

**EFEITOS CLÍNICOS DA
OZONIOTERAPIA
SISTÊMICA EM PACIENTES
PÓS-COVID-19 E OU
DIABÉTICOS: UM ESTUDO
EXPERIMENTAL**

**CLINICAL EFFECTS OF SYSTEMIC OZONE THERAPY IN POST-COVID-19
AND/OR DIABETIC PATIENTS: AN EXPERIMENTAL STUDY**

Ciências da Saúde • 24/04/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/776955554](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/776955554)

Lúcio Campos Borges¹

Raquel Alves dos Santos²

Danilo Cândido Bulgo³

RESUMO

Introdução: A ozonioterapia tem sido investigada como prática complementar em condições associadas à inflamação crônica e disfunções imunológicas, incluindo Diabetes Mellitus (DM) e sequelas pós-COVID-19. **Objetivo:** Avaliar os efeitos clínicos, inflamatórios, bioquímicos e genéticos da ozonioterapia sistêmica em pacientes com DM compensado e/ou em recuperação pós-COVID-19, analisando parâmetros celulares, à luz das evidências científicas. **Métodos:** Estudo experimental, intervencionista, exploratório, quantitativo, conduzido no município de Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil, realizado com 17 participantes (13 mulheres e 4 homens; média de idade 49,6 anos). Destes, 3 eram portadores de diabetes mellitus compensado e 14 apresentavam histórico de infecção por SARS-CoV-2. Foram realizadas 8 sessões de ozonioterapia retal, conforme o Protocolo de Madri. Avaliaram-se sinais vitais (pressão arterial e SpO₂), Hemograma Completo, Proteína C-reativa (PCR), extensão de danos no DNA (Ensaio Cometa) e frequência de micronúcleos em células da mucosa oral. **Resultados:** Não foram observados eventos adversos. Os parâmetros hemodinâmicos permaneceram estáveis. Houve redução média de 25,7% na PCR evidenciando ação anti-inflamatória. Não houve evidência de genotoxicidade, aumento médio de 3,5% nos leucócitos e um dos participantes obteve aumento de 36,34%, compatível com uma modulação imunológica exitosa. O Ensaio Cometa demonstrou redução do índice médio de danos ao DNA (230 para 218,3), e a frequência de micronúcleos reduziu de 15,5 para 13,0. **Conclusão:** A ozonioterapia sistêmica apresentou perfil de segurança favorável e esteve associada à redução de marcador inflamatório e aumento das células imunes. Reforçando seu potencial como terapia complementar de baixo custo, alinhada aos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS). São necessários estudos

controlados com maior amostra, para consolidar sua aplicabilidade clínica em saúde pública.

Palavras-chave: Ozonioterapia; COVID-19; Diabetes mellitus; Práticas integrativas; Promoção da saúde.

ABSTRACT

Introduction: Ozone therapy has been investigated as a complementary practice in conditions associated with chronic inflammation and immune dysfunction, including Diabetes Mellitus (DM) and post-COVID-19 sequelae. **Objective:** To evaluate the clinical, inflammatory, biochemical, and genetic effects of systemic ozone therapy in patients with compensated DM and/or in post-COVID-19 recovery, analyzing cellular parameters in light of current scientific evidence. **Methods:** This was an experimental, interventional, exploratory, quantitative study conducted in the municipality of Patos de Minas, Minas Gerais, Brazil, including 17 participants (13 women and 4 men; mean age 49.6 years). Among them, three had compensated diabetes mellitus and fourteen had a history of SARS-CoV-2 infection. Eight sessions of rectal ozone therapy were performed according to the Madrid Protocol. Vital signs (blood pressure and SpO₂), complete blood count, C-reactive protein (CRP), DNA damage extent (Comet Assay), and micronucleus frequency in oral mucosa cells were evaluated before and after the intervention. **Results:** No adverse events were observed. Hemodynamic parameters remained stable. A mean reduction of 25.7% in CRP levels was observed, suggesting an anti-inflammatory effect. No evidence of genotoxicity was detected. A mean increase of 3.5% in leukocyte count was observed, with one participant presenting a 36.34% increase, consistent with possible immunomodulatory activity. The Comet Assay demonstrated a reduction in the mean DNA damage index (from 230 to 218.3), and

micronucleus frequency decreased from 15.5 to 13.0. **Conclusion:** Systemic ozone therapy demonstrated a favorable safety profile and was associated with reduction of inflammatory markers and increased immune cell counts. These findings reinforce its potential as a low-cost complementary therapy aligned with the Sustainable Development Goals (SDGs). Controlled studies with larger samples are required to consolidate its clinical applicability in public health.

Keywords: Ozone therapy; COVID-19; Diabetes mellitus; Integrative practices; Health promotion.

INTRODUÇÃO

A ozonioterapia é uma técnica terapêutica que utiliza o gás ozônio (O_3) com finalidades médicas, explorando suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e cicatrizantes¹. Seu uso ocorreu no início do século XX, tendo sido empregada para a desinfecção de feridas durante a Primeira Guerra Mundial, quando não havia antibióticos disponíveis². Desde então, a ozonioterapia consolidou-se em diversos países, especialmente em Cuba, Rússia, Itália e Espanha, onde foi incorporada a programas de saúde públicas⁵.

O ozônio, por ser altamente reativo, induz um estresse oxidativo controlado no organismo, estimulando a produção de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase. Além disso, ativa o fator nuclear eritroide² relacionado ao antioxidante (Nrf2), promovendo resposta adaptativa que contribui para o equilíbrio e a modulação inflamatória⁷.

Outros efeitos incluem: Aumento da glicólise eritrocitária, favorecendo a liberação de oxigênio para os tecidos; Melhora da

hipóxia tecidual, pela maior biodisponibilidade de oxigênio; Estímulo à liberação de Óxido Nítrico (ON), com efeito vasodilatador e melhora da circulação sanguínea; Modulação de citocinas pró e anti-inflamatórias⁸. Esses mecanismos justificam seu uso em doenças crônicas, inflamatórias e infecciosas.

As doenças periodontais são um grande desafio de saúde pública e de difícil manejo, acarretando desconforto, dor, dificuldade para alimentar e impactos na qualidade de vida dos pacientes. Quando não tratado precocemente pode evoluir para infecções e em casos mais graves para abscessos, neste contexto a ozonioterapia é uma possibilidade de tratamento pois pode ser aplicado no local afetado, aumentando a oxigenação, a desinflamação dos tecidos, redução da formação de biofilmes, redução da dor e controle de infecção²⁸.

No Brasil, a ozonioterapia foi reconhecida como prática integrativa e complementar pela Portaria nº 702 do Ministério da Saúde (2018), teve sua prática regulamentada pela Lei nº 14.648 (2023)¹⁰, o que abriu caminho para estudos clínicos e implementação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Duas condições clínicas são especialmente relevantes: a Diabetes Mellitus (DM) e a COVID-19. A DM é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia persistente, que promove inflamação sistêmica, estresse oxidativo e danos microvasculares. O tratamento com ozonioterapia tem demonstrado potencial em acelerar a cicatrização de úlceras diabéticas, melhorar a microcirculação e modular a resposta inflamatória¹¹⁻¹³.

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, mostrou-se uma doença multissistêmica, marcada por tempestades de citocinas, disfunção

endotelial e complicações prolongadas, mesmo após a fase aguda¹⁴. O uso da ozonioterapia como terapia adjuvante nestes pacientes, tem sido investigada em diversos países, com relatos de melhora na saturação periférica de oxigênio, melhora da circulação sanguínea, redução de marcadores inflamatórios, aumento da imunidade e consequente diminuição do tempo de internação¹⁵⁻¹⁷. A China utilizou a ozonioterapia como tratamento dos contaminados pela Covid-19 e foi o primeiro país do mundo a anunciar o fim do caos da pandemia.

Esta pesquisa analisou os efeitos da ozonioterapia em parâmetros clínicos, laboratoriais e genéticos de pacientes pós COVID-19 e ou com DM compensado, a fim de contribuir com evidências sobre sua eficácia no tratamento dessas patologias e sua segurança no contexto brasileiro.

O ozônio demonstrou a eficácia no tratamento de úlceras do pé diabético, com redução significativa da carga bacteriana e destruição de biofilmes e aceleração da cicatrização¹⁸. Revisões sistemáticas recentes, confirmaram esses achados, destacando a melhora da microcirculação e a redução da inflamação¹. Além disso, estudos cubanos relatam o uso rotineiro da ozonioterapia em protocolos hospitalares, com redução de amputações em pacientes diabéticos²⁰.

Pacientes com COVID-19 em tratamento com ozonioterapia retal obtiveram melhora clínica, com aumento da saturação de O₂, redução de interleucina-6 e PCR²¹. Em um ensaio clínico randomizado, observaram redução do tempo de internação e melhora dos parâmetros inflamatórios²². Uma meta-análise de

Jafari-Oori et al. (2022) apontou a ozonioterapia como adjuvante eficaz e seguro no tratamento da COVID-19¹³.

Segurança e genotoxicidade do ozônio, estudos demonstram que, quando aplicado em doses terapêuticas, não induz genotoxicidade. O Ensaio Cometa e o teste de micronúcleos têm sido utilizados em diferentes populações expostas, não evidenciaram riscos significativos²⁴⁻²⁵. Bocci, referência mundial na área, defende que a ozonioterapia atua como um “indutor hormético”, estimulando mecanismos de defesa celular sem causar danos genômicos²⁵.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental, intervencionista, exploratório, quantitativo, que avaliou parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e genéticos antes e após a aplicação de ozonioterapia no período de recuperação pós-COVID-19 e ou com DM compensado. O delineamento experimental permitiu comparações individuais (pré e pós- intervenção), com ênfase em segurança e eficácia clínica. As intervenções ocorreram em consultório especializado em ozonioterapia, seguindo normas de biossegurança e de acordo com padrões técnicos da International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3)¹⁸.

Os critérios de inclusão: Idade \geq 18 anos; Diagnóstico de DM compensado ou histórico recente de COVID-19; Concordância em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão: Gestantes; Indivíduos com doenças autoimunes graves não controladas; Pacientes em tratamento oncológico ativo; Recusa em assinar o TCLE e portadores de anemias raras diagnosticadas por meio de dosagens de G6PD.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Franca (UNIFRAN), sob parecer N° 5.322.538. A intervenção com ozonioterapia seguiu protocolo de Madri (ISCO3, 2020)¹⁸: Via de administração: insuflação retal, via segura, eficaz e pouco invasiva; Equipamento: gerador médico de O₃ certificado pela ANVISA; Posicionamento: decúbito lateral (posição de Sims); Procedimento: introdução de sonda vesical n° 10, lubrificada com lidocaína gel, para aplicação; Dose: iniciou-se com 120 mL a 10 mcg, com progressão até 360 mL a 40 mcg, conforme tolerância individual; Foram administradas 8 aplicações por paciente, com intervalo semanal entre as aplicações; Cuidados pós-procedimento: repouso em maca por 5 minutos e recomendações gerais de autocuidado.

A coleta de dados clínicos e laboratoriais foi realizada em dois momentos: antes da primeira sessão e após a oitava sessão. Sinais vitais: Pressão Arterial (PA) e Saturação Periférica de Oxigênio (SpO₂). Exames laboratoriais: Hemograma completo e (PCR), dosagem de G6PD. Marcadores genéticos: Ensaio Cometa (DNA em sangue periférico)²⁰ e Ensaio de Micronúcleos (mucosa oral)²².

RESULTADOS

Foram analisados 17 participantes (13 mulheres e 4 homens) com média de idade de 49,6 anos, sendo 3 portadores de diabetes mellitus compensado e 14 em recuperação pós-COVID-19. Todos os participantes completaram as 8 sessões de ozonioterapia sistêmica sem eventos adversos.

A PA sistólica e diastólica apresentaram estabilidade clínica, sem diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$). A média da PA

sistólica foi de 122 mmHg antes do tratamento e 121 mmHg após as sessões; a média diastólica manteve-se em torno de 78 mmHg. Todos os valores permaneceram dentro da faixa de normalidade, reforçando que a ozonioterapia não induz alterações hemodinâmicas relevantes.

A SpO₂ apresentou leve aumento médio de 0,5%, passando de 96% para 96,5%. Em alguns pacientes a elevação chegou a 2 pontos percentuais, o que é clinicamente relevante em indivíduos com histórico de hipoxemia. Estudos prévios em pacientes com COVID-19 também demonstraram que a ozonioterapia auxilia na melhora da oxigenação tecidual¹⁵.

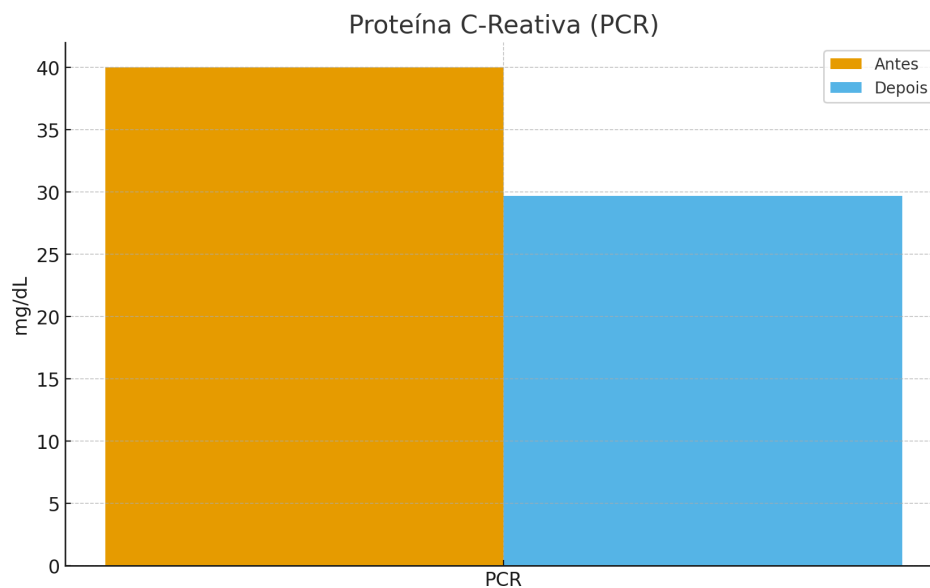


Gráfico 1: Níveis médios de PCR (mg/dL) antes e após ozonioterapia.

O valor médio pré-intervenção: 10,5 mg/dL; Valor médio pós intervenção: 7,8 mg/dL. Em alguns casos, a queda foi expressiva, chegando a 65,6%, o que sugere um efeito anti-inflamatório modulador robusto. Em casos isolados apresentaram elevação dos valores, possivelmente associados a processos infecciosos concomitantes ou inflamações de origem não controlada durante o período de estudo.

A contagem total de leucócitos aumentou em média 3,68%. Valor médio pré-intervenção: 6.800/mm³; Valor médio pós-intervenção: 7.050/mm³. Alguns participantes apresentaram variações individuais relevantes: em alguns houve aumento de até 36,3%, enquanto outros apresentaram redução de até 38,1%. Essa oscilação pode refletir a imunomodulação do ozônio, ora estimulando a resposta imune, ora favorecendo a resolução de processos inflamatórios.

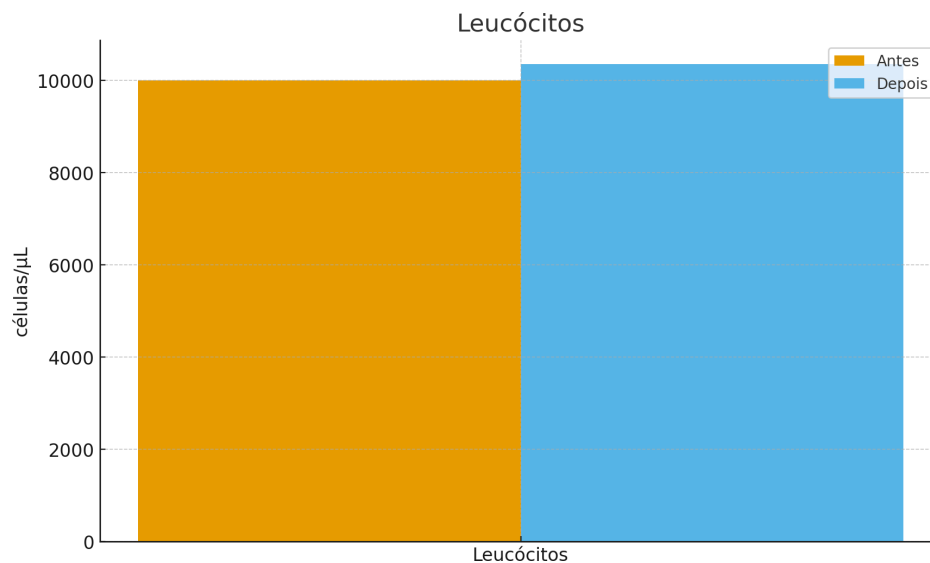


Gráfico 2: Contagem de leucócitos antes e após ozonioterapia.

As plaquetas permaneceram estáveis, com aumento médio de 0,21%. Valor médio pré: 250.000/mm³; Valor médio pós: 250.500/mm³. Todos permaneceram dentro da faixa de normalidade (150.000 – 450.000/mm³). A hemoglobina apresentou redução média de 2,96%, mantendo dentro da faixa de normalidade. Valor médio pré: 14,2 g/dL; Valor médio pós: 13,8 g/dL. A redução pode estar relacionada à variabilidade fisiológica, hidratação ou pequenas flutuações metabólicas.

A contagem de hemácias mostrou redução média de 3,14%. Valor médio pré: 4,9 milhões/mm³; Valor médio pós: 4,75 milhões/mm³. Assim como na hemoglobina, os valores permaneceram dentro dos

intervalos de referência (4–6 milhões/mm³), sugerindo estabilidade eritrocitária.

No Ensaio Cometa, o índice médio de danos ao DNA foi de 230 antes da intervenção, reduzindo para 218,3 após o tratamento. O que sugere que a ozonioterapia não induziu danos genômicos detectáveis. A frequência de micronúcleos em células da mucosa oral apresentou queda média de 15,5 para 13,0 após o tratamento. Os resultados reforçam sua segurança genômica.

Síntese dos resultados: Parâmetros vitais: estáveis, confirmando segurança clínica; PCR: queda de 25,7%, comprovando efeito anti-inflamatório; Leucócitos: aumento médio de 3,68%, comprovando o poder de imunomodulação; Plaquetas: valores estáveis, sem riscos hematológicos; Hemoglobina e hemácias: redução discreta, mantendo dentro dos valores de referências; Marcadores genéticos: sem indícios de genotoxicidade.

Esses achados reforçam o potencial da ozonioterapia como prática integrativa segura, com impacto na modulação inflamatória e imunológica, especialmente em pacientes diabéticos crônicos e pós-COVID.

DISCUSSÃO

No Brasil, a ozonioterapia foi incorporada às Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) pela Portaria nº 702/2018 e regulamentada pela Lei nº 14.648/2023¹⁰. Esse reconhecimento está em consonância com recomendações internacionais, como a Carta de Ottawa (1986)⁷ e a Agenda 2030 da ONU composta pelos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS 3 – Saúde e Bem-

Estar)⁸, que destacam a necessidade de promover terapias acessíveis, de baixo custo e seguras.

Além do marco legal, a incorporação da ozonioterapia ao SUS amplia as possibilidades de tratamento em contextos de atenção primária e especializada, especialmente em Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) e condições inflamatórias persistentes. A atenção especializada também pode ser um canal de implementação das práticas avançadas de ozonioterapia, como foi na China que utilizou nos hospitais e Unidades de Terapia Intensiva (UTI) para atendimento da Covid-19 doença infectocontagiosa de alta transmissibilidade.

A redução média de 25,7% da PCR após o tratamento sugere um efeito anti-inflamatório da ozonioterapia. Esse achado é consistente com estudos que demonstraram a capacidade do ozônio de reduzir mediadores inflamatórios, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)⁸. Além de aumentar a produção de NRF2 fator anti-inflamatório endógeno.

Pesquisadores observaram que a ozonioterapia em baixas doses modulam as atividades dos macrófagos e linfócitos, promovendo equilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias²⁴. Em ensaios clínicos com COVID-19²¹⁻²² também reportaram redução significativa da PCR e da IL-6, reforçando o potencial anti-inflamatório observado no presente estudo.

O aumento médio de 3,68% nos leucócitos pode ser interpretado como sinal de modulação imunológica. Esse efeito está de acordo com a hipótese de que o ozônio atua como um agente hormético, induzindo estresse oxidativo leve que ativa o fator de transcrição

Nrf2, responsável pela indução de antioxidantes e pela regulação da resposta imune⁷.

Bocci, descreve esse fenômeno como uma “vacina oxidativa controlada”, em que pequenas doses de ozônio promovem adaptação celular benéfica. Dessa forma, a oscilação observada nos leucócitos neste estudo reforça o papel imunomodulador da ozonioterapia²⁵.

A estabilidade plaquetária é particularmente relevante, pois sugere que a ozonioterapia não interfere na coagulação sanguínea, aspecto crítico em pacientes pós-COVID, que apresentam risco aumentado de eventos trombóticos¹²⁻¹³.

A discreta redução na hemoglobina e hemácias podem ser atribuídas as variações fisiológicas ou laboratoriais, não indicando efeito adverso clínico. Estudos prévios também não relataram impacto negativo da ozonioterapia nesses parâmetros hematológicos¹⁵.

Segurança genômica, um dos pontos centrais deste estudo foi a avaliação da segurança genética da ozonioterapia, por meio do Ensaio Cometa²⁰ e do ensaio de micronúcleos²¹⁻²². Os resultados não demonstraram aumento de danos ao DNA, reforçando que a aplicação do ozônio em doses terapêuticas não induz genotoxicidade.

Esses achados são consistentes com estudos internacionais que evidenciam que o ozônio, quando administrado em concentrações adequadas, promove apenas um estresse oxidativo transitório,

suficiente para estimular mecanismos antioxidantes celulares, sem causar mutações permanentes²⁵.

Assim, o presente estudo se soma à literatura que defende a segurança genômica da ozonioterapia, aspecto essencial para sua validação como prática complementar.

Nesta pesquisa, a amostra de pacientes com DM foi pequena (N=3), não foram observados efeitos adversos hematológicos ou genéticos, corroborando a segurança do método nessa população.

Foi demonstrado os benefícios da ozonioterapia no manejo do pé diabético, reduzindo infecções e amputações¹⁸. Dessa forma, ainda que preliminares, nossos resultados se alinham a evidências internacionais sobre o papel da ozonioterapia como adjuvante no manejo do DM.

Em um ensaio clínico randomizado, confirmaram que pacientes tratados com ozonioterapia apresentaram redução do tempo de internação hospitalar e melhora clínica mais rápida²². A tendência de estabilização da SpO₂ e a redução da PCR observadas no presente estudo vão ao encontro desses achados, reforçando o potencial da ozonioterapia como ferramenta de suporte no manejo das sequelas pós-COVID.

A principal limitação do estudo foi o tamanho amostral reduzido (N=17), o que limita a significância estatística. O que reforça a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos, com maior número de participantes, controle randomizado e follow-up prolongado.

No cenário pós-pandemia de COVID-19, terapias que promovam melhora clínica, redução da inflamação residual e suporte imunológico podem ter impacto significativo na reabilitação de pacientes. Além disso, considerando o alto custo das complicações do DM, a incorporação da ozonioterapia pode contribuir para a redução de hospitalizações e amputações, alinhando-se às metas da agenda 2030 (ODS 3)⁸.

CONCLUSÃO

Os resultados evidenciaram segurança clínica e benefícios como redução média de 25,7% da PCR, demonstrando seu efeito anti-inflamatório; Aumento médio de 3,68% nos leucócitos, indicando modulação imunológica; Estabilidade nos valores de plaquetas, hemoglobina e hemácias, reforçando a segurança hematológica; Ausência de aumento nos danos ao DNA ou na frequência de micronúcleos, sustentando a segurança genômica.

Esses achados corroboram a literatura científica nacional e internacional, que aponta a ozonioterapia como uma prática integrativa com potencial de impacto positivo em doenças inflamatórias, infecciosas e DCNT.

A incorporação da ozonioterapia ao rol de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) no Brasil representa um avanço importante no acesso a terapias inovadoras e de baixo custo. Considerando os desafios impostos pela pandemia de COVID-19 e pela elevada prevalência de DM, o uso da ozonioterapia pode contribuir para a redução de complicações a saúde, melhoria da qualidade de vida e diminuição de custos hospitalares.

Conclui-se que a ozonioterapia é uma prática segura, acessível e promissora, alinhada aos princípios da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e ao ODS 3 – Saúde e Bem-Estar. Sua incorporação progressiva no SUS pode ampliar as opções terapêuticas e contribuir para a integralidade do cuidado em saúde no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kunz A, Freire RS, Rohwedder JJR, Duran N, Mansilla H, Rodriguez J. Construção e otimização de um sistema para produção e aplicação de ozônio em escala de laboratório. *Quím Nova*. 1999;22(3):431–6.
2. Silva J, Shiosi A, Raineri Neto D. Aplicações terapêuticas do ozônio. *Rev Bras Med*. 2018;75(1):24–31.
3. Oliveira JTC. Revisão sistemática sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas [dissertação]. São Paulo: USP; 2007.
4. Loprete F, Francesco V, Valdenassi L. Outpatient evaluation of oxidative stress in subjects undergoing systemic oxygen-ozone therapy. *Ozone Therapy*. 2019;4(1):175–80.
5. Organização Mundial da Saúde (OMS). Carta de Ottawa para a promoção da saúde. Genebra: OMS; 1986.
6. Organização Mundial da Saúde (OMS). Carta de Jacarta sobre promoção da saúde no século XXI. Genebra: OMS; 1997.
7. Organização das Nações Unidas (ONU). Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável. Nova Iorque: ONU; 2015.

8. Fonti AC, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019/2020. São Paulo: Clannad; 2020.
9. Gross JL, et al. Diagnóstico e Avaliação do Controle Glicêmico no DM. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002;46(1):16–26.
10. Mansiroglu AK, Seumen H, Sincer I, Gunes Y. Avaliação da disfunção endotelial em COVID-19. Arq Bras Cardiol. 2022;119(2):319–25.
11. Zatti CA, Ferlito R, Branco LGS. Oxidative stress and endothelial dysfunction in COVID-19. Front Physiol. 2022;13:875–84.
12. Rowen RJ, Robins H. A plausible ozone therapy for viral infections. Med Gas Res. 2016;6(3):163–7.
13. Jafari-Oori M, et al. Efficacy of ozone adjuvant therapy in COVID-19 patients: meta-analysis. Front Med. 2022;9:1037749.
14. Martínez-Sánchez G, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. Eur J Pharmacol. 2005;523(1–3):151–61.
15. Wang Y, et al. Ozone therapy in diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. Int Wound J. 2017;14(6):1055–65.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades e Estados – Minas Gerais. Brasília: IBGE;
17. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União; 2013.

18. ISCO. Madrid Declaration on Ozone Therapy. International Scientific Committee of Ozone Therapy; 2020.
19. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res.* 1988;175(1):184–91.
20. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, et al. The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutat Res.* 2008;659(1–2):93–108.
21. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Mutagenesis.* 2009;24(3):267–72.
22. Scassellati C, Galoforo AC, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Immune- modulatory effects of ozone in humans: an overview. *J Immunol Res.* 2020;2020:1–7.
23. Franzini M, Valdenassi L, Chirumbolo S, Simonetti V, Ricevuti G. Oxygen–ozone immunocutaneous therapy in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106879.
24. Serra C, et al. Ozone therapy in patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Front Med.* 2023;10:1124589.
25. Bocci V. *Ozone: A New Medical Drug.* Dordrecht: Springer; 2011.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 702, de 21 de março de 2018. Diário Oficial da União; 2018.
27. Brasil. Lei nº 648, de 4 de agosto de Diário Oficial da União; 2023.
28. BORGES, Lucio Campos et al. PANORAMA ATUAL DA UTILIZAÇÃO DA OZONIOTERAPIA EM PERIODONTIA-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA. **Periódicos Brasil. Pesquisa Científica**, v. 5, n. 1, p. 1844-1854, 2026.
-

Este trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Fonte de financiamento 001.