo assim as células da oxidação e suprimindo respostas inflamatórias³⁵.

A literatura evidencia os efeitos biológicos da administração de ozônio *in vivo* mediados por fatores sanguíneos^{5,36}, mas uma influência celular direta não pode ser excluída, especialmente quando o ozônio é administrado por injeção em um tecido ou por contato com um epitélio^{23,37}.

Portanto, o objetivo geral é verificar a eficácia e segurança da ozonioterapia harmonização facial e o objetivo específico é averiguar alternativas na estética.

Revisão de literatura

A ozonioterapia como coadjuvante na harmonização orofacial

A harmonização facial (HOF), possui uma vasta opção de tratamentos cuja finalidade é focar no rejuvenescimento e/ou embelezamento facial,

prevenindo ou gerenciando o envelhecimento, cuidando da aparência e qualidade da pele, melhorando a autoestima do paciente³⁸⁻⁴⁰.

Alguns procedimentos estéticos são considerados minimamente invasivos e outros invasivos como os cirúrgicos (CFO, 2019). E o ozônio, entra nos minimamente invasivos⁴, tem acrescentado muito aos procedimentos estéticos⁴¹, principalmente por sua efetiva ação coadjuvante ou como principal agente de alterações fisiológicas críticas para potencializar os resultados clínicos. Possui de ações como: germicida^{25,26}, bioestimulador²⁷, na redução de gordura e ação antioxidante (*antiaging*) entre outros.

Muitos pacientes procuram alternativas na HOF, que envolvam o uso de substâncias naturais que resultam em procedimento positivos e sem riscos⁴². Além disso, nenhum material utilizado na estética é livre de toxicidade ou de chance de possíveis complicações ou processo alérgico. Nesse caso, a aplicação da ozonioterapia poderá ser indicada^{43,44}, por ser uma biomolécula⁴⁵.

Vários relatos na literatura que justificam o uso do ozônio e suas diferentes modalidades terapêuticas em diversas afecções estéticas, principalmente no tratamento de gordura localizada^{28,30,46}, celulite, rejuvenescimento, reparo do tecido cutâneo, acne, discromia, vasodilatadores^{41,44,47}.

O uso do ozônio pode ser isolado ou associado a outros tratamentos. Existem várias vias de administração: local, tópico, injetável ou por meio de bag e/ou sistêmico⁴⁸ e formas distintas de apresentação, como o gás, água, óleo, dermocosméticos. Cabe aos profissionais capacitados/habilitados, ver junto aos seus respectivos Conselhos (Odontologia, Fisioterapia, Farmácia, Enfermagem, Medicina Veterinária e Biomedicina, cada um no seu âmbito de atuação e com definição específica sobre capacitação), sua regulamentação frente ao emprego do ozônio, com relação a sua área de atuação, para poder indicar a dosagem e a via correta de aplicação da Ozonioterapia^{49,50}.

As aplicações tópicas do O₃ (gás) têm a capacidade gerar espécies reativas de oxigênio (ERO), óleo ozonizado (índice de peróxido) e a água a inativação e todos irão promover a eliminação de polimicroorganismos, como bactérias, fungos, pelo ataque as suas membranas celulares, particularmente os ácidos graxos poliinsaturados, levando à peroxidação lipídica e à inativação polimicrobiana^{25,26,51-53}. Essas informações são muito importantes na HOF, pois as áreas faciais de trabalho tanto extra como intraoral, contêm polimicroorganismos, nesse sentido os cuidados da biossegurança do paciente, são imprescindíveis antes dos tratamentos serem iniciados.

Considerando a biossegurança a Espuma de Limpeza Harmonização Facial – Para uso pré e pós procedimentos estéticos é relevante, pois tem ação

bactericida, possui teste de eficácia clínica com – 99,5% de redução de polimicroorganismos após 1 minuto de contato com a pele sem agredi-la. É um grande aliado na biossegurança descontaminado a pele.

Os óleos ozonizados (Girassol, Oliva, Uva e abacate), são produzidos a partir de 2 ingredientes: o óleo vegetal e o gás ozônio. E a reação do ozônio com esses óleos vegetais ocorre quase exclusivamente com as ligações duplas carbono-carbono presentes nos ácidos graxos insaturados dos óleos vegetais gerando a formação de uma mistura de compostos químicos como ozonídeos, peróxidos e aldeídos⁵⁴ com potencial atividade biológica. Os ozonídeos e peróxidos têm alto efeito germicida de grande utilidade no campo da medicina⁵⁵⁻⁵⁷. O óleo vegetal ozonizado permite o armazenamento de produtos gerados pelo processo de ozonização, prolongando a ação desinfetante sobre as lesões^{47,57}.

Os óleos ozonizados possuem índices de peróxidos, que são os números que exprimem, em miliequivalências de oxigênio ativo, a quantidade de peróxido contida em 1000g da substância e pode se considerar um bom índice entre 300-650mmol-equiv/kg⁵⁸.

Os óleos ozonizados são adequados para todos os tipos de pele e são particularmente benéficos para peles com lesões, descamação e vermelhidão. Um dos principais e mais conhecidos mecanismos de ação do ozônio está relacionado à sua atividade oxidativa, contribuindo para a defesa da pele contra microrganismos patogênicos. Mas no geral óleos ozonizados, também possuem propriedades: bioestimuladoras, cicatrizantes; ativa a microcirculação local; hidratante, melhora o metabolismo celular de oxigênio com potencial ação distinta entre cada óleo⁵⁹⁻⁶¹. Suas aquisições são por meio empresas.

Óleos ozonizados utilizados na HOF:

Óleo de girassol ozonizado

O óleo de girassol ozonizado é normalmente conhecido por seu alto teor de ácidos linoleico (48-74%) e oleico (14-39%)⁶² são potenciais antimicrobianos com atividade inibitória letal em bactérias grampositivas e gramnegativas, cepas resistentes a antibióticos, espécies de microbactérias, leveduras do gênero *Candida*, bem como alguns protozoários como a *Giardia lamblia*⁵⁷. Principais ações: contribui para a defesa da pele contra polimicroorganismos patogênicos, auxilia na ativação da microcirculação. Além disso, o é um produto multirreparador que suaviza e protege a função da barreira da pele, nutre, hidrata e revitaliza todos os tipos de pele, com propriedades calmantes, antioxidantes e cicatrizantes⁶⁶⁻⁶⁹.

Na clínica da HOF, pode se usar vários tipos de óleos e *home care* também como:

Óleo de Oliva Ozonizado, ação antioxidante, hidrata e combate os sinais de envelhecimento. Auxilia na

oxigenação e reparo da pele, além de proteger contra microrganismos prejudiciais⁶⁶.

Óleo de Semente de Uva Ozonizado estimula a produção do colágeno é enriquecido com Resveratrol e vitamina E, combate rugas e melhora a firmeza da pele. Sua ação antioxidante e dermocalmante.

Óleo de Abacate Ozonizado, ação hidratante e nutritiva, com vitaminas A, D, E e K, esse óleo 100% natural, hidrata profundamente e acalma o couro cabeludo. Ideal para nutrição capilar e equilíbrio da pele.

Todos os óleos descritos acima são coadjuvantes em tratamentos da HOF, por exemplo: utilizar os óleos nos pertuitos, pós remoção de agulhas e cânulas, em processos de cicatrização sobre as suturas cirúrgicas e nos casos de necrose, nesse último, além de descontaminar a área irá oxigená-la cuidando de sua cicatrização e uso *home care*.

Quando comparados o óleo de Girassol e Oliva ozonizados, o de Girassol, por apresentar na sua composição predominância de ácidos graxos com dupla insaturação, é mais reativo ao ozônio que o Óleo de Oliva, o qual possui predominância de ácidos graxos monoinsaturados⁶⁵.

Dermocosméticos com princípio ativo do ozônio

Sérum C – A vitamina C (Vit C), tem sido incorporada em cosméticos porque é um antioxidante potente, inibe a melanogênese age como um protetor biológico na síntese de colágeno e elastina, beneficiando a fisiologia da pele humana, ao estimular a biossíntese de colágeno, pois é um dos principais promotores da formação de colágeno, além de ter propriedades despigmentantes e clareadoras da pele por meio da inibição da enzima tirosinase e atividades anti-inflamatórias na redução do eritema^{70,71}.

E uma formulação eficiente de Vit C, é capaz de permear através da pele sem a necessidade de lasers ou outros tratamentos físicos de forma gradativa e profunda, promovendo hidratação imediata e prolongada e permitindo que a Vit C promova a espessura epidérmica e a produção de colágeno^{72,73}. Essa vitamina, é um coadjuvante tópico importante nos pós procedimentos clínicos como os bioestimuladores de colágeno injetáveis, fios de polidioxanona e no uso de aparelhos como radiofrequência e ultrassom micro e macrofocado, pois todos esses procedimentos irão bioestimular. E a vitamina C *home care*, desempenha um papel crítico na manutenção de uma rede normal de colágeno maduro na pele⁷⁴ contribuindo para a homeostase de tecidos⁷⁵.

É indicado para peles com linhas de expressão, rugas, diferença de tonalidade e perda de firmeza e elasticidade. Pode ser usado em peles sensíveis. O sérum possui vitamina C estabilizado, com ácido hialurônico de baixo peso molecular e Óleo de Oliva Ozonizado, promove hidratação intensa, melhora a elasticidade e reduz rugas. Sua fórmula avançada

combate radicais livres, uniformiza o tom da pele e proporciona uma luminosidade natural é adequado para peles sensíveis.

Creme hidratante Facial Pró-Aging, princípio do óleo de oliva ozonizado e outros pode ser associado a procedimentos estéticos conferindo ações: na hidratação e regeneração cutânea, redução e prevenção de rugas e linhas de expressão, aumenta a oxigenação da pele, elasticidade e firmeza cutânea, estimula a produção de colágeno e elastina, ação umectante e restauradora, clareamento de manchas, não oleosa, indicada para todos os tipos de pele, incluindo as acneicas.

Os hidratantes são amplamente utilizados tanto para pele normal quanto seca, saudável e doente, eles ajudam a reter fortalecer a função de barreira da pele, reduzindo o potencial de danos ambientais e apoiando os processos naturais de reparação da pele. Cosmeticamente, os hidratantes tornam a pele lisa pelo mecanismo de aumento do teor de água no estrato córneo, exercendo assim sua ação mais vital, que é a ação hidratante e a manutenção do manto ácido hidrolipídico ou pH da pele^{76,77}. Na faixa de 4,0–5,8, que contribui para as funções protetoras da pele, mantendo a integridade da barreira de permeabilidade epidérmica, controlando a presença de microflora cutânea⁷⁸.

Derma creme regenerador, união do ozônio com D-Pantenol e os extratos de portulaca e rhodiola em sua fórmula auxilia a recuperação da pele de queimaduras leves, fissuras, suturas, eczemas, prurido, pós-laser vascular, descamação, auxilia na cicatrização, remove polimicroorganismos e suaviza a pele sensível, irritada ou inflamada. Possui Óleo de Oliva Ozonizado, que acelera o processo de cicatrização da pele. É indicado para todos os tipos de pele. Principais Ações: queimaduras leves e solares, irritações cutâneas e coceiras, pele sensibilizada, hidratação de área pré e pós tatuagens, micropigmentação.

Fluído Ozonizado Biorelaxante, ozonídeos ativos associados aos extratos de arnica, arruda e *aloe vera*, estimulam a circulação durante sua aplicação massagedora e contribui com analgésica. Esse fluído auxilia na redução de edemas e inflamações, melhora a circulação periférica. Seu uso nos pós procedimentos da HOF, utilizando preenchedores por exemplo, há a necessidade em certas áreas de massagear. E o deslize desses óleos nesse processo, são perfeitos e ao mesmo tempo protege a pele contra polimicroorganismos.

Os dermocosméticos descritos acima (*Ozoncare*) podem ser usados clinicamente e *home care*, deve se considerar ainda suas características de serem livres de parabenos ajudando o restabelecimento e saúde da pele sem deixar resíduos.

O gás ozônio medicinal infiltrado/injetado

O gás ozônio medicinal é incolor, tem meia-vida é de 40 min a 20°C e cerca de 140 min a 0°C^{80,48}, peso molecular 48 e deve ser produzido “in situ” para cada

aplicação. Pode ser infiltrado/injetado em concentrações pré-estabelecidas, poderá ser utilizado em certas doenças⁷⁹⁻⁸¹. A obtenção do ozônio clínico, na forma de gás se dá por meio de um gerador de ozônio utilizando materiais apropriados responsáveis pela produção de concentrações exatas de ozônio por meio do oxigênio medicinal e este pode também produzir a água ozonizada pela incorporação do gás ozonizado na água⁸². Para se adquirir o gerador, observar seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, e o profissional que irá utilizá-lo, tem que ter um curso de habilitação (no caso da Odontologia) ou capacitação em outras áreas da saúde. As relações dose/resposta e concentração/efeito no contexto de aplicações específicas permitem fixar faixas de concentração com benefício terapêutico¹⁰. Segue o princípio da hormese: baixas concentrações (ou doses). Para casos de cicatrização de feridas, uma faixa de baixa concentração é necessária, para fazer uso com a reação indireta do ozônio, e o efeito poliantimicrobiano já na faixa de concentração de 60 a 100 µg/mL é completamente restrito às formas tópicas de aplicação⁸³. O gás ozônio injetado em concentrações entre 4 e 30 µg/ml é útil para tratar doenças musculoesqueléticas como artrite, tendinite, miosite, fascite, neurite ou dor miofascial. A ozonioterapia sistêmica (Cirurgião dentista não pode aplicar), consiste na administração da mistura de gases principalmente por duas vias: a via intravenosa indireta (também conhecida como auto-hemoterapia) e a insuflação retal. A administração intravenosa indireta consiste na extração de uma quantidade determinada de sangue que, dentro de um circuito fechado, é colocada em contato com o gás, que se dissolverá e reagirá em poucos segundos, sendo imediatamente reinfundido.

O O₃, gás injetável, pode ser realizado por via subcutânea (SC); intramuscular (IM) intra radicular, bolsas periodontais (no caso de cirurgões dentistas). O O₃ atua por mecanismos oxidantes diretos e/ou indiretos, possui uma boa capacidade de difusão tecidual, tem uma reação rápida que ocorre dentro de 1–2 min, quando em contato com o ozônio e os fluídos corpóreos como exemplo o plasma sanguíneo. Nessa reação, ocorre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), como peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e produtos de oxidação lipídica (LOPs) contendo 4-hidroxinonenal (4-HNE) e malondialdeído (MDA)³⁵. O H₂O₂, de cadeia curta é um dos mais importantes biorreguladores oxidativos em concentrações biológicas⁸⁴⁻⁸⁶, tem baixa tendência a reações radicais e inicia a regulação de mecanismos de proteção antioxidante como sinal redox⁸⁷, por exemplo, por meio dos fatores nucleares derivado do eritróide 2-like 2 (Nrf2) e as vias do fator nuclear kappa B (NF-κB)^{88,89} que desempenham papéis cruciais que regulam a sinalização na modulação da reação redox intracelular e do equilíbrio inflamatório⁹⁰. O Nrf2 regula a expressão de antioxidantes, como o Superóxido Dismutases (SOD), Glutathione Peroxidase (GSH-Px), Glutathione-S-Transferase (GST), Catalase (CAT)⁹¹⁻⁹³. Os mecanismos

de defesa típicos contra essa alta carga de ROS são enzimas como a CAT, SOD e GSH-Px, por exemplo a SOD é essencial para interromper a proliferação de radicais livres e desencadear a atividade antioxidante adicional.

O ozônio, não contribui para o estresse oxidativo se concentrações e dosagens adequadas forem usadas¹⁰. A terapia com ozônio reduz o estresse oxidativo. O estresse oxidativo reflete o desequilíbrio devido a um excesso de ROS ou oxidantes que superam a capacidade das células de exercer respostas antioxidantes eficazes. A produção excessiva de ROS pode surgir da disfunção das mitocôndrias ou pela interação entre a produção mitocondrial normal ou excessiva com fontes exógenas. E a disfunção mitocondrial desempenha um papel crucial no envelhecimento⁹⁴. (Haas, 2019). As mitocôndrias são importantes para a função da pele e mutações do DNA mitocondrial; o declínio funcional está ligado ao envelhecimento da pele por meio da formação de rugas induzidas pelo estresse, pigmentação e envelhecimento⁹⁵. E tanto o envelhecimento como doença neurodegenerativa têm características patogênicas comuns⁹⁶.

Durante o processo de envelhecimento, há um declínio na produção de ATP e produção elevada de ROS, juntamente com um declínio na defesa antioxidante. Níveis elevados de ROS podem causar estresse oxidativo e danos severos à célula, membranas de organelas, DNA, lipídios e proteínas. Esse dano contribui para o fenótipo do envelhecimento. O estresse oxidativo severo ativa o fator transcricional NF- κ B, levando a respostas inflamatórias e lesão tecidual.

A exposição ao ozônio tem efeito benéfico por meio da diminuição do estresse oxidativo no tecido e marcadores inflamatórios. Além disso, regula a via antioxidante Nrf2/ARE e bloqueia a via inflamatória NF- κ B^{33,35}. A via Nrf2 inibe a ativação da via NF- κ B aumentando as defesas antioxidantes

O ozônio em doses baixas facilita a adaptação ao estresse oxidativo, por meio da ativação moderada do sistema imunológico, regulando de forma positiva a atividade enzimática antioxidante celular, por aumentar as vias antioxidantes endógenas GSH, SOD e a CAT, aumento na liberação de fatores de crescimento das plaquetas, melhora na circulação sanguínea na distribuição de O₂ para tecidos danificados e aumento do metabolismo geral, além de ser um potente bactericida, fungicida e virucida³³, preparando o hospedeiro para enfrentar as circunstâncias fisiopatológicas mediadas por ROS.

O ozônio, por meio do pré-condicionamento oxidativo, protege os tecidos dos danos relacionados a ROS, promovendo o equilíbrio antioxidante-pró-oxidante e a preservação concomitante do estado redox da célula⁹⁷⁻⁹⁹.

A capacidade do ozônio positiva de estimular a liberação de fatores de crescimento: fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e fator de

crescimento endotelial vascular (VEGF) são importantes para ocorrer uma cicatrização, esses fatores são liberados de macrófagos, fibroblastos e ceratinócitos no local da lesão e participam da regulação da reepitelização, formação de tecido de granulação, síntese de colágeno e neovascularização¹⁰⁰.

Os efeitos benéficos do O₃ na cicatrização de feridas podem ser assumidos como sendo devidos à diminuição da infecção bacteriana, à melhora da cicatrização dérmica prejudicada ou ao aumento da tensão de oxigênio pela exposição ao O₃ na área da ferida^{101,102}. A aplicação do ozônio ativa o fator de crescimento de fibroblastos (bFGF) promove a proliferação celular e a síntese de colágeno de plasma rico em plaquetas com aumento a concentração basal de FGF em aproximadamente 600%¹⁰³.

Uma contraindicação absoluta é a deficiência grave de glicose-6 fosfato desidrogenase (favismo), pois esta enzima é necessária para fornecer íons de hidrogênio ao sistema glutatona, responsável por tamponar a oxidação que os lipoperóxidos produzirão nas hemácias^{104,105}. Lembrando que se deve manter longe do contato direto com o sistema respiratório¹⁰⁶.

O gás ozonizado na adiposidade localizada

A adiposidade é o acúmulo de tecido adiposo subcutâneo, localizado em áreas anatômicas definidas, pode estar em diferentes regiões da face, como submentoniana, jowl, corpo da mandíbula, fragmento da Bola de Bichat^{28,30,46}, gerando uma alteração na silhueta^{107,108}.

O ozônio é um gás antioxidante que atua sobre a célula de gordura e estimula a circulação local e remoção de fluidos intersticiais estagnados (edema). O gás entra em contato com o organismo, estimula o sistema imunológico, ativa a circulação por meio do óxido nítrico, oxigenação tecidual e nutrição. Auxilia na liberação de fatores de crescimento, estimula a regeneração do tecido, possui ação antioxidante, e lipolítico, auxiliando nos tratamentos de gordura localizada^{28,30,46,109}.

Alterações sutis na estética, como redução da gordura localizada, têm potencial para estabelecer melhor uma autoestima¹⁰⁷.

Água ozonizada

Água ozonizada, o O₃ dissolvido em água a 8 μ g/mL tem sido considerada um potente agente tópico com efeito poliantimicrobiano e anti-inflamatórios, pois possui atividades fungicidas e bactericidas¹¹⁰⁻¹¹². As aplicações podem ser em lavagem de feridas, áreas cirúrgicas, úlceras e para eliminar secreção (pus), limpar áreas necróticas, como enxaguatório bucal antes de realizar cirurgias, periodontite, gengivite e para lavagem de cáries durante operações cirúrgicas. Quando engolido, pode ser usado no tratamento de úlceras gástricas, *Helicobacter pylori*¹¹³. Ao considerar bactérias a água ozonizada é eficaz e tem baixa toxicidade para células epiteliais gengivais humanas¹¹⁴⁻¹¹⁷, uma

alternativa viável para o controle polimicrobiano¹¹⁸. Pode ser utilizado, por exemplo, na limpeza da área a ser tratada (com ou sem lesões), como enxaguante bucal antes de realizar o preenchedor labial entre outros.

Ozonioterapia (gás de ozônio) para o tratamento de adiposidade localizada

A aplicação do gás ozônio deve ser subcutânea, no local onde encontram-se as gorduras localizadas injeção periférica no local e na área circundante a 20 microgramas em cada ponto de 1 a 2cc, pode se aplicar 1 ou 2 vezes por semana²⁸. Ele age quebrando ácidos graxos longos em cadeias curtas e, portanto, hidrofílicas e facilita o transporte destes pelos fluidos corporais e permitindo sua eliminação pelo corpo e facilita a remoção de fluidos intersticiais estagnados (edema). O gás entra em contato com o organismo, estimula o sistema imunológico, ativa a circulação através do óxido nítrico, oxigenação tecidual e nutrição. Auxilia na liberação de fatores de crescimento, estimula a regeneração do tecido, possui ação antioxidante, e lipolítico, auxiliando nos tratamentos de gordura localizada^{119,120}.

Ozonioterapia (gás de ozônio) redução do fragmento da bola de bichat

As autoras Lopes et al.³⁰ (2024) realizaram a diminuição do fragmento da bola de Bichat utilizando a seguinte técnica: Bochechos com água ozonizada por 1 minuto na concentração: (60µg/mL a 5 minutos) repetidos 5 vezes o bochecho e descartados 4 vezes e no último engolindo a água. Na área do fragmento da bola de Bichat foram realizadas em um único ponto aplicações de 3mL com 10µg/mL do gás ozonizado utilizando uma agulha hipodérmica de (30G ½" 0,3x13). Ao redor da linha Alba quando presente distribuir três pontos equidistantes 1ml a 10µg/mL em cada ponto. Após realizar a massagem intraoral e na massagem extraoral utilizou o fluido de massagem ozonizado.

Xiao et al.³¹ (2017) no estudo de óleo ozonizado verificou o aumento no processo de transição epitelial-mesenquimal (EMT) em fibroblastos por meio da regulação positiva de fibronectina, vimentina, N-caderina, MMP-2, MMP-9, proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP)-3, IGFBP5 e IGFBP6, e diminuição da expressão da proteína epitelial E-caderina e do marcador de senescência celular p16. Demonstraram que o óleo de ozônio diminuiu significativamente a inflamação em fibroblastos, pois facilitou a cicatrização de feridas por meio do aumento da migração de fibroblastos e do processo de EMT por meio da via de sinalização PI3K/Akt/mTOR *in vivo* e *in vitro*. Os mecanismos celulares e moleculares que encontramos aqui podem fornecer novos alvos terapêuticos para o tratamento de lesões cutâneas.

Scassellati et al.³³ (2020) sugerindo o O₃ como uma molécula bioativa natural com propriedades antioxidantes/anti-apoptóticas e pró-autofagia, como potencial estratégia para retardar a neurodegeneração. Pelas evidências das interações entre o sistema O₃ e fator de transcrição nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2). Por meio de uma abordagem meta-analítica, encontramos uma modulação significativa de O₃ nos sistemas antioxidante-Nrf2 endógeno (p < 0,00001, Odd Ratio (OR) = 1,71 IC 95%: 1,17-2,25) e vitagene-Nrf2 (p < 0,00001, OR = 1,80 IC 95%: 1,05-2,55). O₃ ativa também a sinalização imune, anti-inflamatória, proteossoma, libera fatores de crescimento, melhora a circulação sanguínea e tem atividade antimicrobiana, com efeitos potenciais na microbiota intestinal. Aplicar a terapia O₃ em uma fase inicial do declínio do envelhecimento, quando ainda é possível intervir antes de desenvolver potencialmente uma patologia neurodegenerativa mais grave. Sugerimos que o O₃ agindo no mecanismo Nrf2, podem mostrar potencial neurogênico, fornecendo evidências como novas estratégias preventivas no envelhecimento e em doenças neurodegenerativas.

Borges et al.²⁹ (2021) Introdução: demonstraram a evolução terapêutica da isquemia em transplante capilar após sessões de ozonioterapia. Métodos: O paciente foi avaliado e consentiu com os registros fotográficos. Ele fez 30 aplicações tópicas de óleo ozonizado, com dosagem de 10 gotas diariamente; 12 sessões de ozônio com saco por 10 minutos; além de aplicações subcutâneas, com concentração de ozônio de 30% e volume de gás muito pequeno (1-2 ml) com agulha 30G. Resultados: A evolução do caso foi registrada com imagens e coloração tecidual e alterações evidenciadas. Conclusão: Fica claro que a ozonioterapia tornou a cicatrização de feridas e o reparo tecidual mais rápidos, pois houve aumento de células epiteliais e neoangiogênese devido à terapia, resultando em reparo quase completo do transplante capilar do paciente ao final das sessões.

Cappellosa et al.³⁷ (2021) investigaram que a auto-hemoterapia é o método mais utilizado para administrar O₃ sistemicamente. Consiste em expor uma quantidade limitada de sangue a um O₂-O₃ gasoso e reinfundi-lo, ativando assim uma cascata de vias bioquímicas envolvendo plasma e células sanguíneas que dão origem a respostas antioxidantes e anti-inflamatórias. Concluíram que concentrações de 10, 20 e 30µg de O₃ foram capazes de desencadear a resposta antioxidante induzida por Nrf2 e aumentar a secreção de IL-2. Entretanto, testes de viabilidade e proliferação, bem como observações ultraestruturais, revelaram sinais de estresse após o tratamento com 20 e 30µg de O₃, designando assim 10µg de O₃ como a concentração ótima na combinação de segurança celular e resposta antioxidante e imune eficiente em nosso sistema *in vitro*. Esses dados oferecem novas evidências do fino papel regulatório desempenhado pelo nível de estresse oxidativo na resposta hormética de linfócitos T à administração de O₂-O₃.

Viebahn-Haensler *et al.*¹⁰ (2021) demonstraram que o ozônio em baixas doses representa uma estratégia de hormese ideal atuando como um biorregulador em doenças inflamatórias crônicas, caracterizadas bioquimicamente por alto estresse oxidativo e uma regulação bloqueada. As relações dose-resposta e concentração-efeito no contexto de aplicações específicas permitem fixar faixas de concentração com benefício terapêutico. Com base nos mecanismos de reação bem conhecidos do ozônio, com seus efeitos bioquímicos e farmacológicos parcialmente mostrados aqui, diretrizes internacionais foram definidas sobre materiais fisiológicos e resistentes ao ozônio, indicações, aplicações e a concentração efetiva e faixa de dosagem dependendo de indicações específicas.

König e Lahodny²³ (2022) verificaram mundialmente um número crescente de pessoas com doenças crônicas onde a terapia convencional está no seu limite. E a Autohemoterapia maior (AHM) tem sido usada há anos, pois mostrou benefícios substanciais em doenças crônicas. Concluíram efeito benéfico da AHM nos parâmetros mitocondriais. Assim, os resultados deste estudo sugerem que a OHT pode ser uma opção terapêutica segura e eficaz sozinha ou como suporte integrativo e complementar para terapia farmacológica em uma variedade de doenças crônicas e agudas onde a disfunção mitocondrial desempenha um papel central.

Roth *et al.*⁵³ (2023) numa revisão das técnicas atuais dos mecanismos, benefícios e resultados do gás ozônio tópico como terapia para feridas dérmicas infectadas tanto *in vitro* como *in vivo* e em ambientes clínicos, bem como o uso de ozônio como terapia adjuvante para aumentar a eficácia dos tratamentos tradicionais. A evidência esmagadora sugere que o ozônio exibe propriedades antimicrobianas significativas e demonstrou promover fatores de cicatrização de feridas, especialmente quando aplicado entre 5-60 ppm. Dessa forma, essa terapia alternativa promissora exige um investimento significativo de tempo e recursos para utilizar totalmente o ozônio como um tratamento eficaz contra bactérias resistentes a antibióticos e outros desafios crescentes no tratamento de feridas.

Oliveira *et al.*¹²¹ (2024) caracterizaram a resposta mitocondrial hepática ao tratamento com ozônio e sua relação com a resposta do sistema antioxidante. Dois grupos de camundongos foram usados: um grupo controle e outro injetado intraperitonealmente com uma mistura de O_3/O_2 (80ml/kg) por 5 dias. A respiração mitocondrial suportada por diferentes substratos foi significativamente inibida, assim como os complexos I e II/III, mas não o complexo IV. A análise da atividade do complexo da cadeia de transporte de elétrons mostrou inibições significativas nos complexos I e II/III, mas não no complexo IV. Essas inibições podem impedir a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondriais. Além disso, houve um declínio no conteúdo de glutatona, não acompanhado por um aumento em

sua forma oxidada. Os grupos tratados com ozônio mostraram um aumento significativo na atividade da superóxido dismutase e da glutatona peroxidase, enquanto a catalase e a glutatona redutase não apresentaram alterações significativas. Os nucleotídeos de adenina aumentaram no grupo do ozônio, mas apenas o aumento do difosfato de adenosina é significativo, então a carga de energia da célula não é afetada. Concluíram que o tratamento com ozônio pode desempenhar um papel importante nas mitocôndrias.

Lucas *et al.*²⁴ (2024) demonstraram a evolução terapêutica da isquemia em transplante capilar após sessões de ozonioterapia. Métodos: O paciente foi avaliado e consentiu com os registros fotográficos. Ele fez 30 aplicações tópicas de óleo ozonizado, com dosagem de 10 gotas diariamente; 12 sessões de ozônio com saco por 10 minutos; além de aplicações subcutâneas, com concentração de ozônio de 30% e volume de gás muito pequeno (1-2 ml) com agulha 30G. Resultados: A evolução do caso foi registrada com imagens e coloração tecidual e alterações evidenciadas. Conclusão: Fica claro que a ozonioterapia tornou a cicatrização de feridas e o reparo tecidual mais rápidos, pois houve aumento de células epiteliais e neoangiogênese devido à terapia, resultando em reparo quase completo do transplante capilar do paciente ao final das sessões.

A ozonioterapia demonstrou-se promissora e eficaz nos procedimentos da HOF, como na redução de gordura e suas indicações preconizadas devem ser utilizadas com prudência por profissionais treinados e habilitados na conquista de resultados satisfatórios. Assim, como o gás ozônio e seus derivados combate os radicais livres evitando o processo de envelhecimento precoce celular e morte, ocorre o rejuvenescimento tecidual, promovido pela produção de células novas e pela indução na produção de colágeno e elastina, quando usado para procedimentos estéticos localizados

Métodos

A busca nas bases Pubmed, NIH e Google acadêmico iniciou em 5 de maio de 2023, onde foram usados os termos: Ozônio; cicatrização de feridas; inflamação; óleo de Girassol; fator de crescimento, mitocôndria, ações dermatológicas

Envolveu leitura de títulos, resumos e textos completos. Encontrados 30 publicações e após essa fase escolhi 14 artigos potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão. Os artigos eleitos atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (a) eficácia da ozonioterapia na harmonização orofacial (b) ozonioterapia aplicada na pele da face, na estética facial (c) ozonioterapia como fator de rejuvenescimento facial (d) artigos no período de 2018 a 2025. Os trabalhos que não abordavam o tema estética ou pele foram excluídos.

Resultados e discussão

O ozônio nas suas variadas formas, pode reativar processos biológicos os sistemas antioxidante e imunológico do corpo melhorando a microcirculação e aliviando a dor, tem potencial para melhorar a microecologia da pele, antienvhecimento, como baixo custo, alta eficiência e diminui os polimicrorganismos¹²². É capaz reiniciar os mecanismos de reparo do organismo¹²³ não é um medicamento farmacêutico. Ativa fator de crescimento endotelial vascular e o fator de crescimento derivado de plaquetas para melhorar as condições do tecido hipóxico^{79,124}.

Com relação a cicatrização Xiao *et al.*³¹ (2017) sugeriram que óleo de ozônio diminuiu significativamente a inflamação em fibroblastos, facilitando a cicatrização de feridas por meio do aumento da migração de fibroblastos confirmado por Lucas *et al.*²⁴ (2024) e Roth *et al.*⁵³ (2023) no que se refere à cicatrização, mas um tratamento eficaz também contra bactérias resistentes a antibióticos e isquemia.

O ozônio em baixas doses representa uma estratégia de hormese ideal atuando como um biorregulador em doenças inflamatórias, caracterizadas bioquimicamente por alto estresse oxidativo e uma regulação bloqueada. As relações dose/resposta e concentração/efeito no contexto de aplicações específicas permitem fixar faixas de concentração com benefício terapêutico.

No que se refere ao rejuvenescimento, vale ressaltar que os efeitos da ozonioterapia na pele, influenciam diretamente a nível celular. Neste caso, reduz a flacidez pelo bioestímulo do colágeno na mesma proporção que diminui as manchas e induz o rejuvenescimento em uma só aplicação¹²⁵. Mediante a isto, a ozonioterapia para afecções estéticas 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 crônicos²⁹. 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 conjuntivo¹²⁶. 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 lesadas¹²⁷.

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 benefícios¹²⁸. Além disso, o gás ozônio tem propriedades antioxidantes e estimula a microcirculação, tendo um excelente poder regenerador dos tecidos em virtude de sua ação imunológica¹²⁶. Segundo Lacerda *et al.*¹²⁵ (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.

Os autores Bas; Yula¹²⁹ (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 5 µg por ponto (1.º e 2.º sessões), e aumentando para 10 µg (3.º e 4.º sessões), passando para 15 µg nas demais sessões. Essa intervenção foi eficaz em estimular a produção de colágeno do tipo I (Colágeno Hidrolizado que apresenta moléculas menos e de grande absorção) e reduzir as rugas finas, sendo verificado um aumento de cerca de 1,6 vez de bioestimulação de colágeno no local de cada aplicação, revelando ser uma excelente intervenção para o rejuvenescimento da pele.

O ozônio medicinal ainda tem ações no metabolismo, promovendo lipólise e quebra de ácidos graxos insaturados em compostos solúveis em água, participação no metabolismo de proteínas devido à sua afinidade com grupos sulfidril, reagindo assim com aminoácidos essenciais, como metionina e triptofano ou com cisteína, contendo enxofre, aumento da glicólise, o que aumenta a disponibilidade de ATP nas células e, portanto, nos tecidos, especialmente os nervos.

Conclusão

A Ozonioterapia é sem dúvida uma alternativa eficaz e natural na HOF.

Um procedimento seguro, para tratamento de lesões de pele, manchas, fibroses, diminuição de tecido adiposo e rejuvenescimento facial, podendo ser utilizada em qualquer idade.

As formas mais utilizadas na região de face e pescoço são em forma tópica de óleo ozonizado e água ozonizada e injeção local do gás.

Referências

1. Bailey PS. Ozonation in Organic Chemistry, New York: Academic Press; 1978.
2. Wentworth PJr. Evidências para a formação de ozônio catalisada por anticorpos na morte e inflamação bacteriana. *Science*. 2002; 298, 2195-2199. doi: 10.1126/science.1077642.
3. Franzini M, Valdenassi L, Pandolfi S, Tirelli U, Ricevuti G, Simonetti V. The biological activity of medical ozone in the hormetic range and the role of full expertise professionals. *Front Public Health*. 2022;10. doi:10.3389/fpubh.2022.979076.
4. Sire A, Marotta N, Ferrillo M, Agostini F, Sconza C, Giudice A, *et al.* Oxygen-ozone therapy to reduce serum levels of proinflammatory cytokines in musculoskeletal and temporomandibular disorders: a comprehensive review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23, 2528. doi:10.3390/ijms23052528.
5. Sagai M, Bocci V. Mecanismos de ação envolvidos na terapia com ozônio: A cura é induzida por meio de um estresse oxidativo leve? *Med. Gas. Res.* 2011;1,29.
6. Bocci, V. Como um estresse oxidativo calculado pode produzir múltiplos efeitos terapêuticos. *Free Radic. Res.* 2012; 46,1068-75. doi:10.3109/10715762.2012.
7. Criegee R. Mechanism of Ozonolysis. 1.^a published. 1975; 14(11)745-52.
8. Calabrese EJ, Mattson MP. Como a hormese impacta a biologia, a toxicologia e a medicina? *Aging Mech Dis.* 2017;3,13. doi:org/10.1038/s41514-017.
9. Viebahn-Haensler R, León Fernández OS. Ozônio na medicina: O conceito de ozônio de baixa dose. Diretrizes e estratégias de tratamento. *Ozone Sci. Eng.* 2012; 34:408-24.
10. Viebahn-Haensler R, León Fernández OS. Ozone in Medicine. The Low-Dose Ozone Concept and Its Basic Biochemical Mechanisms of Action in Chronic Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021; 23,22(15):7890. doi:10.3390/ijms22157890.
11. Agathokleous E, Calabrese EJ. Hormesis: a general biological principle. *Chem Res Toxicol.* 2022;35(4):547-9. doi: 10.1021/acs.chemrestox.2c00032.
12. Ghosh N, Das A, Chaffee S, Roy S, Sem CK. Reactive oxygen species, oxidative damage, and cell death. In *Immunity and inflammation in health and disease: emerging roles of nutraceuticals and functional foods in immune support*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier;2017, pág 45-55.
13. Moris D, Spartalis, M, Tzatzaki E, Spartalis E, Karachaliou GS, Triantafyllis AS. *et al.* The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation. *Ann. Transl. Med.* 2017;5,324. doi:10.21037/atm.2017,06.17.
14. Pomarede N, Chandramouli M, Enhancing the skin's natural antioxidant enzyme system by the supplementation or upregulation of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase. In: Tabor A, Blair RM. *Personal care & cosmetic technology, nutritional cosmetics*, Norwich, NY: William Andrew Publishing; 2009;245-65.
15. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules.* 2015;5,545-89. doi: 10.3390/biom5020545.
16. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH. *et al.* Multiple lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol.* 2024; 98,1323-367. doi: 10.1007/s00204-024-03696-4.
17. Pole A, Dimri M, Dimri G. Estresse oxidativo, senescência celular e envelhecimento. *AIMS Mol. Sci.* 2016;3,300-24. doi: 10.3934/molsci.2016.3.300.
18. Harman D. Free radical theory of aging: dietary implications. *Am J Clin Nutr.* 1972; 25(8):839-43. doi: 10.1093/ajcn/25.8.839.
19. Larsson NG. Mutações somáticas do DNA mitocondrial no envelhecimento de mamíferos. *Annu Rev Biochem.* 2010; 79:683-706. doi: 10.1146/annurev-biochem-060408-093701.
20. Bocci V. Ozônio: Um Novo Medicamento Médico. 2^a ed. Dordrecht, Holanda: Springer; 2010.
21. Costanzo M. *et al.* Low ozone concentrations stimulate cytoskeletal organization, mitochondrial activity and nuclear transcription. *Eur J Histochem* 2015;59 (2). doi: 104081/ejh.2015.
22. Clavo B, Borrelli E. Ozônio na medicina: Contexto bioquímico, modulação fisiológica e aplicações clínicas. *Front Physiol.* 2023;14: doi: 10.3389/fphys.2023.1112860.
23. König B, Lahodny J. Ozone high dose therapy (OHT) improves mitochondrial bioenergetics in peripheral blood mononuclear cells. *Transl Med Commun.* 2022; 7(1):17.
24. Lucas LM, Mendes AC, Merhi JT. Effect of ozonotherapy in the treatment of necrosis after hair transplantation: case report. *Braz J Health Rev.* 2024; 7(1). doi: 10.34119/bjrv7n1-256.
25. Brié A, Boudaud N, Mssihid A, Loutreul J, Bertrand I, Gantzer C. Inactivation of murine norovirus and hepatitis A virus in fresh raspberries by treatment with gaseous ozone. *Food Microbiol.* 2018;70,1-6. doi:1016/j.fm.2017.08.010.
26. Xue W, Macleod J, Blaxland J. The use of ozone technology to control the growth of microorganisms, increase food safety and extend shelf life: a promising food decontamination technology. *Foods.* 2023;12:814. doi:10.3390/foods12040814.
27. Nascimento BBPG, Feldmann CR. Ozone as a Collagen Bio-Stimulator: Case Report. 2022; 02(04)7-20.
28. Lopes S. Protocolo para Lipólise Submentoniana empregando Ozonioterapia. 7 - Tox Update. 2019;2,7a.
29. Borges FS, Meyer PF, Jahara RS, Carreiro EM. Fundamentals of the Use of Ozone Therapy in the Treatment of Aesthetic Disorders: A Review. *J Biosci Med.* 2021;9.
30. Lopes S. GÁS ozônio na redução do fragmento adiposo bucal (Bola de Bichat) de forma não cirúrgica. In: Daros A, Senedin M. *Perfect Details Tecnologias na Harmonização Orofacial*. capítulo de livro. 1.^a ed. Nova Odessa: Quintessence Brasil. 2024.
31. Xiao W, Tang H, Wu M, Liao Y, Li K, Li L, Xu X. Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Biosci Rep.* 2017,37(6). doi:10.1042/BSR20170658. Print 2017Dec22.
32. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozônio therapy for the treatment of chronic wounds: a systematic review. *Int. Wound. J.* 2018;15,633-44. doi: 10.1111/iwj.12907.
33. Scassellati C, Galofo AC, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev.* 2020;63,101-38. doi:10.1016/j.arr. 2020.101138.
34. Furukawa M, Xiong Y. A proteína BTB Keap1 tem como alvo o fator de transcrição antioxidante Nrf2 para ubiquitinação pela ligase Cullin 3-Roc1. *Mol Cell Biol.* 2005; 25,162-71.
35. Galie M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. The role of Nrf2 in the cellular antioxidant response to medical ozone exposure. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16) 4009. doi:10.3390/ijms20164009.

36. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozônio: uma molécula multifacetada com atividade terapêutica inesperada. *Curr Med Chem*. 2016; 23 (4):304-14.
37. Cappellozza E, Costanzo M, Calderan L, Galiè M, Angelini O, Tabaracci G. *et al*. Low Ozone Concentrations Affect the Structural and Functional Features of Jurkat T Cells. *Processes*. 2021;9(6):1030.
38. Queiroz CCC, Suguihara RT, Muknicka DP. A autoestima e a especialidade de harmonização orofacial. *Res Soc Dev*. 2023; 12,(7):e9112742584. doi:10.33448/rsd-v12i7.42584.
39. Pupulin LS, Betite G, Carvalho GS, Mendonça JL, Zanqueta EB. O Gerenciamento do Envelhecimento Cutâneo Associado aos Procedimentos Minimamente Invasivos: uma revisão da literatura. *Rev Foco*. 2024;17,11e6356: 01-15.
40. Lins RBA, Mathias P. Procedimentos para rejuvenescimento facial e monitoramento de seus efeitos com fotogrametria: relato de caso. *Rev Ciênc Med Biol*. 2024;23(3). doi:10.9771/cmbio.v23i3.64809.
41. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone therapy in skin diseases. *Int. Immunopharmacol*. 2018;56:235-41. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.040.
42. Klassen AF, Cano S, Mansouri J, Poulsen L, Rae C, Kaur M. *et al*. "I Want It to Look Natural": Development and Validation of the FACE-Q Aesthetics Natural Module. *Aesthet Surg J*. 2024, 44(7):733-43. doi:10.1093/asj/sjad374.
43. Gambôa RF, Santos JA. The use of Ozone Therapy in Aesthetics. *Recima21: Exact and Earth Sciences, Social Sciences. Health Sci, Human Sci Engineer/Technol*. 2023.
44. Sosnowski MF, Teruo SR, Muknicka DP. A ozonioterapia naharmonização orofacial. *Res Soc Dev*. 2023;12(6):e45126420 23. doi:10.33448/rsd-v12i6.42023.
45. Travagli V, Iorio EL. The Biological and Molecular Action of Ozone and Its Derivatives: State-of-the-Art, Enhanced Scenarios, and Quality Insights. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8465. doi: 10.3390/ijms24108465.
46. Lopes S, Matrone M, Lopes I. Lipólise Enzimática de papada associando bandagem dosificadora & redutora. 34. *Tox Update*. 2019;2(7).
47. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators Inflamm*. 2010;610418. doi:10.1155/2010/610418.
48. Baeza J, Cabo JR, Gómez M, Menendez S, Re L. Revisão da WFOT sobre terapia de ozônio baseada em evidências. *Brescia: WFOT*; 2015.
49. Cannataro JL. Ozonioterapia no Brasil: pode? Não pode? Como pode? *Rev Med Integr*. 2019. (acesso 12 dez 2021). Disponível em: <https://revistamedicinaintegrativa.com/ozonioterapia-no-brasil-pode-nao-pode-como-pode/>.
50. Associação Brasileira de Ozonioterapia. São Paulo: ABOZ; 2022.
51. Rangel K, Cabral FO, Lechuga GC, Carvalho JPRS, Villas-Bôas MHS, Midlej V. *et al*. Detrimental effect of Ozone on pathogenic bacteria. 2021;10(1):40.
52. Premjit Y, Sruthi NU, Pandiselvam R, Kothakota A. Aqueous ozônio: chemistry, physical-chemical properties, microbial inactivation, factors that influence antimicrobial efficacy and application in foods. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2022;21, 1054-85. doi:10.1111/1541-4337.12886. doi:10.31083/j.fbe.1502009.
53. Roth A, Krishnakumar A, Rahimi R. Ozônio as a topical treatment for infected dermal wounds. *Front Biosci*. 2023.15(2):9.
54. Bailey PS. *Ozonation in Organic*. New York: Academic Press; 1978. v1. p. 220.
55. Diaz Gomez MF, Lezcano I, Molerio J. Hernandez Rosales F. spectroscopic characterization of ozonides with biological activity". *Ozone Sci Engineer*. 2001; 23,35-40. doi:10.1080/01919510108961986.
56. Díaz MF, Sazatornil JAG, Ledea O, Hernandez F, Alaiz M, Garcés R. Spectroscopic characterization of ozonated sunflower oil. *Ozone-Sci Engineer*. 2005;27(3): 247-53. doi:10.1080/01919510590945822.
57. Fernandez-García LA, Ledea-Lozano OE, Fernandez-Torres I, Jáuregui-Haza U, Garces R, Martinez-Force E *et al*. Chemical characterization of sunflower oil oxidized by UV and ozone with different degrees of oxidation and study of their antimicrobial action. *Grasas y Aceites*. 2023;74(4):e524. doi:10.3989/gya.1107222.
58. British Pharmacopoeia. Appendix XF, IA, IB. Peroxide value. Oxford Rd: University of Manchester; 2000.
59. Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, Espim M, Duprè I, Pinna P, *et al*. Antibacterial activity of ozonized sunflower oil (Oleozone). *J Appl microbiol*. 2001; 90(2):279-84.
60. Serio F, Pizzolante G, Cozzolino G, D'Alba M. A New Formulation Based on Ozonated Sunflower Seed Oil: In Vitro Antibacterial and Safety Evaluation. *Ozone Sci Engineer*. 2017;39 (3):139-47. doi:10.1080/01919512.2016.1272405.
61. Bizmoto LB, Soares FO, Quadros EA, Rosado IR. Use of vegetable oils in wound treatment. *Concilium*, 2024;24(6):284-94. doi:10.53660/CLM-3032-24E13.
62. Gunstone FD, Harwood JL. *Handbook of lipids occurrence and characteristics of fats and oils*. London: Chapman & Hall; 1994.
63. Díaz MF, Hernández R, Martínez G, Vidal G, Gómez M, Fernández H *et al*. Comparative study of ozonized olive oil and ozonized sunflower oil. *J Braz Chem Soc*. 2006;17(2):403-07. doi: 1590/s0103-50532006000200026.
64. Anzolin AP, da Silveira-Kaross NL, Bertol CD. Ozonated oil in wound healing: what has been proven? *Med Gas Res*. 2020 ;10(1): 54-9. doi:10.4103/2045-9912.279985.
65. Higa B, Cintra BS, Álvarez CM, Ribeiro AB, Ferreira JC, Tavares DC. *et al*. O óleo ozonizado é eficaz em matar espécies de *Candida* e células derivadas de biofilme de *Streptococcus mutans* em condições aeróbicas e microaeróbicas. *Med Mycol*. 2022; 60,(8): myac55. doi:10.1093/mmy/myac055.
66. Cho KH, Kim JE, Bahuguna A, Kang DJ. Ozonated sunflower oil exerted potent anti-inflammatory activities with enhanced wound healing and tissue regeneration abilities against acute carboxymethyllysine toxicity in zebrafish with improved blood lipid profile. *Antioxidants (Basel)*. 2023,12(8):16-25. doi:10.3390/antiox12081625.
67. Salunke YR, Khara SR, Nimbalkar VD, Ardad SG, Jadhav AB. Ozone and ozonated oils in skin diseases. *Int J Pharmac Sci*. 2024; 2(2):41-6.
68. Stamford NPJ. Stability, transdermal penetration and cutaneous effects of ascorbic acid and its derivatives. *J Cosm Dermatol*. 2012;11(1):310-17. doi:10.1111/jocd.12006.
69. Wang K, Jiang H, Li W, Qiang M, Dong T, Li H. Vitamin C paper in skin disorders. *Front Physiol*. 2018;9. doi: 10.3389/fphys.2018.00819.
70. Pullar, JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients*. 2017. doi: 10.3390/nu9080866.

71. Gref R, Deloménie C, Maksimenko A, Gouadon E, Percoco G, Lati E. *et al.* Vitamin C-squalene bioconjugate promotes epidermal thickening and collagen production in human skin. *Sci Rep.* 2020; 9,10(1):16883. doi:10.1038/s41598-020-72704-1.
72. Boyera N, Galey I, Bernard BA. Efeito da vitamina C e seus derivados na síntese e reticulação de colágeno por fibroblastos humanos normais. *Int J Cosmet Sci.* 1998; 20(3):151-8. doi:10.1046/j.1467-2494.1998.171747.x.
73. D'Aniello C, Cermola F, Patriarca EJ, Minchiotti G. Vitamin C in stem cell biology: Impact on extracellular matrix homeostasis and epigenetics. *Stem Cell Int.* 2017;2017:8936156. doi:10.1155/2017/8936156.
74. Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2005;19,672-88. doi:10.1111/j.1468-3083.2005.01326.x.
75. Mawazi SM, Ann J, Khan J, Alolayan SO, Althagfan SS, Kaleemullah M. A review of moisturizers; History, preparation, characterization, and applications. *Cosmetics* 2022;9,61.
76. Brooks SG, Mahmoud RH, Lin RR, Fluhr JW, Yosipovitch G. The skin acid mantle: an update on skin pH, *J Invest Dermatol.* 2025;145(3):509-21. doi:10.1016/j.jid.2024.07.009.
77. Bocci VA. Aspectos científicos e médicos da terapia com ozônio. Estado da arte. *Arch Med Res.* 2006;37(4):425-35.
78. Bocci, V.; Larini, A. The enigma of ozônio in medicine. The biochemical relationship between ozone and body fluids may be responsible for its biological, therapeutic and toxic effects. *Riv. Ital. Ossigeno-Ozonoter.* 2003;(2):113-20.
79. Pires MV, Lima CJ, Carvalho HC, Moreira LH, Fernandes AB. Efficacy of intravesical ozônio in interstitial cystitis by O'Leary-Sant symptom index. *Int. Urogynecol. J.* 2022;(5)1-10. doi:10.1007/s00192-022-05383-3.
80. Caetano MH. Água ozonizada - Estudo de atividade antimicrobiana contra patógenos hospitalares [Tese(Doutorado em Microbiologia)]. São José do Rio Preto-SP: Univesidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho; 2022.
81. Fernández-Cuadros ME, Kazlauskas SG, Albaladejo-Florin MJ, Robles-López M, Laborda-Delgado A, Cal-Alvarez C. *et al.* Efectividad de la rehabilitación multimodal (biofeedback más radiofrecuencia capacitiva-resistiva) sobre el dolor pélvico crónico y la dispareunia: estudio prospectivo y revisión de la bibliografía. *Rehabilitacion (Madr).* 2020;54(3):154-61. doi:10.1016/j.rh.2020.02.005.
82. León OS, Menéndez S, Merino N, Castillo R, Sam S, Pérez L, Cruz E, Bocci V. Oxidative ozone preconditioning: A protection against cellular damage by free radicals. *Mediators Inflamm.* 1998;7(4):289-94. doi: 10.1080/09629359890983.
83. Marinho HS, Real C, Cyrne L, Soares H, Antunes F. Hydrogen peroxide detection, signaling and regulation of transcription factors. *Redox Biol.* 2014;(2):535-62. doi: 10.1016/j.redox.2014.02.006eCollection 2014.
84. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017;(11):613-619. *Redox Biol.* 2017; 11:613-9. doi: 10.1016/j.redox.2016.12.035.
85. Vikram A, Lewarchik CM, Yoon JY, Naqvi A, Kumar S, Morgan GM *et al.* Sirtuin 1 regulates cardiac electrical activity by deacetylating the cardiac sodium channel. *Nat Med.* 2017; 23(3):361-7. doi:10.1038/nm.4284.
86. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone therapy in skin diseases. *Int Immunopharmacol.* 2018;56:235-41. doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.040.
87. Zeng J, Lei L, Zeng Q. *et al.* A terapia com ozônio atenua a resposta inflamatória local mediada por NF-kappa B e a ativação de células Th17 no tratamento da psoríase. *Int J Biol Sci.* 2020;16(11):1833-45. doi: 10.7150/i/jbs.41940.
88. Haddad EB, Salmon M, Koto H, Barnes PJ, Adcock I, Chung KF. Indução de ozônio de quimiotático de neutrófilos induzidos por citocina e fator nuclear-kB em pulmão de rato: inibição por corticosteroides. *FEBS Lett.* 1996;379:265-8.
89. Galiè M, Costanzo M, Nodari A, Boschi F, Calderan L, Mannucci S. *et al.* Mild ozonisation activates antioxidant cell response by the Keap1/Nrf2 dependent pathway. *Free Radic Biol Med.* 2018; 124:114-21. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.093.
90. Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as a target for implementing therapeutic treatments. *Front. Chem.* 2015;3:4. doi: 10.3389/fchem.2015.00004eCollection 2015.
91. Pedruzzi LM, Stockler-Pinto MB, Leite Jr, M, Mafra D. Nrf2-keap1 versus NF- kappaB system: good and evil in chronic kidney disease? *Biochemistry.* 2012;94:2461-6. doi:10.1016/j.biochi.2012.07.015.
92. Haas RH. Mitochondrial dysfunction in aging and diseases of aging. *Biology (Basel).* 2019; 8(2):48. doi: 10.3390/biology8020048.
93. Stout R, Birch-Machin M. mitochondria's role in skin ageing. *Biology (Basel).* 2019 May;11,8(2):29. 10.3390/biology8020029.
94. Aso E, Lomoio S, Lopez-Gonzalez I, Joda L, Carmona M, Fernandez-Yague N *et al.* Amyloid generation and dysfunctional immunoproteasome activation with disease progression in an animal model of familial Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2012;22:636-53. doi: 10.1111/j.1750-3639.2011.00560.x.
95. Rao X, Rajagopalan S. Effect of particulate matter air pollution on cardiovascular oxidative stress pathways. *Antioxid. Redox Signal.* 2018; 28,797-818. doi: 10.1089/ars.2017.7394.
96. Hasanuzzaman M, Bhuyan MHMB, Zulfiqar F, Raza A, Mohsin SM, Al Mahmud J. *et al.* Reactive oxygen species and antioxidant defense in plants under abiotic stress: revisiting the crucial role of a universal defense regulator. *Antioxidants.* 2020; 9,681. doi: 10.3390/antiox9080681.
97. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini, E. *et al.* Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Front. Physiol.* 2020;11,694. doi: 10.3389/fphys.2020.00694.
98. Kim HS. Efeitos terapêuticos da aplicação tópica de ozônio na cicatrização de feridas cutâneas agudas. *J Korean Med Sci.* 2009;24,368-74.
99. Gajendrareddy PK, Sen CK, Horan MP, Marucha PT. Hyperbaric oxygen therapy improves stress-impaired dermal wound healing. *Brain Behav Immun* 2005;(19):217-22. doi: 10.1016/j.bbi.2004.09.003.
100. Lim Y, Phung AD, Corbacho AM, Aung HH, Maioli E, Reznick AZ. Modulation of cutaneous wound healing by ozone: differences between young and aged mice. *Toxicol Lett.* 2006;160:127-34. doi:10.1016/j.toxlet.2005.06.013.
101. Re L, Martínez-Sánchez G, Perez-Davison G, Sirito M. Role of ozone/oxygen in fibroblast growth factor activation. *Discovering the Facts L. Int J Ozone Ther.* 2010;(9):55-8.
102. Bocci V. *Terapia de Oxigênio-Ozônio. Uma Avaliação Crítica.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002.
103. Viebahn R. *O uso do ozônio na medicina.* 5ª Ed . Iffezheim: Odeir Publishers; 2007.

104. Calabrese EJ, Baldwin LA. Defining hormesis. *Hum Exp Toxicol* 2002;21(2):91-7. doi: 10.1191/0960327102ht1217oa.
105. Dias IF, Jurado SR. Effects of ozone therapy on the treatment of adiposity: an integrative review. *Glob Acad Nurs*. 2021;2(2): e144. doi: 5935/2675-5602.20200144.
106. Souza TD, Silva FG. Ozonioterapia nas disfunções estéticas para redução de peso e diminuição da circunferência abdominal. *Sci Gen*. 2022;2(1):92.
107. Lopez D. Ozonioterapia em procedimentos estéticos. *Ciência Latina - Rev Multidiscip*. 2021.
108. Borges FS. *Dermato-funcional. Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas*. São Paulo: Editora Phorte; 2006.
109. Oliveira Modena DA, Castro Ferreira R, Froes PM, Rocha KC. Ozone Therapy for Dermatological Conditions: A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022 May;15(5):65-73.
110. Kaneki M, Ohira C, Takahashi M, Iwashita N, Takagi Y, Nagane M. *et al*. Therapeutic potential of ozone water treatment in alleviating atopic dermatitis symptoms in mouse models: Exploring its bactericidal and direct anti-inflammatory properties. *Int Immunopharmacol*. 2023;124(Pt A):110920. doi: 1016/j.intimp.2023.110920.
111. Fedorov AA, Gromov AS, Sapronenok SV, Kurochkin V, Zhernakova ZM. Ozone therapy in gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2006;6:34-7.
112. Song M, Zeng Q, Xiang Y, Gao L, Huang J, Huang J, *et al*. The antibacterial effect of topical ozone on the treatment of MRSA skin infection. *Mol Med Rep*. 2018 Feb;17(2):2449-55.
113. Shichiri-Negoro Y, Tsutsumi-Arai C, Arai Y, Satomura K, Arakawa S, Wakabayashi N. Ozone ultrafine bubble water inhibits the early formation of *Candida albicans* biofilms. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261180. doi: 10.1371/journal.pone.0261180. doi: 10.1371/journal.pone.0261180.eCollection 2021.
114. Takizawa F, Domon H, Hiyoshi T, Tamura H, Shimizu K, Maekawa T. *et al*. Ozone ultrafine bubble water exhibits bactericidal activity against pathogenic bacteria in the oral cavity and upper airway and disinfects contaminated healthcare equipment. *PLoS One*. 2023;12,18(4):e0284115. doi: 10.1371/journal.pone.0284115.eCollection 2023.
115. Takizawa F, Domon H, Hirayama S, Isono T, Sasagawa K, Yonezawa D. *et al*. Effective degradation of various bacterial toxins using ozone ultrafine bubble water. *PLoS One*. 2024 ,19(7):e0306998. doi: 10.1371/journal.pone.0306998.
116. Santos LMC, Silva ES, Oliveira FO, Rodrigues LAP, Neves PRF, Meira CS. *et al*. Ozonized Water in Microbial Control: Analysis of the Stability, *In Vitro* Biocidal Potential, and Cytotoxicity. *Biology (Basel)*. 2021;10(6):525. doi:10.3390/biology10060525.
117. Cuccio G, Franzini M. Oxygen-ozone therapy in the treatment of tissue adipose diseases. *Ozone Ther*. 2016; doi:104081/ozone.2016.6270.
118. Piana RGZ, Peder LD. Ozonioterapia aplicada nas disfunções estéticas de Fibro Edema Geloide (FEG). *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar*. 2022;3,10. doi: 10.47820/recima21.v3i10.2060.
119. Oliveira MM, Correia S, Peirone C, Magalhães M, Oliveira P, Peixoto F. Impact of ozone therapy on mouse liver mitochondrial function and antioxidant system, *Biochimie* – 2024; 223: 116-24. doi: 10.1016/j.biochi.2024.03.014.
120. Liu L, Zeng L, Gao L, Zeng J, Lu J. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. *Int Wound J*. 2023; 20(6):2376-85. doi: 10.1111/iwj.14060.
121. Chirumbolo S, Tirelli U, Franzini M, Pandolfi S, Ricevuti G, Vaiano F *et al*. Ozone in the adjunct medical treatment. The round personality of a molecule with hormetic properties. *Hum Exp Toxicol*. 2023; 429603271231218926. doi: 10.1177/0960327121318926.
122. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen–ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;273475. doi: 10.1155/2014/273473.
123. Lacerda AC, Grillo R, Barros TEP, Martins CB, Carvalho Luposeli, F. Efficacy of biostimulatory ozone therapy: Case report and literature review. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(1):130-33. doi: 10.1111/jocd.14079.
124. Patel PV, Gujjari SK. The morphometrical and histopathological changes which were observed after topical ozone therapy on an exophytic fibrous gingival lesion: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(6):1239-43. doi:10.7860/jcdr/20134963.3039.
125. Guven A, Gundogdu G, Sadir S, Topal T, Erdogan E, Korkmaz A, *et al*. A eficácia da terapia com ozônio em queimaduras esofágicas cáusticas experimentais. *J. Pediatr. Surg*. 2008;43:1679-84. doi:10.1016/j.jpedsurg.2008.01.064.
126. Makita Y, Imamura Y, Masuno K, Tamura I, Shiota G, Shiba A, *et al*. The effect of ozone on collagen type-1 and inflammatory cytokine production in human gingival fibroblasts. *Dentistry*. 2015;5. doi: 10.4172/2161-1122.1000339.
127. Bas S, Yula E. Dermatolojik ozon uygulamalarına bakış ve Nadir bir dermal ozon tedavisi komplikasyonu olgusu: dermal enjeksiyonla oluşan izole orbital amfizem. *J Immunol Clin Microbiol*. 2018;3(2): 38-49.

Endereço para correspondência:

Dra. Aurora de Fátima Hipólito Gaifém Pinto
E-mail: auroragaifem@hotmail.com

Recebido em 06 de novembro de 2024
Aceito em 18 de dezembro de 2024