

Qualidade Pós-Operatória em Procedimento de Bichectomia Associada a Ozonioterapia

Postoperative Quality in Bichectomy Procedure Associated with Ozone Therapy

Calidad Postoperatoria en el Procedimiento de Bichectomía Asociado con la Terapia con Ozono

Kátia Onofre Liborio¹, Raquel Resende Dosea²

RESUMO

O **objetivo** deste estudo foi avaliar evidências para apoiar ou refutar as práticas integrativas com o uso da ozonioterapia complementar nos procedimentos cirúrgicos de bichectomia, promovendo maior efetividade, segurança e qualidade pós-operatória além da redução da quantidade de medicamentos convencionais necessários para esse procedimento e elevar o nível de satisfação do paciente. **Método:** Ensaio clínico com 40 pacientes divididos em dois grupos (n = 20), no qual o Grupo 1 recebeu o protocolo complementar com ozonioterapia e medicamentos convencionais (analgésico e/ou, anti-inflamatórios), e o Grupo 2 recebeu terapia convencional (analgésico, anti-inflamatórios e antibiótico profilático). Para coleta de dados foram aplicados questionários, categorizando aspectos referentes à dor, infecção, gordura de bichat e satisfação e foram analisadas estatisticamente as variáveis qualitativas e quantitativas. **Resultados e Discussão:** A ozonioterapia complementar evidenciou que nenhum paciente apresentou latejamento ou pressão intra-local, não havendo necessidade de usar anti-inflamatório por mais de três dias nem houve rompimento de sutura; portanto, o risco de reinfecção foi descartado. Utilizando a quantidade máxima de comprimidos de 0 a 15 unidades, observou-se resposta mais satisfatória quando comparado ao grupo 2, sem ozonioterapia, o qual apresentou variação de 45 a 186 unidades de comprimidos. A satisfação foi 100% em ambos os grupos e somando o percentual de indicação para terceiros, 90% referiram-se realizar a indicação. O presente estudo demonstrou elevados benefícios na qualidade de vida e na manutenção pós-operatória do procedimento de bichectomia associada a ozonioterapia. **Conclusão:** Este estudo clínico corrobora com a evidência de que a ozonioterapia complementar é um modelo de prática integrativa, que promove maior efetividade com redução do tempo de exposição do paciente ao pós-operatório com queixas clínicas, maior segurança terapêutica com a redução da quantidade de medicamentos convencionais utilizados no procedimento cirúrgico de bichectomia, priorizando assim a qualidade de vida e o nível de satisfação dos pacientes.

Palavras-chave: ozonioterapia, gordura de bichat, qualidade de vida.

¹Cirurgiã-Dentista Ozonioterapeuta, Santos-SP. e-mail: katiaonofre@yahoo.com.br

²MSc Farmacêutica Clínica. Aracaju-SE.

SUBMETIDO EM: 08/2020

|

ACEITO EM: 08/2020

|

PUBLICADO EM: 09/2020

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate evidence to support or refute integrative practices with the use of complementary ozone therapy in surgical procedures of bichectomy, promoting greater effectiveness, safety and post-operative quality, in addition to reducing the number of conventional drugs needed for this procedure and increasing the level of patient satisfaction. **Method:** It was a clinical trial with 40 patients divided into two groups with (n = 20), in which Group_1 received the complementary protocol with ozone therapy and conventional drugs (analgesic and/or anti-inflammatory drugs), and Group_2 received conventional therapy (analgesic, anti-inflammatory and prophylactic antibiotic). Data collection was made using questionnaires, categorizing aspects related to pain, infection, bichat fat and satisfaction, and for statistical analysis analyzed the qualitative and quantitative variables. **Results and Discussion:** Complementary ozone therapy showed that no patient had throbbing or intralocal pressure, there was no need for anti-inflammatory for another three days, and rupture of the suture and reinfection were discarded, as far as the maximum quantity of tablets used was a variation of 0-15 tablets, a very satisfactory result when compared to group_2 without ozone therapy that had a variation of 45-186 units of tablets. Satisfaction was 100% in both groups, and adding the percentage of referral to third parties, 90% revealed they made the referral. The present study showed high benefits in the quality of life and in the postoperative maintenance of the bichectomy procedure associated with ozone therapy. **Conclusion:** This clinical study corroborates the evidence that complementary ozone therapy is a model of integrative practices, which promotes greater effectiveness by reducing the time of exposure of the patient to the postoperative period with clinical complaints, greater therapeutic safety by reducing the amount of conventional drugs used in the surgical procedure of bichectomy, optimizing the quality of life and raising the level of satisfaction and referral to third parties.

Keywords: ozone therapy, bichat fat, quality of life.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar evidencia para apoyar o refutar prácticas integradoras con el uso de ozonoterapia complementaria en procedimientos quirúrgicos de bichectomía, promoviendo una mayor efectividad, seguridad y calidad postoperatoria, además de reducir la cantidad de fármacos convencionales necesarios para este procedimiento y aumentar el nivel de satisfacción del paciente. **Método:** Fue un ensayo clínico con 40 pacientes divididos en dos grupos con (n = 20), en el que el Grupo_1 recibió el protocolo complementario con ozonoterapia y fármacos convencionales (analgésicos y / o antiinflamatorios), y el Grupo_2 recibió terapia convencional (analgésico, antiinflamatorio y antibiótico profiláctico). La recolección de datos se realizó mediante cuestionarios, categorizando aspectos relacionados con el dolor, infección, durante la remoción de la bola adiposa bichat, la satisfacción, para los análisis estadísticos se analizaron las variables cualitativas y cuantitativas. **Resultados y Discusión:** La ozonoterapia complementaria, mostró que ningún paciente presentaba presión palpitante o intralocal, no hubo necesidad de antiinflamatorio por otros tres días, y se descartó rotura de la sutura y reinfección, y cuanto la cantidad máxima de comprimidos utilizados hubo una variación de 0-15 unidades de pastillas, un resultado muy satisfactorio cuando se compara con el grupo_2 sin ozonoterapia que hubo una variación de 45-186 unidades de pastillas. La satisfacción fue del 100% en ambos grupos, sumando el porcentaje de indicación a terceros, 90% se refirió a realizar la indicación. El presente estudio mostró altos beneficios en la calidad de vida y después de la aplicación postoperatoria de ozonoterapia cuando realizado el procedimiento de Bichectomia. **Conclusión:** Por lo tanto este estudio clínico fortalece la evidencia existente sobre que la ozonoterapia complementaria es un modelo de práctica integradora, que promueve mayor efectividad al reducir el tiempo de exposición del paciente al postoperatorio con quejas clínicas, mayor seguridad terapéutica al reducir la cantidad de fármacos convencionales utilizado en el procedimiento quirúrgico de bichectomía, optimizando así la calidad de vida y elevando el nivel de satisfacción e indicación a terceros.

Palabras clave: ozonoterapia, bola adiposa de bichat, calidad de vida.

INTRODUÇÃO

O corpo adiposo da bochecha, é uma massa esférica de gordura encapsulada, descrito em 1802 por Marie François Xavier Bichat, anatomista e bióloga, assim nasceu o termo Bichectomia ou Bichatectomia, cirurgia que remove a almofada de gordura Bichat, que mecanicamente facilita a ação dos músculos da mastigação e proteção da face na primeira infância, mas quando adultos, sua presença pode conferir à face um formato arredondado e volumoso aos contornos faciais, sendo também promotora de mordeduras excessivas da mucosa interna da bochecha, e por isso é normalmente um desejo estético que resulta em harmonia facial¹. No procedimento é realizado uma pequena incisão, com uma dissecação contundente na bolsa de gordura, remoção e sutura e como protocolo terapêutico convencional são prescritos analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos, os resultados desta cirurgia estética confere ao rosto uma aparência mais jovem e fina^{2,1}.

Durante mais de 60 anos, os antibióticos foram considerados a panaceia para curar infecções, com enormes benefícios para a saúde humana, mas o desenvolvimento da resistência a essa importante classe de medicamentos e a consequente perda de sua eficácia como terapia antimicrobiana, representam uma séria ameaça à saúde, elevando a incidência de infecções causadas por bactérias multirresistentes, que vem aumentando os casos de morbidade e mortalidade por reações ou eventos adversos a esta classe terapêutica³. Quanto ao uso de analgésicos como acetaminofeno, diclofenaco e dipirona, utilizados no tratamento da dor leve a moderada, a dipirona vem sendo o medicamento que mais representa risco potencial de reações adversas, como diminuição da função renal e hepática ou alterações no volume de distribuição de medicamentos, o que podem elevar o risco de intoxicação medicamentosa com resultados desfavoráveis a saúde e qualidade de vida⁴.

Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) se posicionou valorizando a denominada Medicina Complementar e Integrativa, que tem como pressuposto a política de integração das racionalidades em saúde como complementares, mediante o desenvolvimento de programas nacionais de saúde representativos desse movimento, assim como a tríade “segurança, eficácia e qualidade”, o acesso dos usuários, e seu uso racional. No Brasil as práticas integrativas são definida como o conjunto amplo de práticas de cuidados de saúde diferentes das convencionais e não estão totalmente integradas no sistema de saúde dominante⁵. Baseado na iniciativa da OMS de incentivar seus estados-membros a elaborarem e implementarem políticas públicas para o uso racional e integrado da Medicina Complementar Integrativa, em 2018, observou-se ampliação nas modalidades das práticas integrativas. Foram acrescentadas as práticas de: aromaterapia, apiterapia, bioenergética, constelação familiar, cromoterapia, geoterapia, hipnoterapia, imposição de mãos, medicina antroposófica aplicada à saúde, ozonioterapia, terapia de florais e termalismo social/crenoterapia⁶.

A ozonioterapia é um procedimento terapêutico complementar integrado às práticas cirúrgicas, com benefícios desde o controle microbiano local, modulação da inflamação, edemas e até a indução reflexa da liberação de endorfinas que promove um mecanismo analgésico anti-nociceptivo extremamente significativo⁷. O ozônio para procedimentos médicos foi utilizado pela primeira vez, por cirurgião durante a Primeira Guerra Mundial, para gangrena pós-traumática, pés congelados e úlceras de decúbito, para evitar infecções locais durante procedimentos médicos, e infecções de feridas, devido às suas propriedades em provocar estresse oxidativo agudo adequado e de transição, estimulando o sistema antioxidante, produzindo efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios, bactericidas, antivirais, antifúngicos e analgésicos, entre outros benefícios^{7,8,9}.

No procedimento cirúrgico de remoção do corpo adiposo bucal (bichectomia), podem ocorrer complicações como hematoma, infecção, lesão do nervo facial, lesão dos vasos faciais e dor; para tanto, até o prezado momento os tratamentos convencionais ainda não são totalmente eficazes, e os pacientes apresentam grande insatisfação no pós-operatório. A ozonioterapia evidencia uma proposta terapêutica complementar com eficácia, segurança e alta qualidade no pós-operatório.

Com base nos pressupostos citados, o objetivo deste estudo foi avaliar evidências para apoiar o uso de práticas integrativas aplicando ozonioterapia complementar nos procedimentos cirúrgico de bichectomia, promovendo maior efetividade, segurança e qualidade pós-operatória com redução da quantidade de medicamentos convencionais administrados e elevação do nível de satisfação do paciente a esse procedimento.

MÉTODOS

O estudo foi caracterizado como ensaio clínico randomizado experimental, aprovado em seus conceitos legais e éticos pelo Instituto Santista de Pós-Graduação em Odontologia na cidade de Santos-SP, baseado na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde¹⁰, alicerçado com a aceitação dos pacientes firmando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 45 anos, de ambos os generos, capazes de informar os dados solicitados. Os critérios de exclusão foram: grávidas ou lactantes, diagnóstico de discrasia sanguínea, hemofilia, anemia hemolítica, doenças oncológicas, condições psiquiátricas, diagnóstico de autismo e hipertireoidismo.

Após a seleção dos pacientes, foram criados dois grupos (n = 20), no qual o Grupo_1 COM ozonioterapia, protocolo transoperatório tópica e auricular, com concentração em janela terapêutica de 5 a 25µg/ml, com aplicação do volume de forma personalizada, associados aos medicamentos convencionais se necessários no pós-operatório. E o Grupo_2 SEM ozonioterapia, com terapia convencional usando analgésico, anti-inflamatório e profilaxia antibiótica.

O ozônio medicinal foi obtido a partir do oxigênio puro, convertido no momento próximo do uso, devido às propriedades físico-químicas do gás, pelo gerador fabricado pela Philozon modelo MedPlus, com calibração fotométrica, alimentação bivolt, fluxo de gás 1L/min regulado automaticamente pelo equipamento independente da válvula reguladora e fluxômetro, a pressão de oxigênio entre 1,5 e 3,5 kgf/cm² e alimentação 100 a 240 V (seleção automática), registrado na ANVISA 80472910001.

Para a coleta de dados foram aplicados questionários, preenchidos pelo paciente e pelo profissional cirurgiã-dentista, baseado no instrumento WHOQOL-BREF¹¹. Aos pacientes foram direcionadas perguntas categorizadas com os aspectos voltados à dor e contestadas de acordo com a Escala Visual Numérica (EVN), discriminando pelas perguntas de dor pós-operatória nas primeiras 72hs, latejamento, desconforto e pressão intra-local. Para a análise de satisfação foi avaliado o arrependimento de ter realizado o procedimento cirúrgico, se os indicaria para terceiros, e sua satisfação para retorno. Para o profissional cirurgiã-dentista, foram ponderados os dados referentes à quantidade de medicamentos utilizados pelos pacientes, aspecto da cicatrização de acordo com a escala Visual Analogue Scale (VAS) e aspectos relacionados à gordura de bichat, como a mastigação de sólidos, trismo e gosto ruim.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva com valores absolutos e percentuais, aplicando gráficos de contingências bivariadas, através do programa da Microsoft Office Excel, versão 365/2019.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

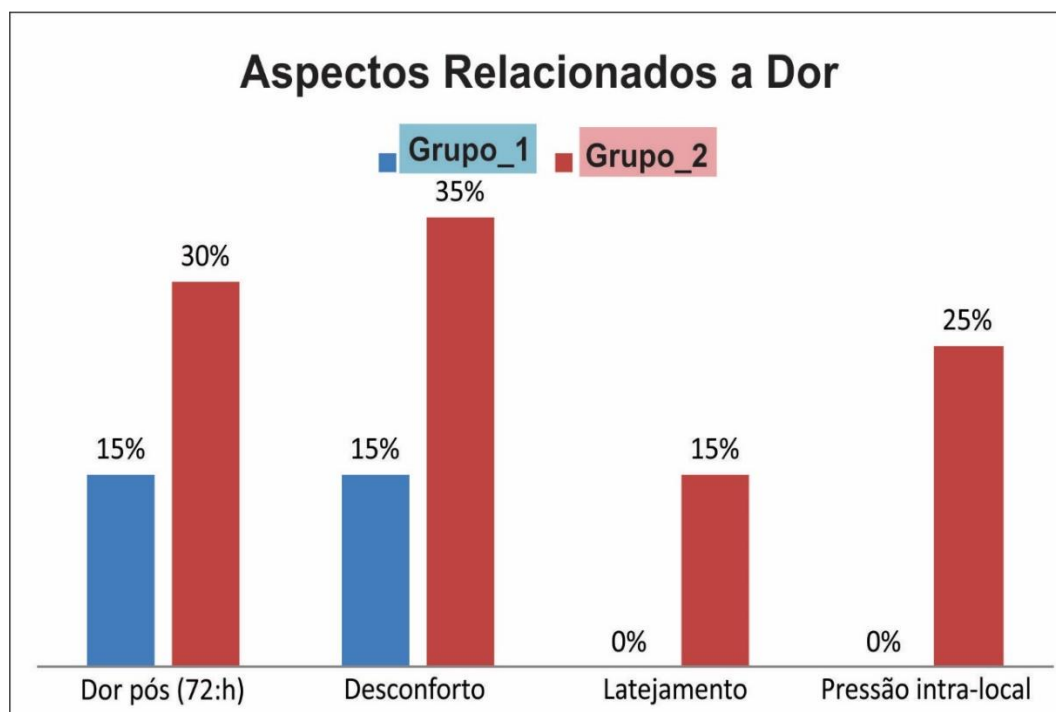
Neste estudo foram analisados 40 pacientes divididos em dois grupos: grupo_1 COM ozonioterapia e medicamentos analgésicos e/ou anti-inflamatórios se necessário e o grupo_2 SEM ozonioterapia apenas com terapia medicamentosa convencional analgésica, anti-inflamatória e antibiótica. A amostra total apresentou média de idade de 30 anos, sendo representado 70% (n=28) pelo gênero feminino.

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), a dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial e geralmente responde

bem ao tratamento sintomático com analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroides. Quando a dor é tratada com ozônio medicinal, ocorre aumento da capacidade de autorregulação, estimulando os mecanismos naturais responsáveis pela proteção organizacional e celular, ativando o processo de glicemia através do aumento de trifosfato de adenosina (ATP) e 2,3-difosfoglicerato, formando uma curva sigmoide de oxigênio hemoglobina deslocada para a direita, aumentando do oxigênio para os tecidos isquêmicos^{12,13}.

Foram demonstrados quatro aspectos relacionados à dor, no qual destaca-se o Grupo_1 com apenas dois aspectos relatados em 15% dos pacientes que afirmaram sentir dor em algum momento. Estudos demonstram resultados satisfatórios com uso do ozônio, para o tratamento de dor, sem recorrência da dor¹⁴⁻²⁰. Isso se devido a grande maioria das dores ser mediadas pelo aumento da atividade muscular e o incremento da oferta de oxigênio e o acúmulo energético traduzido pelo aumento da concentração de ATP, que conferem aos tecidos proteção metabólica contra a opção anaeróbica, e menor estímulo químico aos receptores dolorosos^{21,22}. Para tanto a terapia com ozônio medicinal é uma alternativa muito eficaz para aliviar a dor quando comparado aos medicamentos convencionais (**Figura 01**).

Figura 01: Aspectos relacionados a dor: Grupo_1 com ozonioterapia e Grupo_2 sem ozonioterapia



Fonte: Kátia Onofre Libório

Nas últimas duas décadas, a aplicação do ozônio emergiu como opção terapêutica potencial, sugerindo-se que o ozônio é útil no tratamento da dor devido às suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, levando a novo horizonte terapêutico²³.

A necessidade da utilização de anti-inflamatório ficou distribuída em 20% para o Grupo_1 com ozonioterapia, quando comparado com o Grupo_2 no qual todos os pacientes utilizaram, já a necessidade do analgésico por mais três dias reduziu ainda mais para 10% (**Figura 02**).

Estudos evidenciam cada vez mais melhores resultados com a ozonioterapia em médio e longo prazo, comparado a placebo ou a anti-inflamatório e analgésicos, para o tratamento de inflamação e dor aguda ou crônica, com maior efetividade da ozonioterapia em procedimentos cirúrgico²³.

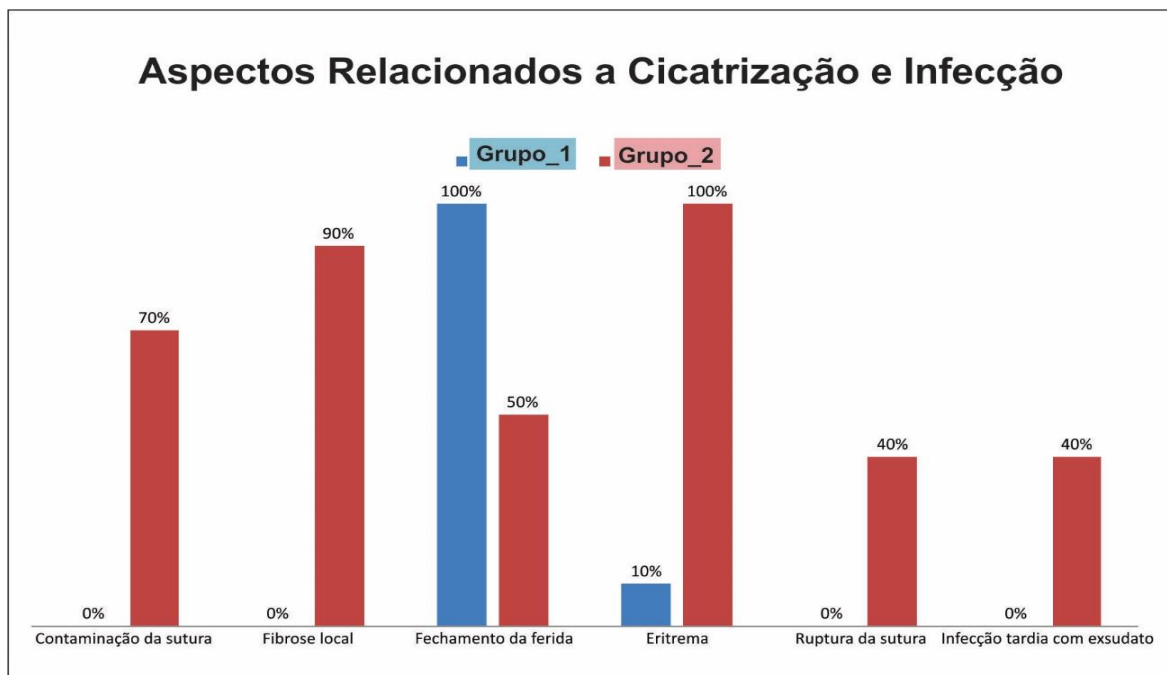
Figura 02: Pacientes que utilizaram analgésico por mais três dias: Grupo_1 com ozonioterapia e Grupo_2 sem ozonioterapia.



Fonte: Kátia Onofre Libório

Observou-se elevada eficácia no fechamento da ferida em 100% dos pacientes do grupo com ozônio medicinal, e no grupo com terapia convencional houve eritema em 100% dos pacientes (**Figura 03**).

Figura 03: Aspectos da cicatrização e infecção: Grupo_1 com ozonioterapia e Grupo_2 sem ozonioterapia.



Fonte: Kátia Onofre Libório

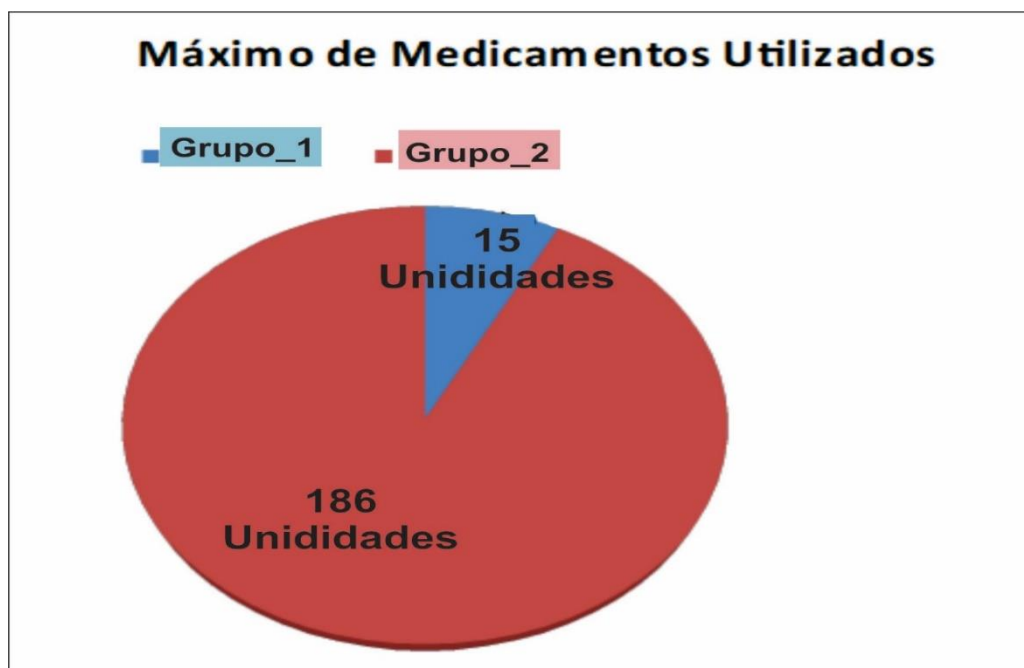
A ozonioterapia é utilizada como método transoperatório profilático de infecções, mas ainda precisa de evidências científicas adequadamente documentadas a fim de assegurar sua segura dosimetria. De acordo com Anagha et al. (2016), o ozônio causa inativação de microrganismos por mecanismos oxidativos distintos. E nas bactérias são oxidados fosfolípidios e lipoproteínas do envelope celular; nos fungos o ozônio inibe proliferação celular e nos vírus o ozônio danifica o capsídeo viral.

Além dos efeitos de inativação dos microrganismos, o ozônio aumenta a taxa de glicólise dos glóbulos vermelhos no sangue, levando a aumento na quantidade de oxigênio liberada nos tecidos e ativação do sistema imunológico, ou seja, “morte da bactéria” e aumento das defesas do organismo humano. O ozônio produz benefícios clinicamente relevantes que apoiam o seu uso para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, em suas variadas formas de aplicação, tanto por via intra-articular como via retal. Porém, há a necessidade de futuros estudos para elucidar e padronizar a questão das concentrações que devem ser usadas, frequência de aplicação, e tempo de tratamento adequados²⁵.

A descoberta dos antibióticos revolucionou a medicina nas mais variadas situações infecciosas, porém apresenta adversidades com os efeitos colaterais, além da eminência e antibióticos resistentes, e impacta diretamente na saúde pública por suas ações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, que mesmo considerando sua seletividade, podem causar ameaças à qualidade de vida e reações adversas na resposta imune do paciente em diferentes aspectos, e prejudicar a resposta cicatricial ideal no pós-operatório cirúrgico²⁶.

Identificamos redução da quantidade de medicamentos necessário ao procedimento no grupo_1, representada por quantidade máxima de 15 unidades de comprimidos, dentre eles analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos, apresentando diferença superior, que correspondeu a 186 unidades, no grupo_2 sem a ozonioterapia complementar, o que implicou no grau de segurança e qualidade de vida do paciente (Figura 04).

Figura 04: Quantidade máxima de medicamento: Grupo_1 com ozonioterapia e Grupo_2 sem ozonioterapia.



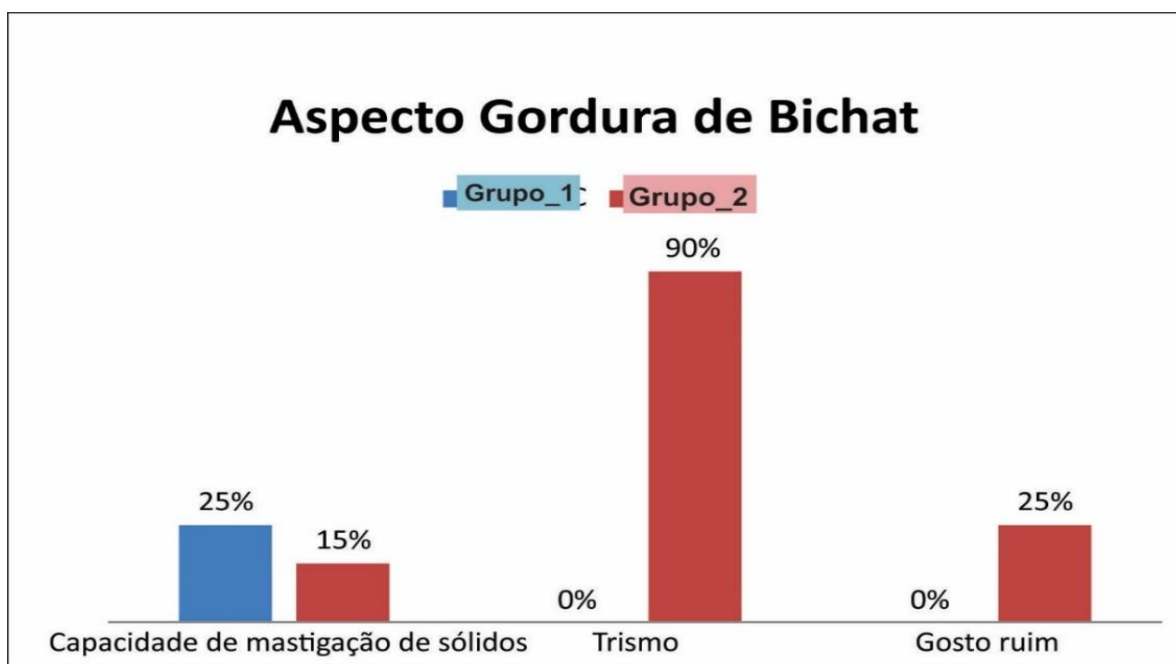
Fonte: Kátia Onofre Liborio

Contudo, a necessidade de novas perspectivas para a redução do uso de medicações apresenta grande relevância nesse novo cenário, onde as práticas integrativas e complementares como a ozonioterapia, imerge como alternativa que reduz significativamente a incidência dos efeitos colaterais induzidos por medicamentos em terapias convencionais²⁷. A profilaxia antibiótica nos pacientes do grupo_1 com ozônio medicinal foi necessário até no máximo sete dias, enquanto que no grupo_2 com terapia sem ozônio medicinal, foram

utilizados por necessidade até o décimo quinto dia, ou seja, a ozonioterapia vem sendo uma alternativa com resultados positivos e eficazes para reduzir o tempo de tratamento com o uso de medicamentos convencionais nos procedimentos de bichectomia. Até o presente momento, a tecnologia não criou medicamentos perfeitos, isentos de efeitos adversos, baseada em medidas gerais que possam minimizar os danos, reduzindo a exposição do tratamento medicamentoso convencional, e consequentemente redução significativa na incidência de toxicidade induzida por medicamentos²⁸.

O ozônio é tão versátil que pode ser usado para praticamente qualquer tipo de procedimento odontológico com ótimos resultados, e nos aspectos relacionados as funções da gordura de bichat, o grupo_1 não apresentou trismo e gosto ruim, e 25% obteve melhores resultados na mastigação de sólidos, superando o grupo_2 (**Figura 05**).

Figura 05: Aspectos relacionados a gordura de bichat: Grupo_1 com ozonioterapia e Grupo_2 sem ozonioterapia.

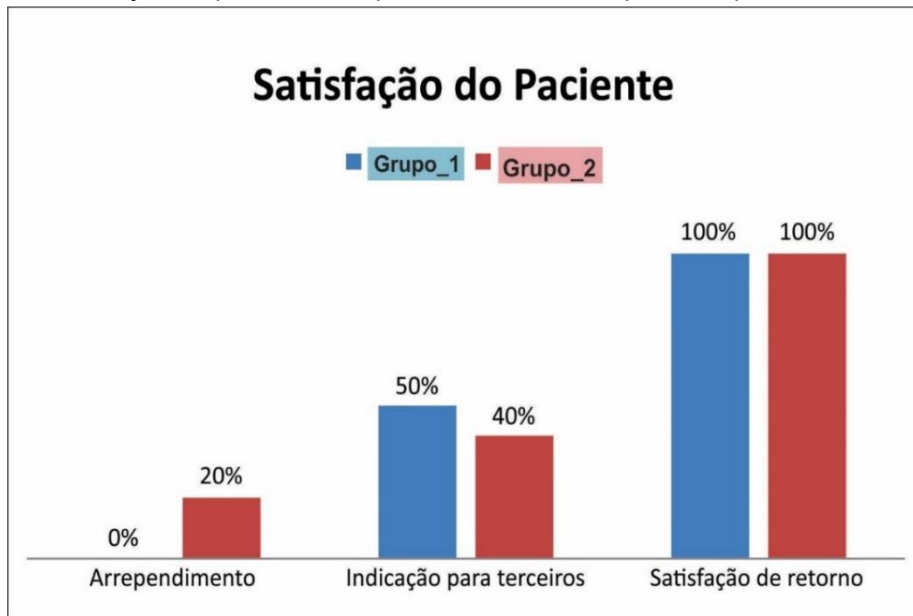


Fonte: Kátia Onofre Liborio

A almofada de gordura bucal está localizada na área da face cercada por várias estruturas anatômicas importantes que preenche o espaço mastigatório, separando os músculos entre eles, também, dos ramos mandibular e zigomático, possui função mecânica, facilitando os movimentos musculares, como mastigação e sucção, podendo ser usada para fins estéticos em cirurgias para a harmonização facial²⁹.

Para tanto o grau de arrependimento foi de apenas 1% nos pacientes do grupo_1 tratados com ozonioterapia, ou seja, indica que foi alcançada a qualidade no procedimento com ozonioterapia, e quanto a satisfação de retorno não houve diferenças em ambos grupos, o que é expressão positiva quanto a exposição do profissional cirurgião-dentista que participou deste estudo, e 90% realizariam indicação para terceiros, somando o percentual do grupo_1 e grupo_2 (**Figura 06**).

Figura 06: Satisfação do paciente: Grupo_1 com ozonioterapia e Grupo_2 sem ozonioterapia.



Fonte: Kátia Onofre Libório

A satisfação é definida como o resultado da avaliação da diferença percebida entre as expectativas e experiências com o consumo. Por sua vez, essa assimetria de informação implica risco e incerteza sobre a satisfação das suas demandas, mitigando tal incerteza e risco sobre seu fato gerador^{30,31}.

Existem grandes esforços e buscas na procura de tratamentos mais seguros e com qualidade de vida, e as práticas integrativas surgem como alternativas clinicamente benéficas e satisfatórias ao paciente, como demonstrado com a ozonioterapia, ao auxiliar de forma complementar a recuperação do pós-operatório, uma vez que otimiza e regula a atividade do sistema imunológico e do metabolismo, com redução das lesões oxidativas.

O presente artigo contextualizou o conhecimento e a experiência clínica dos conceitos bioquímicos das terapias convencionais e o que deve ser considerado no momento de prescrições e procedimentos, tendo em consideração o cuidado com a overdose da polifarmácia e suas interações fisiológicas adicionais na adaptação do estresse e na virulência de bactérias, avaliando a possibilidade de integração da ozonioterapia complementar, que abrange resultados efetivos e eficazes, seguros, e de baixíssimo custo, além reduzir o uso de medicamentos nos procedimentos de bichectomia e melhorar a qualidade de vida pós operatória dos pacientes e seus sintomas

CONCLUSÃO

Este estudo clínico corrobora na evidência que a ozonioterapia complementar é um modelo de prática integrativa, que promove maior efetividade com redução do tempo de exposição do paciente ao pós-operatório. Minimizando as queixas clínicas, proporcionando maior segurança terapêutica com a redução da quantidade de medicamentos convencionais utilizados no procedimento cirúrgico de Bichectomia. Dessa forma, otimizou a qualidade de vida do paciente e elevou o seu nível de satisfação. No entanto, mais estudos são necessários para reafirmar a importância da ozonioterapia como prática integrativa complementar, que atende a tríade da Organização Mundial de Saúde: eficácia, segurança e qualidade na vida do paciente, sugerimos mais estudos associados a esta prática, visto que os êxitos vem sendo cada vez mais apresentados nas últimas duas décadas.

REFERÊNCIAS

1. Eber Luis de L. S. Bichectomy or Bichatectomy. A Small and simple intraoral surgical procedure with great facial results. *Adv Dent & Oral Health*. 2015.
2. Barbosa Deygles Cristiane, Medeiros Júnior Rui, Carvalho Elaine Judite Amorim, Carvalho Alessandra Albuquerque Tavares de. Cateterização do ducto de Stenon para exérese de hiperplasia fibroepitelial oral. *Braz. j. otorhinolaryngol*. 2012.
3. Torres-Caycedo, María Inés et al. Resistencia a los antibióticos: Origen, evolución y infecciones asociadas a la atención en salud. *Salud Uninort, Barranquilla, Barranquilla*. 2018.
4. Vallejos-Narváez, J.C. Calvache, M.P. Ávila et al., Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm*. 2018.
5. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre Medicina Tradicional 2014-2023. Organización Mundial de la Salud. 2013.
6. Lemos, Camila da Silva et al . Práticas integrativas e complementares em saúde no tratamento de feridas crônicas: revisão integrativa da literatura. *Aquichan, Bogotá*. 2018.
7. Bocci, V .;Zanardi, I .;Travagli, V. Oxigênio / ozônio como uma mistura de gases medicinais.Uma avaliação crítica dos vários métodos esclarece aspectos positivos e negativos. *Med.Gas Res*. 2011.
8. Anzolin Ana Paula, Bertol Charise Dallazem.Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática 2018.
9. Schwartz, A.; Martínez-Sanchez, G.; Scwhartz, A. A ozonoterapia e a fundamentação científica. *Esp. Ozonoter*. 2012.
10. Resolução nº 466/2012. Trata de pesquisas e testes em seres humanos foi publicada ontem. 2012.
11. Fleck, Marcelo Pio de Almeida. O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100): características e perspectivas. *Ciênc. saúde coletiva*. 2000
12. Schestatsky P, Nascimento OJ. What do general neurologists need to know about neuropathic pain? *Arq Neuropsiquiatr*. 2009..
13. Jarmillo, FM et al.Efeitos do ozônio medicinal transretal em cavalos - aspectos clínicos e laboratoriais.*Arq.Bras.Med.Veterinario.Zootec*. 2020
14. Canovas L, Oduña J, Huete A, et al. Radiofrecuencia pulsada (Rf) y ozono intradiscal en el alivio del dolor discogénico: experiencia en 51 casos. *Rev Soc Española del Dolor*. 2015.
15. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, et al. Intraforaminal O(2)-O(3) versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005.
16. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009.
17. Canovas L, Oduña J, Huete A, et al. Radiofrecuencia pulsada (Rf) y ozono intradiscal en el alivio del dolor discogénico: experiencia en 51 casos. *Rev Soc Española del Dolor*. 2015.
18. Cánovas L, Castro M, Martínez-Salgado J, et al. Ciática: tratamiento con ozono intradiscal y radiofrecuencia del ganglio de la raíz dorsal frente a cada una de estas dos técnicas. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009.
19. Zambello A, Fara B, Tabaracci G, et al. Epidural steroid injection vs paravertebral o 2 o 3 infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment a prospective randomized study. *Riv Ital di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2006.
20. Gallucci M, Limbucci M, Zugaro L, et al. Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Can J Chem Eng*. 2007.
21. Awade, Roberto. Ozonioterapia em lombociatalgia. *Revista Dor*. 2012.
22. Tortelli, Síría Adriana Campos; Saraiva, Leonardo;Miyagaki, Daniela Cristina.Eficácia da acupuntura, ozonioterapia e laser de baixa intensidade no tratamento da disfunção temporomandibular de origem muscular: um estudo controlado randomizado. *Rev. odontol.UNESP*. 2019.
23. Magalhães FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Terapia com ozônio como tratamento para dor lombar secundária a hérnia de disco: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. *Médico da Dor*. 2012
24. Anagha VS, Arun VS, Digamber MS, Swati VP, Mahesh SC, Mrinal VS, et al. Terapia com ozônio: propriedades curativas do gás azul. *Int J Odontologia em Saúde Bucal*. 2016.
25. Anzolin, Ana Paula; Bertol, Charise Dallazem. Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática. *BrJP*. 2018.
26. Vaughn, V. M., Flanders, S. A., Snyder, A., Conlon, A., Rogers, M., Malani, A. N., McLaughlin, E., Bloemers, S., Srinivasan, A., Nagel, J., Kaatz, S., Osterholzer, D., Thyagarajan, R., Hsaiky, L., Chopra, V., & Gandhi, T. N. Excess Antibiotic Treatment Duration and Adverse Events in Patients Hospitalized With Pneumonia: A Multihospital Cohort Study.*Annals of internal medicine* 2019.
27. Yilmaz, Ç., & Özcengiz, G. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps. *Biochemical pharmacology* 2017.
28. SALES, Gabriel Teixeira Montezuma;FORESTO, Renato Demarchi.Nefrotoxicidade induzida por drogas. *Rev. Assoc.Med.Bras*. 2020.
29. Shoja MM1, Tubbs RS, Loukas M, Shokouhi G, Ardalan MR. Marie-François Xavier Bichat (1771-1802) e suas contribuições para os fundamentos da anatomia patológica e da medicina moderna. *Ann Anat* 2008.
30. Frederico, E., Cantafaro, R. T., Aydar, F. R., & Shinzaki, A. P. M. Valor, satisfação e recomendação espontânea para uma marca varejista. *Revista Brasileira de Marketing*. 2014.
31. Mas-Colell, A., Whinston, M., Green, J. *Microeconomic theory*. Oxford: Oxford University. Cap. 1. 2010.