

Uma avaliação preliminar da eficácia da terapia com ozônio no tratamento de Covid-19

A preliminary assessment of the effectiveness of ozone therapy in the treatment of Covid-19

Recebido: 21/06/2022 | Revisado: 29/06/2022 | Aceito: 04/07/2022 | Publicado: 08/07/2022

Cintia Cristina da Fonseca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3925-6025>
Centro Universitário UNA, Brasil
E-mail: salaocintiafonseca@gmail.com

Emily Lara da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4817-8177>
Centro Universitário UNA, Brasil
E-mail: emilylara@gmail.com

Francielly Cristine Modesto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4492-899X>
Centro Universitário UNA, Brasil
E-mail: franciellymodesto01@gmail.com

Guilherme Faria Barnabé

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7607-8854>
Centro Universitário UNA, Brasil
E-mail: guifariab@hotmail.com

Karen Josefina da Silva Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3528-7676>
Centro Universitário UNA, Brasil
E-mail: karenjsrocha@hotmail.com

Maria Eduarda Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1095-1881>
Centro Universitário UNA, Brasil
E-mail: marianascimento.0352@aluno.una.br

Resumo

Pode-se afirmar que as infestações virais provocadas pelo Covid-19, tem provocado um grande surto global, o qual representa inúmeras ameaças para a saúde pública, aumentando a demanda do atendimento nesta área. Uma possibilidade é a ozonioterapia, um tratamento alternativo no qual foi desenvolvido na China e vem obtendo um diferencial muitíssimo importante, pois consegue, a primeiro momento, inativar o vírus do organismo e seus componentes estruturais que bloqueiam a replicação viral. Ainda que as evidências deste tratamento tragam esperança, são necessários vários procedimentos de investigação da duração deste tratamento, dosagem suficiente do ozônio que provoca de forma eficaz a prevenção, controle e erradicação do Covid-19.

Palavras-chave: Eficácia; Covid-19; Ozonioterapia.

Abstract

It can be said that viral infestations caused by the Covid-19, have caused a major global outbreak, which represents numerous threats to public health, increasing the demand for care in this area. One possibility is ozone therapy, an alternative treatment which was developed in China and has obtained a very important differential, as it manages, at first, to inactivate the body's virus and its structural components that block viral replication. Although the evidence of this treatment brings hope, several investigation procedures are needed for the duration of this treatment, sufficient ozone dosage to effectively promote the prevention, control and eradication of the Covid-19.

Keywords: Efficiency; Covid-19, Ozone therapy.

1. Introdução

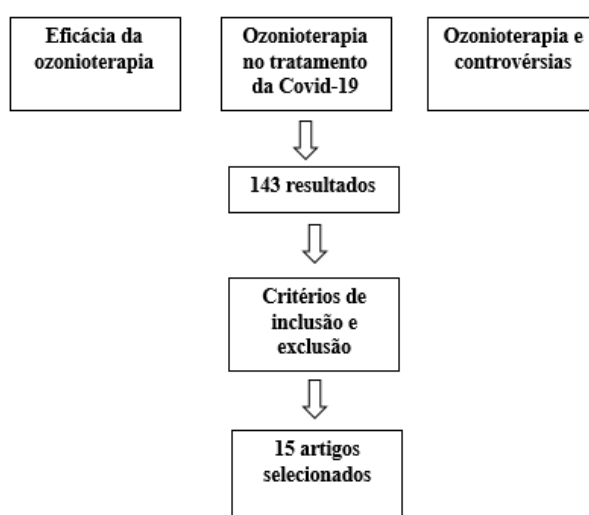
Atualmente o novo Coronavírus (Covid-19) é o causador de milhares de internações e mortes da população mundial, contudo há uma enorme mobilização científica em busca de mecanismos de ação que promova e contenha o avanço das infestações virais. O isolamento social foi a alternativa para conter a propagação da Covid-19. Os primeiros casos da doença

foram identificados na China, em uma cidade com 11 milhões de habitantes, no final de dezembro de 2019, mais tarde com a falta de suporte para conter o vírus tornou-se um surto mundial. Apesar de ser transmitido através de gotículas ou contato direto, existe análises que apontam que ele se aloja no trato intestinal, glândulas renais e sudoríparas do paciente. A infecção tem um período médio de incubação de 6,4 dias e um número básico médio de 2,8 dias. A pneumonia é a principal manifestação da doença que varia de leve a letal. Como há demanda mundial em busca de tratamento e como não havia vacina aprovada e nem medicamentos disponíveis, a Ozonioterapia foi uma alternativa desenvolvida na China, na qual consiste em bloquear a replicação viral da Covid-19. Tal procedimento apesar de não obter uma aprovação, mostra ser eficaz para reduzir os impactos da pandemia. O método busca fornecer a terapia de ozônio como solução para casos mais graves.

2. Metodologia

O estudo se aplica a uma revisão integrativa da literatura, feito diante pesquisas baseadas nos dados Pubmed, Scielo, Google Acadêmico, utilizando os descritores Eficácia; COVID-19; Ozonioterapia, com recorte temporal de 5 anos (2018 até 2022). Foram incluídos artigos publicados nos idiomas português e inglês, sendo excluídos artigos com temas divergentes ao buscado na presente pesquisa, sendo assim selecionados 3 artigos no qual utilizamos suas referências. Sobre a ozonioterapia como tratamento para covid-19 compreendido com estudos presentes nas buscas, na bioquímica ainda não existe um resultado 100% eficaz comprovando tal tratamento para o COVID-19, porém o ozônio sendo eficaz para outros tipos de vírus acredita-se que também pode ser benéfico no COVID-19, o ozônio é um potente anti-inflamatório, melhora a imunidade, a oxigenação do sangue, possui efeito virucida, baixo custo, feito em laboratório. Deve ser usado no início dos primeiros sintomas, sendo associado a outras medicações, assim diminuindo o intervalo da doença e as complicações no organismo. A busca de artigos na base de dados Pubmed, Scielo, Google acadêmico resultou em 143 resultados. Após análise de critérios de exclusão e inclusão, foram escolhidos 20 artigos, logo depois, 15 artigos foram usados após sua leitura na íntegra de acordo com a Figura 1, a seguir:

Figura 1 - Artigos utilizados para pesquisa.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Quadro 1 - Identificação dos artigos selecionados na revisão integrativa da literatura.

| ART | TÍTULO | AUTORES | REVISTA/ANO | OBJETIVO |
|-----|---|--|--|--|
| 01 | A ozonioterapia como opção de tratamento contra a COVID-19: uma revisão de literatura | Barbosa, R. B; <i>et al.</i> | Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento/2021 | Esclarecimento do riscos e benefícios da ozonioterapia na Covid-19. |
| 02 | Diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América sobre o tratamento e manejo de pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) | Bhimraj, A; <i>et al.</i> | Infectious Diseases Society of America/2020 | Busca o desenvolvimento de diretrizes para o tratamento farmacológico efetivo contra Covid-19 através de um parecer técnico após avaliação literária científica. |
| 03 | Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship | Bocci, V. A.; Zanardi, I.; Travagli, V. | Journal of Translational Medicine | Trata-se da análise do ozônio como medicamento útil no organismo |
| 04 | Portaria Nº 702, 21 de março de 2018 que altera a portaria de consolidação Nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC. | Brasil, Ministério da Saúde | Biblioteca Virtual de Saúde do Ministério de Saúde /2018 | Visa incluir as novas práticas na PNPIC. |
| 05 | Implicações do uso do ozônio (O3) no tratamento adjuvante da COVID-19 | Campos, D. S; <i>et al.</i> | Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento/2020 | Conhecimento das novas evidências do tratamento da Covid-19 com a ozonioterapia. |
| 06 | Ozone therapy in COVID-19: A narrative review | Cattel, F, <i>et al.</i> | Science Direct/2021 | Visa o uso da ozonioterapia como um dos tratamentos antiviral para Covid-19 desde que esteja sendo usado protocolos hospitalares. |
| 07 | As Práticas Integrativas e Complementares (PICs) no tratamento de pacientes com covid-19: uma revisão integrativa | Chamorro, M. G. | Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. ARCA – Fiocruz/2021 | Sintetizar as Práticas Integrativas Completas no tratamento da Covid-19 em relação a diminuição da existência dos danos psíquicos causados pela mesma. |
| 08 | Resolução 2.181 de 20 de abril de 2018. Estabelece a ozonioterapia como procedimento experimental, só podendo ser utilizada em experimentação clínica dentro dos protocolos do sistema | Conselho Federal de Medicina | Diário da união/2018 | Trata-se do uso do ozônio como prática experimental. |
| 09 | Ozone Decreases Biomarkers of Inflammation (C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate) and Improves Pain, Function and Quality of Life in Knee Osteoarthritis Patients: A Before-and-After Study and Review of the Literature | Cuadros, M. E. F.; <i>et al.</i> | Middle East J Rehabil Health Stud/2018. | Avalia a diminuição dos marcadores inflamatórios através da ozonioterapia. |
| 10 | Ozonioterapia e seus aspectos controversos eficácia X regulamentação jurídica específica | Páez, T. T, <i>et al.</i> | Revista Diálogos Interdisciplinares/2020 | Abordagem da técnica da ozonioterapia, sobre os riscos e segurança do procedimento. |
| 11 | Racional para a ozonioterapia como terapia adjuvante no COVID-19: uma revisão narrativa | Ranaldi, G. T.; Villani, E. R.; França, L. | PubMed/2020 | Abordar sobre os tratamentos utilizados na Covid-19 incluindo os anticoagulantes, antibioticoterapia, antiviral, e ozonioterapia como modulador endotelial e este já vem sendo usado por longa data sendo utilizado como terapia não |

| | | | | convencional |
|----|---|--|---|--|
| 12 | Ozonioterapia como tratamento adjuvante em pacientes com COVID-19 | Rezende, P. T.; <i>et al.</i> | Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento/2021 | Através de uma revisão de literatura narrativa visa identificar os benefícios do ozônio como um dos tratamentos pra Covid-19 |
| 13 | Declaração de Madrid sobre Terapia Ozônica | Schwartz, A. | Comitê Internacional de Ozonioterapia/2022 | Trata-se da base terapêutica do ozônio. |
| 14 | Ozonioterapia: um tratamento clínico em ascensão na medicina veterinária-revisão de literatura | Silva, T. C.; Shiosi, R. K; Neto, R R. | Revista científica de medicina veterinária/2018 | Refere sobre a origem da ozonioterapia e no organismo em humanos |
| 15 | Potenciais mecanismos pelos quais a terapia com oxigênio-ozônio (O ₂ -O ₃) poderia contribuir para o tratamento contra o coronavírus COVID-19. | Valdenassi, L.; <i>et al.</i> | European review for medical and pharmacological sciences/2020 | Trata-se de uma pesquisa feita do ozônio como uma terapia antiviral na China. |

Fonte: Elaborado pelos autores.

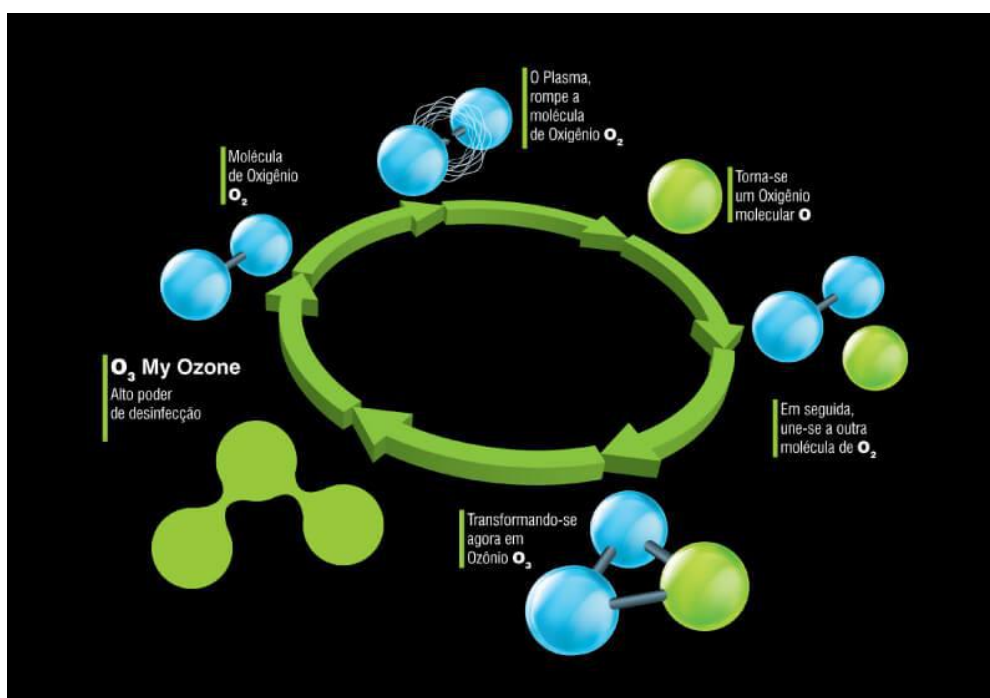
4. Resultados e Discussão

A ozonioterapia tem gerado muita discussão no Brasil nos últimos anos. É classificada pelo Ministério da Saúde como um tratamento complementar e não se mostrou eficaz contra o Covid-19 (CHAMORRO,2021). A terapia com o ozônio faz parte da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares — definida em portaria de março de 2018 assinada pelo então ministro Ricardo Barros — juntamente com terapia de florais, aroma terapia, constelação familiar, hipnoterapia, imposição das mãos, entre outras (BRASIL, 2018).

A Comissão do CFM (Conselho Federal de Medicina) estudou 26 mil artigos científicos sobre o tema, concluindo que mais pesquisas são necessárias com método adequado e comparação de programas de terapia de ozônio e placebo, além da demonstração de várias dosagens e método de aplicação do ozônio (CFM, 2018). O tratamento envolve o uso de uma mistura de oxigênio e gás ozônio no organismos que pode ser administrado por várias vias como a via intravenosa, intra-articular, tópica, intervertebral, intraforaminal, intradiscal, epidural, intramuscular, interno bexiga e reto (SCHWARTZ, 2020).

O ozônio é um gás encontrado na estratosfera, onde absorve várias radiações ultravioleta. É considerado um gás tóxico, mas seu efeito de toxicidade depende da concentração e da duração da exposição. Ozônio é composto por três átomos de oxigênio e tem um peso molecular de 48 g/mol dez vezes maior do que o oxigênio (49 ml em 100 ml, 0,02 M, a 0° C). Consequentemente, a grande solubilidade do ozônio na água permite sua reação imediata com quaisquer compostos solúveis e biomoléculas presentes em fluidos biológicos (PÁEZ, *et al.* 2020).

Figura 2 - Etapas em que o ozônio é produzido.



Fonte: <https://www.myozone.com.br/ozonio/como-o-ozonio-e-produzido/>

O ozônio é gerado por dispositivos médicos para fins médicos. Geradores de ozônio medicinal produzem o gás de oxigênio puro, passando-o por um gradiente de alta voltagem (5-13 KV). Isso produz um gás que se mistura consistindo em pelo menos 95% de oxigênio e não mais que 5% de ozônio. Termodinamicamente é instável e espontaneamente reverte em oxigênio. Um gerador de ozônio medicinal produz concentrações que variam de 1 a 100 µg/ml para segurança, mas 10-70 µg/ml são comumente usados para fins médicos. A inalação de ozônio pode ser tóxica para o sistema pulmonar e outros órgãos. No entanto, a auto-hemoterapia ozonizada tem se mostrado seguro em vários ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e meta-análises (PÁEZ, *et al.* 2020).

A incidência de efeitos adversos da terapia com ozônio é muito baixa (estimada em 0,0007%) e, normalmente, manifesta-se como euforia, náusea, dores de cabeça e cansaço. Em geral, é uma terapia muito segura quando administrada corretamente, com a dose recomendada. Complicações como embolia aérea são causadas por práticas de administração incorretas e pelo uso de equipamentos não certificados (REZENDE, *et al.*).

Existe um papel potencial para a auto-hemoterapia ozonizada no tratamento de pacientes com pneumonia Covid-19 grave, com vários mecanismos de ação plausíveis. Quando o sangue humano é exposto à mistura composta de oxigênio medicinal e ozônio, o oxigênio se equilibra com o extracelular e água intra eritrocítica antes de se ligar à hemoglobina até que seja totalmente oxigenada, ao contrário, o ozônio, mais solúvel do que o oxigênio, se dissolve prontamente na água e reage instantaneamente com várias biomoléculas como ácido ascórbico, urato, cisteína livre, moléculas de GSH e tiol de albumina grupos e desaparece. Os compostos gerados durante as reações [espécies reativas de oxigênio (ROS) e produtos de ozonização lipídica (LOPs)] representam os "mensageiros do ozônio" e são responsáveis pelos seus efeitos biológicos e terapêuticos (BARBOSA, *et al.*).

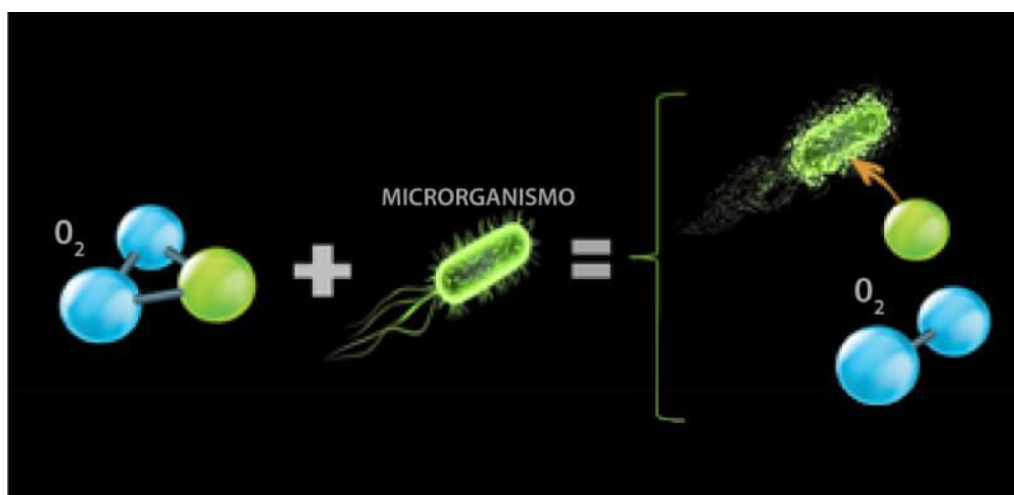
A ozonioterapia funciona como auxiliar no tratamento de doenças que, principalmente, tem sua origem em processos oxidativo (CUADROS, 2018). Seguindo a linha de raciocínio da utilização do ozônio medicinal em diversas ações no organismo, como: aumento na oxigenação nos tecidos, além de melhora o metabolismo geral; atuação na angiogênese celular; elevação das enzimas antioxidantes celulares entre outras, podendo ser utilizadas em várias especialidades médicas como a

endocrinologia, na gastroenterologia e atualmente muito utilizada na pneumologia para o tratamento de pneumonia grave causada pela Covid-19. (PÁEZ, *et al.* 2020).

O ozônio pode melhorar a circulação sanguínea e o fornecimento de oxigênio ao tecido isquêmico 15-18 como resultado do efeito combinado de óxido nítrico, aumentam o nível intra-eritrocítico de 2,3-DPG, e aumento de algumas prostaciclina como PGI₂. Esses efeitos podem ajudar a diminuir a hipercoagulação que foi observada em pacientes com Covid-19. Outro papel importante desempenhado pelo ozônio na Covid-19 é a seus efeitos imunomoduladores. A resposta inflamatória é uma marca registrada de infecção grave e citosina a modulação é a chave para evitar a deterioração do paciente (BOCCI,2011).

O ozônio tem propriedades anti-inflamatórias potentes através da modulação do inflamassoma de NLRP3, que é reconhecido por desempenhar um papel crucial na iniciação e continuação da inflamação em várias doenças (CATTEL, 2020). O ozônio pode modular o acúmulo de neutrófilos localmente, expressão de IL-6, TNF- α , além de aumentar a capacidade antioxidante local. Consequentemente, o ozônio pode também ter um papel na proteção renal, o que deve ser explorado em pesquisas futuras. Em relação ao potencial de ação específico do ozônio contra o coronavírus, a eficácia do ozônio contra patógenos é bem conhecida (CAMPOS, 2020).

Figura 3: Como o ozônio age em microrganismos? Por que uma célula morre com o ozônio?



Fonte: <https://www.myozone.com.br/ozonio/como-o-ozonio-age-em-microrganismos/>

O ozônio parece ser o melhor agente disponível para esterilizar a água, embora a atividade virucida in vivo do ozônio na dosagem utilizada no presente estudo seja desconhecida. Tem sido sugerido que o ozônio poderia atuar como uma molécula sinalizadora no organismo, sendo gerado por neutrófilos humanos e sendo necessários para produção catalisada por anticorpos que desempenham um papel na resposta humoral natural à infecção. O ozônio também consegue induzir a liberação e modulação de citosinas relacionadas, como interleucina-2, IFN- γ , fator de necrose tumoral e fatores estimulantes, e também é capaz de modular e estimular a função fagocítica, que pode ter um efeito muito positivo na infecção por Covid-19 (SILVA; SHIOSI; NETO, 2020; VALDENASSI, et al, 2020).

As enfermidades patológicas, doenças autoimunes, entre outras poderiam ser submetidas ao tratamento da ozonioterapia, tendo profissionais defensores da sua administração como um dos tratamentos para a Covid-19 (Barbosa, 2021).

Após a realização de alguns estudos sobre a aplicação da ozonioterapia retal foi constatado que seu efeito seria a modulação do sistema imunológico tendo como benefício evitar tempestade de citosinas na qual foi identificado como um dos sinais e sintomas de portadores de Covid-19, não podendo deixar de mencionar que por ser uma doença nova existem poucas

as pesquisas concluídas e aprovadas no meio científico sobre o uso da terapia de oxigênio e ozônio contra a Covid-19 (RANALDI, VILLANI & Franza, 2020).

Em maio de 2020 pesquisadores da cidade Wuhan iniciou uma pesquisa como o ozônio como terapia para o tratamento de Covid-19 em dois pacientes internados, esse foi o primeiro tratamento em fase de teste utilizado na China e publicado no periódico científico Wiley. Esses pacientes também receberam outros medicamentos como antivirais, antibioticoterapia, imunoglobulinoterapia, inibidores da bomba de prótons, oxigenoterapia de suplementação tendo como resultado que nenhum desses tratamentos foi efetivo tendo então uma vaga possibilidade do seu efeito definitivo (Bhimraj *et al*, 2020).

Seguindo a linha de do tratamento da ozonioterapia pesquisadores de três países (Espanha, Estados Unidos e Canadá) estudaram os efeitos deste tratamento em 18 pacientes do Hospital de Ibiza com quadro grave de pneumonia decorrente da Covid-19. Foi tido como resultado a diminuição de aproximadamente 11 dias do tempo de melhora clínica após a auto-hemoterapia. Essa técnica nada mais é do que uma transfusão sanguínea do próprio paciente após a mistura de ozônio e oxigênio no sangue sendo e em seguida submetido a uma autotransfusão. Em junho de 2020 os resultados desta pesquisa foram publicados na plataforma medRxiv e o resultado foi que os benefícios da utilização desta técnica não foram provados (RANALDI, VILLANI & Franza, 2020).

De acordo com a entrevista no periódico os pesquisadores reconheceram a necessidade de um estudo aprofundado tipo randomizado multicêntrico, capaz de confirmar ou descartar os achados encontrados nesses 18 pacientes hospitalizados consequentemente com pneumonia grave decorrente por Covid-19. Este estudo de coorte fornece novos dados inéditos apontando para o papel potencial da auto-hemoterapia ozonizada para o tratamento de Covid-19 (Barbosa, 2021).

Nossas descobertas são consistentes com revisões recentes que descrevem os benefícios biologicamente plausíveis potenciais associados à auto-hemoterapia ozonizada para infecção por Covid-19. 9-11. Conforme descrito anteriormente, não há dados publicados anteriormente, exceto para um relatório online da Sociedade Científica de Terapia de Oxigênio.

5. Conclusão

Apesar dos avanços nas técnicas de ozonioterapia, ainda se tem muito poucas informações concretas sobre a eficácia deste tratamento sobre a Covid-19. Faltam na literatura dados que corroborem para que este tratamento seja iniciado as pacientes da Covid-19. A ozonioterapia tem eficácia comprovada em outros vírus, então tudo indica que pode ser um potencial em desenvolvimento para o combate a Covid-19. O ozônio é um potente anti-inflamatório, o qual melhora a imunidade, a oxigenação do sangue, entre outros efeitos positivos e ainda contém um baixo custo, se tornando mais acessível a todos. Já se foi estudado pelo Conselho Federal de Medicina 26 mil estudos e trabalhos sobre a ozonioterapia, os quais os resultados não foram suficientes para uma confirmação de, talvez, um tratamento seguro e eficaz ao combate do vírus da Covid-19. Mas pode-se concluir que a incidência de efeitos adversos da terapia com ozônio é muito baixa, obteve resultados muito seguros, quando administrada corretamente, com a dose recomendada.

Através dos estudos analisados acerca da eficácia da terapia com ozônio no tratamento de COVID-19, torna-se possível sugerir para estudos futuros, conforme identificada a necessidade de pesquisas mais amplas dos resultados do tratamento ao longo do tempo.

Referências

BARBOSA, *et al*. Ozonioterapia como opção de tratamento contra COVID-19: uma revisão de literatura. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v.10, n. 13, pág. e469101321228, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i13.21228. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21228>.

BHIMRAJ, *et al.* Diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América sobre o Tratamento e Manejo de Pacientes com COVID-19; *Clinical Infectious Diseases*, ciaa478. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>

BOCCI, V. A., ZANARDI, I., TRAVAGLI, V.; Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of Translational Medicine*. 9:66 <http://www.translational-medicine.com/content/9/1/66>

BRASIL. Ministério da saúde, Portaria nº 702 de 21 de março de 2018. Diário Oficial da União. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html.

CAMPOS, *et al.* Implicações do uso do ozônio (O₃) no tratamento adjuvante da COVID-19. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 9, n. 9, pág. e579997508, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i9.7508. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7508>.

CATTEL, F., *et al.*; Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus research*, 291, DOI: 198207. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016817022031114X>

CHAMORRO, M.G.C. As Práticas Integrativas e Complementares (PICs) no tratamento de pacientes com covid-19: uma revisão integrativa. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) Ministério da Saúde, Brasil. ARCA: Repositório Institucional da Fiocruz. 30 de agosto de 2021. https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/50648/2/melissa_gomes_chamorro_pres_profesa%3BAde_2021.pdf

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA; Resolução 2.181 de 20 de abril de 2018. Estabelece a ozonioterapia como procedimento experimental, só podendo ser utilizada em experimentação clínica dentro dos protocolos do sistema CEP/Conep. Diário Oficial da União, pag. 106. <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=10/07/2018&jornal=515&pagina=106&totalArquivos=107>.

CUADROS, M. E. F, *et al.* Ozone Decreases Biomarkers of Inflammation (C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate) and Improves Pain, Function and Quality of Life in Knee Osteoarthritis Patients: A Before-and-After Study and Review of the Literature. *Middle East J Rehabil Health Stud*. 2018. <http://jrehabilhealth.com/articles/64507.html>

PÁEZ, *et al.* Ozonioterapia e seus aspectos controversos: eficácia X regulamentação jurídica específica. *Diálogos interdisciplinares*, vol.9. Nº 5, 2020. <https://revistas.brazcubas.br/index.php/dialogos/article/view/950>.

RANALDI, G. T., VILLANI, E. R., & FRANZA, L. (2020). Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review. *Medical gas research*, 10(3), 134–138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004712/>

REZENDE, *et al.*; Ozonioterapia como tratamento adjuvante em pacientes com COVID-19. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 10, n. 14, pág. e125101421662, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i14.21662. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21662>.

SILVA, T.; SHIOSI, R.; NETO, R. Ozonioterapia: um tratamento clínico em ascensão na medicina veterinária – Revisão de literatura. *Revista Científica de Medicina Veterinária* - ISSN 1679-7353 Ano XV - Número 31 – julho de 2018 -Periódico Semestral. http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/Q8Qmin61RcwjoCH_2018-10-22-10-4-30.pdf.

SCHWARTZ, A.; Declaração de Madrid sobre Terapia Ozônica – Comitê Internacional de Ozonioterapia – 3ª ed. 22 de Março de 2020. https://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos_cientificos/158/f15f529733ceb0acac6aecd2eca4bbfa.pdf

VALDENASSI, *et al.* (2020). Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O₂-O₃) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(8), 4059–4061. <https://www.europeanreview.org/>