



Centro Universitário de Brasília – CEUB
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde

LUCIANA QUIJANO RODRIGUES

**UTILIZAÇÃO DA OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO
DE HABRONEMOSE CUTÂNEA**

Brasília
Junho, 2022.

LUCIANA QUIJANO RODRIGUES

**UTILIZAÇÃO DA OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO
DE HABRONEMOSE CUTÂNEA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Faculdade de Ciências da Educação e
Saúde para obtenção do grau bacharel
em Medicina Veterinária.
Orientação: Prof. Me. Lucas Edel Donato.

Brasília
Junho, 2022.

LUCIANA QUIJANO RODRIGUES

**UTILIZAÇÃO DA OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO
DE HABRONEMOSE CUTÂNEA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Faculdade de Ciências da Educação e
Saúde para obtenção do grau bacharel em
Medicina Veterinária.

Orientação: Prof. Me. Lucas Edel Donato.

Brasília, 24 de junho de 2022.

Aprovação concedida por Banca Examinadora composta por:

Profe. Me. Lucas Edel Donato

Orientador

Prof. Me. Bruno Alvarenga dos Santos Orientador

M.V Fernanda Assis Fonseca

RESUMO

A Habronemose cutânea é uma dermatose parasitaria recorrente em centros equestres. A afecção ocorre devido a uma reação de hipersensibilidade às larvas dos nematódeos *Habronema muscae*, *H. microstoma* e *Draschia megastoma*, sendo transmitida pelo vetor e hospedeiro intermediário *Musca domestica* e *Muscina stabulans*. Os sinais clínicos da doença surgem com manifestação de lesões com presença de tecido de granulação exuberante, de rápido desenvolvimento e difícil cicatrização. Apesar dos tratamentos convencionais serem utilizados com maior frequência, o período de cicatrização é demorado, além de existir a possibilidade de resistência parasitaria e recidivas. Diante disso, cada vez mais tem-se optado por meios alternativos para o tratamento desta enfermidade, a exemplo da Ozonioterapia.

Nessa perspectiva, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura do tipo narrativa sobre a utilização da ozonioterapia como coadjuvante no tratamento de Habronemose cutânea. Foram descritos os principais mecanismos de ação, métodos de aplicação, benefícios e limitações da técnica.

Palavras- chave: Tratamento complementar e Terapia alternativa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ciclo biológico da Habronemose equina.	12
Figura 2. Habronemose	12
Figura 3. Habronemose cutânea em prepúcio.....	13
Figura 4. Corte histológico demonstrando infiltrado	14
Figura 5. Técnica Bagging.....	23
Figura 6. Método Cupping.	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT	Catalase
CRMV	Conselho Regional de Medicina Veterinária
GPx	Glutati3n Peroxidase
G6PD	Glicose-6-fosfato Deshidrogenase
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-8	Interleucina-8
IL-12	Interleucina-12
IL-15	Interleucina-15
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
LOP	Lipooligopeptídeos
M-03 AHT	Auto-hemoterapia maior
m-03 AHT	Auto-hemoterapia menor
NaCL	Cloreto de S3dio
O ₃	Oz3nio
ROS	Esp3cies Reativas de Oxig3nio
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Super3xido Dismutase
TGE	Tecido de granula33o exuberante
TGF-Beta	Fator transformador de Crescimento
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral
ug/mL	Micrograma por Mililitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	METODOLOGIA	9
3.	HABRONEMOSE CUTÂNEA	10
3.1	Ciclo biológico	11
3.2	Sinais Clínicos	12
3.3	Diagnóstico.....	13
3.4	Tratamento convencional.....	14
3.5	Controle	16
4	Tratamento alternativo com Ozônio	16
4.1	Contexto Histórico do Ozônio	16
4.2	Gás ozônio.....	17
4.3	Ozonioterapia aplicada na habronemose equina.....	18
4.4	Mecanismo de ação do ozônio	18
4.4.1	Efeito antimicrobiano.....	20
4.4.2	Restauração do metabolismo das hemácias	20
4.4.3	Efeito Antiinflamatório e analgésico	21
4.4.4	Modulação da Cicatrização	22
4.5	Principais vias de aplicação do ozônio	23
4.6	Limitações e contraindicações.....	26
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O equideocultura é um setor crescente na economia e de grande relevância para o agronegócio brasileiro. A atividade movimenta anualmente em torno de R\$ 16,15 bilhões e gera mais de 610 mil empregos diretos (MAPA,2016). Dados coletados em 2016 descrevem o Brasil como o país com o quarto maior rebanho equino do planeta (5,577 milhões de cabeças), atrás apenas de Estados Unidos, México e China (IBGE, 2016).

Os equinos participam no desenvolvimento de diversas áreas de grande importância para a economia local, regional e nacional. Estas espécies estão inseridas em atividades pecuárias e agrícolas, no setor militar, esportivo, lazer e equoterapia (Secretaria de Estado da Agricultura e do Abastecimento, 2017).

Dentre as patologias que interferem na sanidade da espécie, as endoparasitoses são um importante causa de morbidade e mortalidade (BOTELHO, 2012). As dermatopatias dos equinos podem acarretar alterações estéticas e morfofuncionais, além de gerar perdas econômicas com tratamentos prolongados.

A habronemose cutânea, também conhecida como “Ferida de Verão” ou “Esponja” é uma afecção recorrente em centros equestres. Trata-se de uma dermatose parasitária que ocorre devido a uma reação de hipersensibilidade às larvas dos nematódeos *Habronema muscae*, *H. microstoma* e *Draschia megastoma*, A patologia é transmitida pelo vetor e hospedeiro intermediário *Musca domestica* e *Muscina stabulans*, e os sinais clínicos surgem com a manifestação de lesões de tecido de granulação exuberante de rápido desenvolvimento e difícil cicatrização (SANTOS e ALESSI, 2016).

De acordo com Queiroz e Bernardo (2019) a alta taxa de incidência da afecção resulta em um controle ineficiente do parasito. Belli et al (2005) também descreve o controle ineficaz dos vetores e a resistência parasitária como indicativo para o elevado índice de ocorrência de casos de habronemose no Brasil.

Por sua vez, a espécie equina apresenta particularidades fisiológicas que ocasionam em uma maior dificuldade no processo de cicatrização de lesões, tornando o tratamento da habronemose cutânea ainda mais prolongado e desafiador para o médico veterinário (LIMA et al. 2018). Atualmente os medicamentos convencionais comumente empregados apresentam limitações no que concerne a evolução cura.

E a partir desta limitação destes medicamentos nos últimos anos tem-se estudado manejos terapêuticos complementares em casos clássicos da doença ou recidivas. Por essa razão, a ozonoterapia tem sido gradativamente pesquisada e aplicada como uma alternativa terapêutica complementar aos tratamentos convencionais de habronemose (QUEIROZ; BERNARDO, 2019).

O ozônio é um gás natural cuja molécula é composta por 3 átomos de oxigênio (O₃). Caracteriza-se por apresentar uma estrutura extremamente instável e de alto poder oxidativo (BOCCI, 2011). A ação terapêutica do ozônio acontece por meio do estresse oxidativo ocasionado pela interação do O₃ com os ácidos graxos poli-insaturados presentes nas membranas plasmática. Sua aplicação é diversa, podendo ser administrada por diferentes vias, excetuando-se as vias respiratória e endovenosa direta (MARQUES et al, 2017).

Na medicina veterinária, o Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV) já regulamentou a utilização a ozonioterapia no tratamento isolado ou coadjuvante de diversas enfermidades. O seu uso terapêutico tem demonstrado bons resultados no processo de cicatrização, reduzindo a inflamação e a extensão das lesões. Além disso, o ozônio aumenta a produção endógena de antioxidantes e o fornecimento de oxigênio em tecidos danificados, melhorando a resposta imunológica (SMITH et al, 2017). Moreti et al (2005) observaram também os seus efeitos anti-inflamatórios e ação analgésica.

De forma geral, utilização do ozônio medicinal consiste em uma modalidade terapêutica complementar aos métodos convencionais. Caracteriza-se por ser uma técnica minimamente invasiva, além de possuir baixo custo de investimento e manutenção (HADDAD, 2006). Contudo, ainda são poucos os estudos científicos referentes a utilização de ozonioterapia no tratamento de Habronemose equina (ORLANDIN et al, 2021). Nessa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura do tipo narrativa sobre a ozonioterapia como coadjuvante no tratamento de Habronemose cutânea.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo do tipo revisão de literatura narrativa sobre utilização da ozonioterapia como coadjuvante no tratamento de habronemose cutânea. Para fins

de busca foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo e Google acadêmico utilizando as palavras-chaves: "Ozone", "Ozonotherapy" e "Habronemosis".

3. HABRONEMOSE CUTÂNEA

A habronemose cutânea, também conhecida como "Ferida de Verão" ou "Esponja", é uma doença parasitária comumente observada em equídeos. (MONTEIRO, 2017). A patologia é de distribuição mundial e acomete equinos de todas as raças e idades, interferindo diretamente no bem-estar e no desempenho de animais atletas. O desenvolvimento da doença ocorre devido a uma reação de hipersensibilidade às larvas dos nematoides *Habronema muscae*, *H. microstoma* e *Draschia megastoma*, que parasitam a porção glandular do estômago de equinos e asininos (PEREIRA et al., 2014; El-Deeb et al., 2018; SALANT et al.2021). O parasito é transmitido pelo vetor e hospedeiro intermediário *Musca domestica* e *Muscina stabulans* ("mosca doméstica" e a "mosca do estábulo"), sendo estes os responsáveis pela deposição de larvas em tecidos previamente lesionados e em áreas úmidas e expostas (SANTOS e ALESSI, 2016).

A transmissão do habronema também pode acontecer por meio da ingestão acidental de moscas presentes nos alimentos e nos cochos. Existem quatro formas clínicas de habronemose: a forma gástrica, conjuntival, pulmonar e a cutânea, onde ocorre o ciclo errático do parasito, no qual o agente etiológico não finaliza o seu ciclo vital (CARDONA, 2017).

A habronemose cutânea é considerada uma enfermidade sazonal, tendo o seu início na primavera e atingindo o ápice no verão (MONTEIRO, 2017). Segundo o autor, a sazonalidade da doença está diretamente relacionada a atividade dos muscídeos, em detrimento do aumento da população de moscas durante períodos de temperaturas mais elevadas.

Estudos apontam que a Habronemose cutânea é considerada a dermatite parasitária de maior frequência e relevância em equinos, apresentando 7,38% de prevalência no semiárido brasileiro (PESSOA, 2014). De acordo com Queiroz e Bernardo (2019), a alta taxa de incidência da afecção pode ser resultado de um controle ineficiente do parasito. Belli et al.(2005), também descreve o controle ineficaz

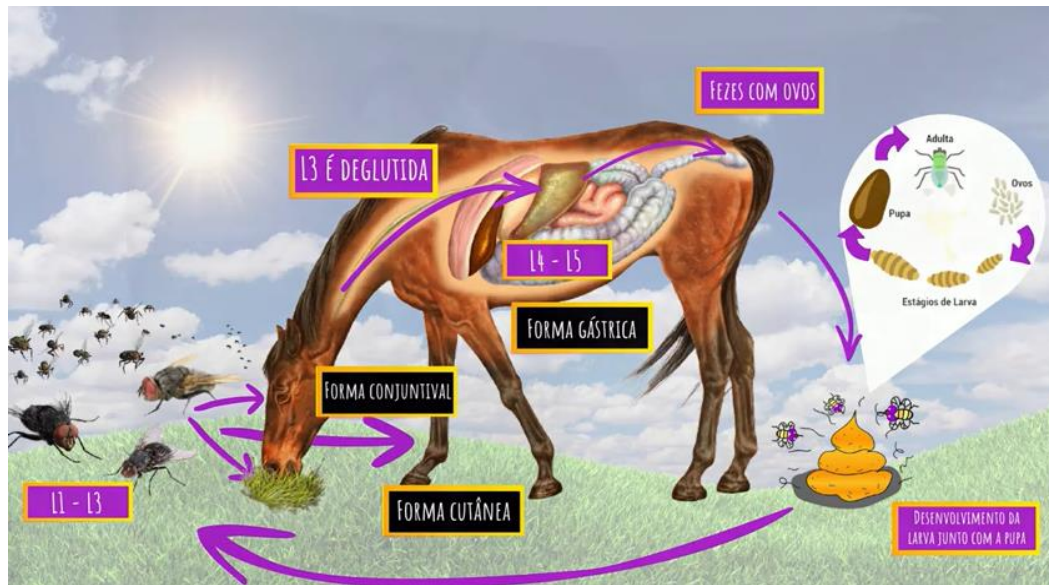
dos vetores e a resistência parasitária como indicativo para o elevado índice de ocorrência de casos de Habronemose no Brasil.

3.1 Ciclo biológico

O ciclo da habronemose tem início a partir do momento em que parasitos fêmeas adultas já instaladas no estômago dos equinos começam a liberar ovos embrionados nas fezes desses animais, eclodindo com a liberação da primeira fase larval (L1). A L1 é então ingerida pelas larvas coprófagas das moscas do gênero *Musca domestica* ou *Stomoxys calcitrans*. Quando a mosca atinge a maturidade, a larva do Habronema e Draschia encontra-se em sua fase infectante (L3). Ao pousar nos lábios ou orifícios nasais dos equídeos, a L3 migra do aparelho bucal do vetor para a mucosa dos animais. Com a ingestão da larva, a L3 no estômago do equino, irá se desenvolver até sua fase adulta (L5) finalizando ciclo no decorrer de cinco semanas.

Contudo, quando a mosca pousa e se alimenta de feridas expostas ou de secreções presente nas mucosas dos equídeos, pode ocorrer o ciclo errático da doença. Quando a L3 é depositada nessas áreas, observa-se o surgimento de uma ferida de difícil cicatrização, com tecido de granulação exuberante e de coloração avermelhada. As feridas tendem a não cicatrizar devido à presença das larvas que não finalizam o seu desenvolvimento, mantendo dessa forma o processo inflamatório ativo (SANTOS; ALESSI, 2016; SALANT et al., 2021).

Figura 1. Ciclo biológico da Habronemose equina.



Fonte: LOPES, 2021.

3.2 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos da doença surgem com a manifestação de lesões de aspecto circular, caracterizando-se por apresentar tecido de granulação exuberante de rápido desenvolvimento e difícil cicatrização. Os animais apresentam lesões nodulares únicas ou múltiplas, que podem atingir grandes diâmetros em poucos meses. Trata-se de uma dermatite ulcerativa, com presença de exsudato sero-sanguinolento e diversos focos de necrose. (SANTOS; ALESSI, 2016; El-Deeb et al., 2018; SALANT et al., 2021). Na habronemose cutânea ocular, as lesões contam com presença de lacrimejamento constante e conjuntivite persistente (OLIVEIRA, et al. 2017). O prurido intenso pode levar ao auto traumatismo, acarretando no agravamento das lesões. Estas feridas localizam-se com maior frequência em regiões susceptíveis a lesões traumáticas, ou em locais onde o animal possui maior dificuldade para remover as mocas, tais como: porções distais dos membros e canto medial dos olhos (Figura 2), linha média do abdômen, comissura labial, processo uretral do pênis e prepúcio (Figura 3). (SANTOS; ALESSI, 2016; El-Deeb et al., 2018; SALANT et al., 2021).

Figura 2. Habronemose cutânea em canto medial do olho.



Fonte: CARDOSO,2019.

Figura 3. Habronemose cutânea em prepúcio e glânde.

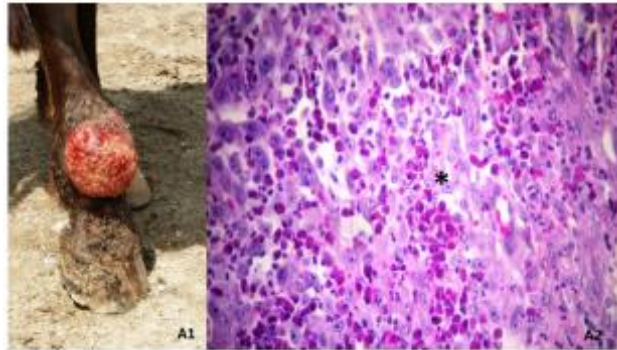


Fonte: CARDONA, 2017.

3.3 Diagnóstico

O diagnóstico da afecção pode ser realizado a partir do histórico do animal, achados clínicos, identificação da larva no raspado de pele e biópsia da lesão (CARDOSO, 2019). No exame histopatológico pode-se detectar tecido de granulação, eosinófilos, mastócitos, neutrófilos, presença de dermatite nodular difusa e focos de necrose, que podem ou não conter fragmentos das larvas (SANTOS e ALESSI, 2016) (Figura 4). De acordo com Silva et al (2017), recomenda-se realizar o diagnóstico diferencial já que existem outras afecções de pele em equinos podem ser confundidas com habronemose, como é o caso da ptiose.

Figura 4. Corte histológico demonstrando infiltrado Inflamatório.



Fonte: RAITER et al.,2018.

3.4 Tratamento convencional

O tratamento de habronemose cutânea tem como objetivo reduzir o quadro inflamatório instalado na lesão e diminuir a extensão da ferida (THOMASSIAN, 2005). Segundo Freitas (2013), a escolha terapêutica depende da localização, dimensão, número e extensão da lesão.

Anti-inflamatórios são utilizados para controlar a inflamação local e combater a reação de hipersensibilidade. São eles: prednisolona, dexametasona e triancinolona (Reed, Bayly, & Sellon, 2009).

O acetato de triancinolona (Retardoesteroide® -CEVA - Brasil), na dose de 0,02 ml/kg por via intramuscular pode ser utilizado para o controle da dor e inflamação local. Ademais, pode ser empregado flunexine meglumine na dose 1mg/kg IM (PALMA et al. 2019).

Somado a terapia sistêmica, recomenda-se quando necessário a indicação do tratamento tópico, que consiste na remoção mecânica de larvas remanescentes, grânulos e tecido desvitalizado. A limpeza das feridas com antissépticos, anti-inflamatórios, antibióticos e pomadas cicatrizantes com a troca diária de curativos são fatores fundamentais para a recuperação do animal (REED, 2000; THOMASSIAN, 2005; SMITH, 2006).

A higienização pode ser realizada com antimicrobiano à base de clorexidina (Furanil® - Vetnil – Brasil) associada com pomada para uso tópico à base triclorfone (Neguvon® – Bayer - Brasil) (QUEIROZ,2019).

Em detrimento da baixa eficácia dos medicamentos usualmente utilizados outras moléculas também podem ser utilizadas como, por exemplo, policresuleno com

ação adstringente e cicatrizante em lesões de tecido de granulação exuberante em equinos (VIENA, 2014). Ademais, o composto fitoterápico de barbatimão também age auxiliando no tratamento tópico de feridas proliferativas da espécie equina (MARTINS et al, 2003). Já o tratamento químico com sulfato de cobre pode ser utilizando na limpeza, desinfecção, e no debridamento químico sobre o tecido de granulação exuberante (TGE) em equinos (ANDRADE, 2020).

Outra opção terapêutica é a excisão cirúrgica, indicada nos quadros em que as feridas não cicatrizam ou quando os nódulos calcificados interferem no bem-estar e na estética do animal (THOMASSIAN, 2005; MURO et al., 2008). Também é relevante destacar que além da intervenção cirúrgica, a criocirurgia com nitrogênio líquido (-185°C) ou óxido nitroso (- 80°C), é uma opção encontrada na literatura para o tratamento de habronemose cutânea (SMITH, 1994; FREITAS, 2011)

Contudo, em determinados casos, a excisão cirurgia se mostra inviável devido presença de estruturas anatômicas que podem ser comprometidas na região da lesão. Para realizar o procedimento de forma segura, o animal deve ser submetido a anestesia local e sedação. Ademais, geralmente ocorrem hemorragias que devem ser contidas com bandagens compressivas e cauterização. Após a remoção do tecido granulomatoso, realiza-se a terapia de estímulos à cicatrização além dos cuidados pós-operatório com a administração de antibióticos, anti-inflamatórios e pomadas cicatrizantes (AREIA,2018). Todos estes fatores elevam o custo e o tempo do tratamento. Já em relação a criocirurgia, pode ocorrer despigmentação da pele e alopecia após o tratamento, interferindo na estética dos animais. (KNOTTENBELT et al., 2008; CESCÓN, 2012).

Considerando que a habronemose é uma afecção sazonal de prevalência no início da primavera com o aumento da população de muscideos, a administração de anti-helmíntico aos animais infectados pelo *Habronema spp* mostra-se de fundamental importância no controle e prevenção da doença. A terapia endectocida sistêmica pretende eliminar o verme adulto presente no estômago dos equinos, reduzir a eliminação de ovos nas fezes e a contaminação ambiental, diminuindo assim os possíveis riscos de reinfecção (STANFORD et al., 2011). Dentre os ativos mais utilizados descritos na literatura, está o grupo das Lactonas Macroclínicas: Ivermectina, Abamectina, Moxidectina e Doramectina (FORTES, 2004). A administração oral de Doramectina na dose de 0,2mg/kg promove um controle eficaz dos nematódeos gastrointestinais (MENDES,2017). Contudo, o tratamento de escolha

comumente utilizado é a ivermectina na dose de 0.2 mg/kg por via oral (THOMASSIAN, 2005)

3.5 Controle

O controle da doença é dificultoso devido à presença dos hospedeiros intermediários no ambiente (BELLI, 2005). Dessa forma, a prevenção da infecção deve ser direcionada no combate e eliminação dos focos de proliferação das moscas. Algumas ações podem auxiliar no controle, como: manter uma boa higienização das baias, fazer o uso de inseticidas e repelentes tópicos nos equinos, administração de anti-helmínticos aos animais infectados e proteção com bandagem em ferimentos pré-existentes e escoriações, bem como a utilização de máscaras e telas em baias. (SPINOSA, 2014; SALANT et al., 2021).

4 TRATAMENTO ALTERNATIVO COM OZÔNIO

4.1 Contexto Histórico do Ozônio

O ozônio é um gás natural cuja molécula é composta por 3 átomos de oxigênio (O_3). Caracteriza-se por apresentar uma estrutura extremamente dinâmica, instável e de odor perceptível. Foi descoberto em 1840 pelo químico e alemão Christian Friedrich Schobein em um de seus experimentos utilizando descargas elétricas em uma campânula de vidro contendo oxigênio (ABOZ, 2018).

O primeiro relato de aplicação do ozônio como agente medicinal foi descrito durante a Primeira Guerra Mundial (1914-1919), quando o médico Albert Wolff utilizou O_3 no tratamento de feridas infectadas, gangrena gasosa e queimaduras em soldados alemães. No entanto, foi o físico Joachim Hansler que desenvolveu em 1958 o primeiro gerador de ozônio confiável para uso terapêutico (SCHWARTS & SANCHEZ, 2012).

A ozônioterapia é reconhecida e utilizada em Cuba, diversos países da Europa e Ásia. No Brasil, o tratamento com o ozônio medicinal foi introduzido pelo médico Heinz Konrad na década de 70, e desde então, vem sendo estudado por médicos e pesquisadores em diferentes regiões do país (HADDAD, 2006).

Na medicina veterinária a sua utilização é relativamente recente (SILVA et, al 2018). Conforme a Resolução n.º 1364 de 03 de novembro de 2020 do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV) prevê, a regulamentação da ozonioterapia na medicina veterinária como tratamento de enfermidades, de forma individual ou complementar. Diante disso, os profissionais da área devem contar com respaldo técnico e com a utilização de equipamento adequados, devidamente registrados nos órgãos competentes. Por fim, a resolução prevê que o médico veterinário habilitado deverá determinar a dose e via de aplicação que indique segurança e eficácia para o tratamento da doença sempre quando houver a autorização do proprietário do animal.

4.2 Gás ozônio

O ozônio (O_3) é uma molécula gasosa naturalmente presente na atmosfera. O gás é extremamente instável e reativo, podendo ser identificado após temporais com elevadas quantidades de descargas elétricas. Na estratosfera, a camada de ozônio é responsável pela absorção de grande parte dos raios ultravioleta emitidos pelo sol (BOCCI, 2011).

O gás ozônio pode ser obtido através de moléculas de oxigênio sujeitas a radiações ultravioletas (UV) do sol, ou artificialmente por meio de geradores que transformam o oxigênio puro em O_3 a partir de descargas elétricas de alta voltagem (400 volts) e alta frequência. O ozônio é uma forma alotrópica do oxigênio, contém um átomo a mais que o oxigênio atmosférico, e tem uma meia vida curta, de apenas 40 minutos a 25 graus (BOCCI,2011). Após este tempo, decompõe-se em oxigênio, razão pela qual deve ser produzido somente no momento de sua utilização e para administração imediata (Associação Brasileira de Ozonoterapia – ABOZ, 2018).

O ozônio medicinal deve ser composto pela mistura oxigênio/ozônio em uma concentração de 5% de ozônio e 95% de oxigênio medicinal (BOCCI,2011). Os autores ainda ressaltam a importância em utilizar aparelhos geradores de alta confiabilidade para a obtenção de um ozônio seguro e atóxico. Por essa razão, os equipamentos devem ser fabricados com matérias capazes de resistir a oxidação, tais como: aço inoxidável, teflon ou titânio (SANCHEZ, 2008).

O ozônio possui diversas ações biológicas e propriedades terapêuticas (BOCCI,2011). De acordo com Shwartz (2012) a ozonioterapia pode ser indicada como

tratamento complementar, auxiliando nos métodos convencionais em patologias de origem inflamatória, infecciosa ou isquêmica.

4.3 Ozonioterapia aplicada na habronemose equina.

Apesar dos tratamentos convencionais serem utilizados com maior frequência, o período de cicatrização é demorado, podendo levar em média 2-8 meses de tratamento, além de existir a possibilidade de resistência parasitaria e recidivas.

Por sua vez, a espécie equina apresenta particularidades fisiológicas que ocasionam em uma maior dificuldade no processo de cicatrização de feridas, como por exemplo o baixo aporte sanguíneo e conseguinte diminuição da oxigenação tecidual de determinadas regiões anatômicas (LIMA et al, 2018). O manejo inadequado, estresse por confinamento e a maior facilidade de contato com sujidades também são fatores que podem interferir na cicatrização dessas lesões, tornando o tratamento da Habronemose cutânea prolongado e desafiador para o médico veterinário (PAGANELA, 2009).

Além disso, os equídeos apresentam cicatrização mais lenta quando comparado as demais espécies devido à tendência a formação de tecido de granulação exuberante, predispondo à cronicidade das lesões (PAGANELA et al., 2009; STEINER et al., 2019).

Nessa perspectiva, a ozonioterapia vem se destacando como uma alternativa terapêutica auxiliar aos tratamentos convencionais de Habronemose cutânea (COSTA, 2021); além de ser um método minimamente invasivo e economicamente viável (HADDAD, 2006).

4.4 Mecanismo de ação do ozônio

A ação terapêutica do ozônio acontece por meio da interação do O_3 com os componentes orgânicos presentes no plasma. O ozônio medicinal provoca estresse oxidativo transitório e moderado ao interagir com os ácidos graxos poli-insaturados das membranas plasmáticas, resultando na formação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio que irão estimular o sistema antioxidante endógeno (BOCCI, 2011).

A produção excessiva de radicais livres ou a redução das defesas antioxidantes caracteriza o chamado estresse oxidativo. Segundo Schwarts (2008) e Carranza (2021), a formação desses radicais ocorre naturalmente a partir de processos fisiológicos contínuos do metabolismo do organismo. Esses compostos atuam como mediadores em diversas reações metabólicas, entretanto, em excesso, podem gerar danos oxidativos prejudiciais à saúde do animal. O estresse oxidativo prolongado pode causar a oxidação de macromoléculas, rompimento do material genético, disfunção mitocondrial, aumento de cálcio intracelular e apoptose (PÉREZ, 2012).

Este desequilíbrio redox é manifestado em diferentes patologias, principalmente as do tipo infeccioso com supressão da imunidade e inflamação (CARRANZA, 2021). Em vista disso, o organismo desenvolveu diferentes mecanismos de defesa antioxidante para combater os processos oxidativos, são eles: Enzima superperóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), entre outros (CARRANZA, 2021).

Embora o ozônio seja considerado tóxico em altas concentrações, em dosagens adequadas o gás estimula os mecanismos antioxidantes endógenos do organismo de tal modo que ocorre o reequilíbrio do ambiente redox, que havia sido alterado pela patologia (SCHWARTZ et al., 2012).

Considerando que a janela terapêutica do ozônio está entre 10 a 80 µg/ml, percebe-se que em concentrações abaixo de 10 µg/ml o ozônio não apresenta nenhum benefício terapêutico, uma vez que é imediatamente neutralizado pelos antioxidantes plasmáticos (BOCCI, 2011). Já em concentrações terapêuticas, o O₃ pode produzir efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios, germicidas, analgésicos, entre outros. Em contrapartida, doses elevadas, podem causar estresse oxidativo patológico, enfatizando a importância em administrar as doses corretas e seguras, para desencadear respostas terapêuticas no organismo sem causar dano celular (SCHWARTZ et al., 2012; JARAMILLO et al., 2020).

Além de regular o sistema antioxidante, diversos efeitos biológicos podem ser provocados com a ozonioterapia, como: aumento da glicólise e ATP (SCHWARTZ, 2012); aumento do 2-3 difosfoglicerato e da disponibilidade de oxigênio, manutenção da pressão arterial (BOCCI, 2011). A ozonioterapia reduz a agregação plaquetária e estimula o sistema reticuloendotelial. O aumento no número de fibroblastos e estímulo do sistema imunológico também são algumas propriedades terapêuticas do ozônio medicinal (ABOZ, 2017).

4.4.1 Efeito antimicrobiano

Embora não haja informações na literatura sobre a ação direta do ozônio em parasitos, a sua utilização no tratamento de habronemose cutânea pode ser interessante a fim de evitar possíveis infecções secundárias.

O ozônio é um potente bactericida, viricida e fungicida, justificando a sua ampla utilização em feridas contaminadas e infectadas (ABOZ,2017). De uma forma geral, o mecanismo de ação do ozônio está diretamente relacionado ao seu alto potencial oxidativo. A terapia com O_3 induz estresse oxidativo moderado ao interagir na dupla ligação de carbono dos ácidos graxos poli-insaturados presentes nas membranas celulares (BOCCI, 2011). Como resultado dessa interação tem-se a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) e lipooligopeptídeos (LOP). As espécies reativas de oxigênio são produzidas em uma fase inicial e são rapidamente neutralizadas pelos antioxidantes plasmáticos, enquanto os LOPs são formados partir da peroxidação lipídica em uma fase tardia, sendo estes, responsáveis pelos efeitos terapêuticos do ozônio. Dessa forma, seu efeito antimicrobiano de amplo espectro resulta da sua ação oxidativa, com conseguinte destruição da integridade dos fosfolipídios e lipoproteínas das paredes celulares e das estruturas citoplasmáticas dos microrganismos. Os microrganismos susceptíveis ao gás ozônio incluem bactérias aeróbicas e anaeróbicas (COLIN, 2016). Na medicina veterinária, o O_3 vem se destacando devido a possibilidade de prevenir a resistência bacteriana e eliminação de biofilme (SCIORSCI et al, 2020).

4.4.2 Restauração do metabolismo das hemácias

Ao interagir com os ácidos graxos poli-insaturados das membranas plasmáticas, o O_3 origina uma série de peróxidos hidrófilos que irão estimular a formação de antioxidantes. Esses compostos desoxigenantes aumentam a concentração de 2,3-difosfoglicerato presente nos eritrócitos, que, por conseguinte, alteram a conformação e afinidade entre hemácia e oxigênio, atenuando a ligação oxigênio-hemoglobina (BOCCI, 2011). O resultado dessa reação é o aumento da liberação e disponibilidade do oxigênio no plasma, o que pode favorecer a regeneração tecidual das áreas lesionados pelo Habronema.

Somado a isso, o ozônio influencia no restabelecimento do potencial elétrico da membrana das hemácias, interferindo diretamente na bomba Na e K. Com isso, a terapia com ozônio evita a agregação de eritrócitos, promovendo a flexibilidade e a plasticidade das hemácias. Esse conceito explica a reparação das propriedades reológicas do sangue e conseqüentemente o transporte de oxigênio para todos os tecidos danificados (MENENDEZ et al., 2008; ABOZ, 2021).

4.4.3 Efeito Antinflamatório e analgésico

O processo inflamatório ocorre a partir de uma agressão exógena ou endógena no organismo. Tal reação é interpretada pelo sistema imunológico com a liberação de uma série de mediadores da inflamação, sejam eles derivados do ácido araquidônico (prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos), aminoácidos modificados (histamina e serotonina) e citocinas proinflamatórias, que tem como função neutralizar a agressão (COLIN,2016).

Conforme descrito anteriormente, no ciclo errático da doença, as larvas L3 são depositadas em feridas abertas originando habronemose cutânea .Supõe-se que a reação de hipersensibilidade do tipo IV é desencadeada pela presença de larvas mortas no local da lesão, causando inflamação persistente e dificuldade na cicatrização dessas feridas (FREITAS, 2011).Nesse contexto, o efeito anti-inflamatório do ozônio se baseia em sua capacidade de oxidação da dupla cadeia de carbono do ácido araquidônico e das prostaglandinas, compostos responsáveis pela manutenção e desenvolvimento do processo inflamatório. O mecanismo de ação acontece pela diminuição dos mediadores da inflamação. Dessa forma, ozônio medicinal induz a inibição da prostaglandina E2, fosfolipase A2 e diversas citocinas proinflamatórias (IL-1,IL-2,IL-8,IL-12,IL-15 e TNF-a). Além disso, ele aumenta a liberação de citocinas imunossupressoras (IL-10, TNF B1) justificando o efeito analgésico e antiinflamatório do composto (ABOZ, 2018).

A analgesia ocasionada pela ozonoterapia ainda pode ser explicada pela sua capacidade de incrementar a elasticidade dos eritrócitos, melhorando significativamente a microcirculação. O incremento na microcirculação local reduz a estase venosa na zona inflamada, ocasionando o efeito analgésico. Ademais, o efeito analgésico é manifestado ao neutralizar os mediadores neuroquímicos da dor que

participam na transmissão nociceptiva do SNC, dentre eles estão: quinina, histamina e a bradicina (BERNAL, 2014).

Por fim, ao produzir a analgesia, o prurido causado pela reação de hipersensibilidade irá diminuir evitando assim o auto traumatismo e a piora do quadro do habronema.

4.4.4 Modulação da Cicatrização

O processo de cicatrização cutânea da espécie equina é prolongado. Feridas localizadas nas extremidades distais são, em geral, difíceis de tratar devido à falta de tecido de revestimento, movimentação articular, circulação reduzida e maior predisposição à traumas e infecções (PAGANELA et al., 2009). Além disso, as dificuldades são decorrentes da formação excessiva de tecido de granulação em feridas cutâneas. Estes fatores acarretam um tempo maior para a recuperação clínica e oclusão da ferida causada pelo *habronema* spp (PAGANELA et al., 2009; STEINER et al., 2019).

O Processo cicatricial é um fenômeno complexo que ocorre por meio de três estágios específicos: inflamação, proliferação e remodelamento ou maturação.

Durante o processo inflamatório, ocorre primeiramente a migração de neutrófilos e macrófagos logo após a injúria. Na fase de proliferação tem-se a epitelização, formação de tecido de granulação, angiogênese e deposição de colágeno. Por último, ocorre a maturação, onde colágeno tipo III é substituído pelo colágeno maduro tipo I, momento em que ocorre a contração e remodelação da ferida, encerrando o ciclo cicatricial. (STASHAKE e THERORET, 2008; SILVA, 2020).

Nesse contexto, o ozônio age estimulando a liberação do Fator Transformador do Crescimento (TGF-Beta). Com o aumento de sua concentração, a quimiotaxia das células reparadoras é realizada de uma forma mais rápida e em concentração maior. O ozônio também estimula a proliferação dos fibroblastos, interferindo na diferenciação destes em miofibroblastos, células com alta capacidade contrátil e responsáveis pela oclusão de feridas (ABOZ, 2018).

Somado a isso, ocorre a degradação do colágeno tipo III imaturo e estímulo da síntese do colágeno maduro tipo I. Assim, pode-se inferir que ozônio permite recuperação no processo de cicatrização de lesões difíceis de tratar com fármacos convencionais (COLIN, 2016).

4.5 Principais vias de aplicação do ozônio

O ozônio possui grande flexibilidade quanto à forma de aplicação, podendo variar de acordo com a indicação e o quadro clínico do paciente. A mistura oxigênio-ozônio é administrada sob as formas de: infiltração intra-articular, perilesional (subcutânea e intramuscular), intravaginal, endovenosa, tratamento tópico (*Bagging*, *Cupping*, *Ozone Blanket*, Óleos ozonizados e Água ozonizada) auto-hemoterapia maior, auto-hemoterapia intermediária, auto-hemoterapia menor e insuflação retal (SILVA et al ,2018). Segundo o CFMV as diversas formas de aplicação do ozônio podem ser empregadas isoladamente ou em conjunto.

Aplicações tópicas podem ser eficazes no tratamento de feridas causadas pelo parasita, já que aceleram o processo de cicatrização e combatem possíveis infecções. Assim, o ozônio pode ser utilizado na forma de água ozonizada, óleo ozonizado, ou gás diretamente aplicado sobre a ferida (FREITAS, 2011).

Em lesões localizadas nos membros dos equídeos, utiliza-se preferencialmente a técnica de *Bagging*, que consiste na utilização de uma bolsa ou touca ozônio-resistente revestida no membro do animal em um sistema fechado para restringir a área de atuação do gás (Figura 5). O emprego dessa técnica visa reduzir o processo inflamatório, restaurar o tecido lesionado e promover a cicatrização (BOCCI,2011). De acordo com Oliveira (2007) a técnica bagging mostra-se eficaz para o tratamento de feridas abertas, escaras e úlceras.

A sessão pode durar entre 20 a 30 minutos, em concentrações que podem variar de 60-40-30-20 gamas (γ). Por sua vez, concentrações acima de 60 γ devem ser instituídas somente em infecções purulentas (AEPROMO,2010).

Figura 5. Técnica Bagging



Fonte: PRO HORSE CLINIC, 2020.

Dentre os demais métodos tópicos descritos na literatura para o tratamento de Habronemose cutânea, estão:

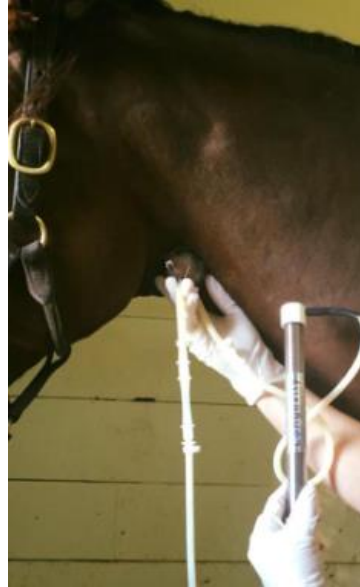
Cupping: Consiste na utilização de um recipiente/ventosa resistente ao ozônio pelo qual deve ser posicionado no local exato da lesão (Figura 6). De acordo com Bocci (2011), o método tem se mostrado eficiente no tratamento de infecções cutâneas e feridas crônicas. A técnica pode ser utilizada em lesões localizadas na região ocular, prepúcio, ou em áreas onde não é possível fazer o uso do Bagging. O tempo de aplicação desta técnica é de 5-10 minutos em doses de 30-50 ug/mL (PIERRE, 2020).

Óleo ozonizado: O óleo ozonizado é utilizado para tratar diversas afecções cutâneas. Nesse método o ozônio é borbulhado em óleo gergelim ou girassol até formar uma consistência de gel (BHATT, 2016). Segundo Cruz (2016) os ozonídeos presentes no óleo liberam oxigênio ativo de forma gradual, conferindo-lhe um efeito prolongado. O Óleozone (Óleo de girassol ozonizado) é um produto registrado a nível nacional, amplamente utilizado e com alto potencial cicatrizante e germicida. Ressalta-se que o ozônio em veículo oleoso pode ser mantido estável por até 2 anos apenas sob refrigeração (UGAZIO et al. 2020).

Ozony Blanket: O cobertor ozonizado de silicone é posicionado ao redor do animal para ozonizar o corpo inteiro do animal, podendo ser utilizado no tratamento de afecções locais e sistêmicas. (BHATT, 2016).

Água ozonizada: A água é um excelente veículo para carrear ozônio. O método é utilizado para fazer uma limpeza previa diretamente sobre a área da lesão. Considerando que a vida média do ozônio em água é de apenas 30 minutos, deve-se realizar o preparo com água bidestilada somente no momento de sua aplicação (BIALOSZEWSKI et al., 2010).

Figura 6. Método Cupping.



Fonte: HORSE CARE, 2019.

Com relação a terapia sistêmica, a auto-hemoterapia e a insuflação retal são alternativas amplamente utilizadas na espécie equina e podem ser indicadas no tratamento de doenças infecciosas em geral (PIERRE, 2020).

Auto-hemoterapia maior (M-O3 AHT): Consiste na coleta de sangue do paciente seguido de homogeneização, tratamento com a mistura oxigênio-ozônio e reintrodução do sangue ozonizado no animal por via intravenosa (IV). O ozônio pode ser administrado em concentrações de 40 a 60 ug/ml de acordo com o quadro clínico do paciente. A limitação desta técnica é o custo operacional, já que são necessárias bolsas de transfusão de sangue (PIERRE, 2020).

Auto-hemoterapia menor (m-O3 AHT): Consiste na coleta de sangue do paciente seguido de homogeneização com o ozônio medicinal e posterior aplicação pela via intramuscular (IM) (BOCCI, 2011).

Auto-hemoterapia intermediária: Consiste na aplicação do ozônio-sangue por via IV, porém, utiliza-se apenas uma seringa sem haver necessidade de homogeneizar a mistura em uma bolsa de transfusão. Com uma seringa previamente preenchida com O₃, coleta-se o sangue do paciente que será misturado lentamente com o gás e posteriormente reintroduzido por via intravenosa (PIERRE, 2020).

Insuflação retal: A vía retal apresenta um poder sistêmico entre 95% e 98%, com produção de efeito mais acelerado e imediato em todo o corpo. Segundo Bocci (2011) a mistura ozônio-oxigênio é diretamente absorvida pela mucosa intestinal

desses animais sem promover desconforto ao paciente. Deve-se introduzir uma mangueira preferencialmente após esvaziar o reto do animal para que o ozônio não reaja com a matéria orgânica. A insuflação retal apresenta efeito anti-inflamatório, melhorando a oxigenação e a cicatrização de feridas. Na área clínica de equinos pode ser utilizado em casos de: distúrbios metabólicos, pós-operatórios, melhora de performance em cavalos, dermatites e no tratamento de doenças infecciosas, como é o caso da Habronemose equina (PIERRE, 2020).

Intravenoso: Consiste na administração do ozônio em solução cristalóide. Deve-se utilizar preferencialmente o Ringer Lactato ozonizado em 100ml de ozônio medicinal em concentrações de 40 a 60ug/ml. A soro deve ser reintroduzida por via intravenosa logo após o preparo (PIERRE,2020).

Por fim, a concentração de ozônio medicinal utilizada para o tratamento de Habronemose cutânea irá depender do estadiamento e da evolução da lesão. Uma vez que as feridas causadas pelo Habronema apresentarem redução do processo inflamatório com a formação de tecido de granulação, deverá ser reduzida a concentração de O₃ e espaçar as sessões de ozonioterapia, visto que, em concentrações altas o O₃ pode aumentar o processo de granulação (BOCCI, 2011).

Segundo recomendações do Médico Veterinário Jean Joaquim, deve-se utilizar concentrações entre 30-50(γ) durante o processo inflamatório, reduzindo para 20-30(γ) na fase de granulação e por último, 15-20 (γ) durante a epitelização. Ainda segundo Rodriguez (2017) doses baixas de O₃ produzem efeito imunomodulador. Já em dose média o gás ativa as respostas imunológicas além de estimular o sistema enzimático de defesa antioxidante em doenças crônicas e degenerativas. Em contrapartida, doses altas devem ser empregadas somente em casos de feridas infectadas.

4.6 Limitações e contraindicações

A toxicidade do gás ozônio está diretamente relacionada com a dose empregada. Esse fator irá diferenciá-lo entre agente terapêutico e substância tóxica. (BOCCI,2011). Segundo o autor, fluidos biológicos com maior capacidade antioxidante dificilmente podem sofrer danos oxidativos. Nesse contexto, ozônio é extremamente tóxico para o tecido pulmonar, visto que o trato respiratório não contém com antioxidante suficientes para neutralizar o O₃. Por esse motivo, a administração

de ozônio por via inalatória é estritamente contraindicada (BOCCI, 2005; SCHWARTZ & SÁNCHEZ, 2012; ABOZ,2018). Dentre os sintomas de intoxicação descritos na literatura por Di Paolo (2004) estão: irritação do epitélio traqueal e bronquial, alteração na densidade do tecido pulmonar e edema pulmonar.

O ozônio ainda é contraindicado em pacientes com deficiência absoluta da enzima Glicose-6- Fosfato-Desidrogenase (G6PD), conhecida como Favismo, em função do risco de hemólise (ABOZ,2018); gestação (BOCCI,2011); anemia severa, hipertireodismo, hemorragia ativa, e instabilidade cardiovascular grave (VIEBAHN-HAENSLERR,2002). A utilização do ozônio ainda é contraindicada quando associado solução salina (NaCl 0,9%), uma vez que a formação do ácido hipocloroso pode provocar inflamação e vasculite (PIERRE, 2020).

Como já foi descrito anteriormente, o O₃ pode aumentar o processo de granulação (BOCCI, 2005), caso a terapia seja feita de forma excessiva. Ademais, por ser uma molécula altamente oxidante, é preciso ter cautela ao utilizar a terapia em pacientes senis que apresentem doenças crônicas e degenerativas com estresse oxidativo já instalado.

Outra limitação do uso, pode ocorrer devido ao odor extremamente forte proveniente do gás (BOCCI,2011). Por essa razão, proprietários e tratadores podem optar por não dar continuidade ao tratamento, principalmente quando for indicado a aplicação periódica do óleo ozonizado em feridas cutâneas.

Por fim, na medicina veterinária ainda não há muitos trabalhos científicos sobre a utilização de ozonioterapia no tratamento de habronemose cutânea (COSTA,2021). A maioria das pesquisas não apresentam um grupo controle fidedigno ou amostra representativa, sendo necessário novas pesquisas que sanem duvidas sobre a técnica (ORLANDIN et al,2021).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento de casos de habronemose cutânea em centros equestres, aliado a dificuldade de cicatrização da espécie equina demandam novas técnicas para o tratamento da doença, que permita uma maior rapidez no processo cicatricial e recuperação do animal. Nessa perspectiva, a ozonioterapia vem demonstrando resultados interessantes no tratamento da afecção, além de ser um método minimamente invasivo, de baixo custo de investimento e manutenção.

Entretanto, ressalta-se que os benefícios da terapia podem ser obtidos somente quando utilizado dentro da janela terapêutica. Doses superiores podem ser contraproducentes e doses mais baixas ineficazes. Por sua vez, é de extrema importância que o Médico veterinário capacitado utilize equipamentos de boa procedência e doses adequadas e seguras, levando em consideração as limitações da técnica e o quadro clínico do paciente.

Considerando que existem poucas bases de informação a respeito da ozonioterapia aplicada em casos de habronemose cutânea, faz-se necessário o desenvolvimento de novas pesquisas para sanar dúvidas e solucionar divergências ainda existentes a respeito da técnica.

REFERÊNCIAS

ANDRADE et al; Utilização de sulfato de cobre para debridamento do tecido de granulação exuberante em ferida traumática de. **Ciência Animal**, v.30, p.126-133, 2020.

Associação Brasileira de Ozonioterapia. Disponível em: <http://www.abos.com.br>. Acesso: 23 de maio de 2022.

ASSOCIAÇÃO ESPANHOLA DE PROFISSIONAIS MÉDICOS DE OZONOTERAPIA. AEPROMO. **Declaração de Madrid sobre ozonioterapia**. Primeira reunião internacional de escolas de ozonioterapia realizada na academia nacional de medicina em Madrid. Em 3 – 4 de junho de 2010, p. 4-9.

BELLI, B. B.; SILVA, L. C. L. C.; FERNANDES, W. R. Aspectos endoscópicos da habronemose gástrica equina. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**. v. 8. n.1. 2005.

BERNAL, R.M. Evaluación del efecto de la ozonioterapia en perros con problemas de dermatitis bacteriana en la ciudad Cuenca Provincia del Azuay. **Tesis de licenciatura, Universidad Politécnica Salesiana**, Cuenca, Ecuador, 2014.

BHATT, J et al.; **Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciencs**: an overview of ozone therapy in equine – na emerging healthcare solution. India, Izatnagar, 22 dec. 2016. Jebas, p. s207 – s208.

BIALOSZEWSKI, D. et al. Antimicrobial activity of ozonated water. **Med Sci Monit**, Warsaw, v.16, p.71-75, Setembro, 2010.

BOCCI, V. **Ozone. A New Medical Drug. 2 ed.** Siena: Springer. p. 132. 2011.

BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V; Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. **Medical Gas Research**, v.1, p. 6-15, 2011.

BOTELHO, G. G.; CASSIANO, A. L. V.; BOTELHO, C. F. M.; et al. Análise hematológica, bioquímico–sérica e coproparasitológica de equinos criados em Seropédica, RJ. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 34, p. 69-72, 2012.

CARDONA, J; et al. Habronemosis cutânea equina en caballos criollo colombiano (equus ferus caballus) del departamento de córdoba, Colombia. **Revista Científica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Zulia**, 2017.

CARDOSO, L,V. Habronemose cutânea em equino. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia)- Universidade de Rio Verde, 2019.

CESCON, G. T. **Quimioterapia no tratamento de neoplasias cutâneas em equinos**. 2012. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia) - Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

COLÍN G.A.N. **Manual de uso de la ozonoterapia en Perros**. Tesina de licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma del Estado de México. México, 2016.

COSTA,O,G,et al. Utilização de ozonioterapia na habronemose equina. **Referências, métodos e tecnologias atuais na medicina veterinária 3**, 2021.

DURO, LIA S. et al. Parasitismo gastrointestinal em animais da quinta pedagógica dos olivais. **Especial referência aos mamíferos ungulados**. Lisboa. Pág 41-42. 2010.

EL-DEEB, W et al.;Acute phase proteins, interleukin-6, tumor necrosis factor, nitric oxide and oxidative stress markers in horses with cutaneous habronemosis under field condition. **Vet Parasitol**, 15,p 20-25. 2018.

FORTES, E. **Parasitologia veterinária**. 4 ed. São Paulo: Ícone, p. 342-348. 2004.

FREITAS, A. I. A. Eficiência da Ozonioterapia como protocolo de tratamento alternativo das diversas enfermidades na Medicina Veterinária (Revisão de literatura). Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia, Londrina, v. 5, n. 30, ed. 177, art. 1194. 2011.

HADDAD, M. A et al.; Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia. **Arquivos Brasileiros Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, p.539- 546, 2009.

JARAMILLO,F.M et al.;Efeitos do ozônio medicinal transretal em cavalos. **Veterinary Medicine**, Arq. Bras. Med. Vet. Zootec, 2020.

LIMA, A. M. S et al.; Ozonioterapia em ferida associada à periostite infecciosa em um equino. Anais da Semana de Medicina Veterinária da UFAL – SEMVET. v. 1. n. 1. 2018.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO(**MAPA**), Revisão do Estudo do Complexo do Agronegócio Cavalos, 2016.

MARTINS, P.S. Comparação entre fitoterápicos de uso tópico na cicatrização de pele em eqüinos. Arch. **Vet. Sci.**, p.1-7, 2003.

MENDES, P. A. Eficácia da doramectina administrada por via oral e intramuscular em equinos. Trabalho de conclusão de curso. Graduação em medicina veterinária – universidade federal de uberlândia. uberlândia. 23 f. 2017.

MONTEIRO, S. G; **Parasitologia na medicina veterinária** / Silvia Gonzalez Monteiro. 2. Ed, Rio de Janeiro: Roca, 2017.

MURO,L. Habronemose cutânea . **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, 2008.

NETO, A. M et al.; Atualização no tratamento de habronemose cutânea. Revisão de literatura. Ourinhos, 2014.

OLIVEIRA, S. N et al.; A utilização da ozonioterapia na medicina veterinária no processo de cicatrização de ferida aberta. **Revista Saúde**, v.13, n.2, ESP, 2019.

ORLANDIN, J.R et al.; Ozone and its derivatives in veterinary medicine: A careful appraisal. **Veterinary and Animal Science**, Volume 13, 2021.

PAGANELA, J.C et al.; Abordagem clínica de feridas cutâneas em equinos. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.104, p.13-18, 2009.

PEREZ, N.I.M; FERNANDEZ, J.L.C; CEPERO, S.M. Ozonoterapia en el síndrome de malabsorción intestinal secundario a parasitismo por Giardia lamblia: Estudio preliminar. **Rev. Cubana Invest. Biomed.**, v.22, p.145-149, 2003.

PESSOA, A. F. A et al.; Doenças de pele em equídeos no semiárido brasileiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, vol.34, n.8, 2014.

PIERRE, B. Ozonioterapia em Equinos (2020). Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=oclJgIC7wU8>. Acesso em: 17 de maio de 2022.

QUEIROZ, M. S.; BERNARDO, J. O; Uso de óleo ozonizado como tratamento integrativo nas lesões de habronemose cutânea em equino. Relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT**. Sociedade Cultural e Educacional de Itapeva. Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva – FAIT. Itapeva, 2019.

REED, S.M. **Medicina Interna Equina**. São Paulo-Editora Guanabara Koogan, 2000.

RODRÍGUEZ, Z. **Ozonioterapia em medicina veterinária**. São Paulo: Multimidia, 2017.

SALANT, H., ROJAS, A., YARDENY, D., BRENNER, O. SCHAVARTZ, G., BANETH, G., DVIR, E. Cutaneous habronemosis in horses: First molecular characterization of Habronema muscae in Israel, 2021.

SANTOS, R. L. e ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária**. 2ª Edição, Editora Roca, Pág. 168-169, 459. 2016.

SCHWARTZ, A.; SÁNCHEZ, G. Ozone Therapy and its scientific foundations. **Rev. Española Ozonoter.**, v.2, p.199-232, 2012.

SCIORSI, R.L. Ozone therapy in veterinary medicine: A review. *Research in Veterinary Science*, 130: 240-246, 2020.

SILVA, T. C.; SHIOSI, R. K.; RAINERI N. R; Ozonioterapia: um tratamento clínico em ascensão na medicina veterinária – revisão de literatura, **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Periódico Semestral. ISSN 1679-7353. Ano XV. n.31, jul, 2018.

SMITH, B. P. **Tratado de Medicina Interna de Grandes Animais**. 3. ed. São Paulo Editora Manole LTDA, 2006.

SPINOSA, H. S. GÓRNIAK, S. L. BERNARDI, M. M. Farmacologia aplicada a medicina veterinária. **Farmacologia oftalmológica**. 5. ed.; Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, n. 58, p. 705- 710, 2014.

STEINER, D.; BOSCARATO, A.G.; ORLANDINI, C.F.; JARDIM, G.F.; ALBERTON, L.R. Considerações sobre o processo de cicatrização em feridas dermais em equinos. **Enciclopédia Biosfera**, v.16, p.524-538, 2019.

THOMASSIAN, A. **Enfermidades dos Cavalos**. 4. ed. São Paulo- Valera Editora e Livraria, 2005.

TRAVERSA, D.et al. Molecular diagnosis of equid summer sores. **Vet. Parasitol.** v.150, p. 116–121, 2007.

UGAZIO, E .et al. Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. **Molecules**, 2020.

VIANA, L. F. S. et al. Tratamentos complementares para ferida com tecido de granulação exuberante em um equino - Relato de caso. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. v. 36, p. 417-420, 2014.

VIEBAHN-HAENSLER, R. Fundamental Aspects and Prerequisites for the use of ozone/oxygen mixtures in medicine. In: **The use of ozone in medicine (4th edition)**. (USA: Wileyblackwell, p. 13-51, 2002.