

Veterinaria

Efecto terapéutico de la Ozonoterapia en la cicatrización de heridas en perros: Reporte de casos.

Therapeutic effect of Ozone Therapy in wound healing in dogs: Cases report

Dra. Beatriz Kosachenco

Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasil

Dra. Camila Calliari

Médico Veterinário Autônomo, RS, Brasil a

Dra. Bárbara Appel

Médico Veterinário Autônomo, RS, Brasil

Dr. Fernando Mentz

Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasi.

Dr. Eduardo Malschitzky

Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasi.

Palabras clave

*ozonoterapia,
ozono,
herida,
cicatrización,
perro,
aceite ozonizado*

Resumen

. Las heridas de la piel, del tejido subcutáneo y de los músculos subyacentes son las lesiones más comunes de la rutina clínica en Medicina Veterinaria y son generalmente resultados de politraumatismos decurrentes de accidentes automovilísticos o de ataques de otros animales. Estas heridas requieren rápido tratamiento con objetivo de descontaminación y cicatrización. Se describe cuatro casos de heridas en perros tratadas tópicamente (bolsas de ozono, inyecciones intralesionales y aceite ozonizado) y sistémicamente (auto hemo menor y terapia rectal) con ozonoterapia como terapia complementaria al tratamiento tradicional. Las heridas evolucionaron de manera rápida, con descontaminación entre 2-7 días, reducción de 40 % - 50 % del área entre 15-30 días y cicatrización total entre 48-60 días. Los resultados de este trabajo sugieren que la ozonoterapia como terapia adyuvante en el manejo de heridas es segura, eficaz y permite una rápida recuperación de los pacientes...

Keywords

ozonotherapy,
ozone,
wound,
healing,
dog,
ozonized oil.

Abstract

Skin, subcutaneous tissue and underlying muscles wounds are the most common injuries of the clinical routine in veterinary medicine and are usually the results of polytrauma decurrent of car accidents or by attacks by other animals. These wounds require rapid treatment with the aim of decontamination and healing. We have described four cases of wounds in dogs treated topically (bagging, intralesional applications and ozonized oil) and systemically (minor autohemo therapy and intrarectal therapy) with ozone therapy as complementary to the traditional treatment. The wounds had rapid evolution, with decontamination in 2-7 days, an reduction of 40-50% in area between 15-30 days and total healing between 48-60 days. The results of this work propose that the ozone therapy used as adjuvant therapy in the management of wounds is a secure, effective therapy and supports a prompt recovery of the patients.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Kosachenco, Beatriz et al.. (2018). Efecto terapéutico de la Ozonoterapia en la cicatrización de heridas en perros: Reporte de casos. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol. 8, nº 1, pp 197-210

Autor para correspondencia.: Prof. Dra. Beatriz Kosachenco Médico Veterinário, Professor, Hospital Veterinário, Curso de Medicina Veterinária, Universidade Luterana do Brasil. Canoas, RS, Brasil;

Introducción

Herida es una solución de continuidad de la piel, generalmente producida por una acción traumática de origen externa (Melo et al., 2009). Heridas de la piel, del tejido subcutáneo e de los músculos subyacentes son las lesiones más comunes de la rutina clínica en Medicina Veterinaria (Pavletic, 2010). La mayoría de los pacientes son politraumatizados por accidentes automovilísticos o por mordidas de otros animales (Silva, 2000), así como pueden presentar laceraciones por objetos contundentes y cortantes, o quemaduras (Pavletic, 2010). En general son heridas ya contaminadas o infectadas cuando el paciente llega para tratamiento en el hospital o a la clínica veterinaria lo que no permite el empleo de técnicas de reconstrucción debido al tipo de lesión y por la ubicación (Silva, 2000). Los perros generalmente presentan heridas punzantes, penetrantes, por contusión, o por desgarramiento. Pueden ser clasificadas de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el daño y por el grado de contaminación. Heridas contaminadas son aquellas entre 6-12 horas de ocurrido el evento, con presencia de exudado y debris, mientras que las heridas infectadas son aquellas con más de 12 horas de duración, infección, presencia de exudado, tejidos desvitalizados, cuerpos extraños y pus (Dernell, 2006). Tratamiento de forma abierta por limpieza, desbridamiento y oclusión con vendajes con cambio diario es la recomendación en estos casos (Arias y Pereira, 2002).

La cicatrización de las heridas ocurre por procesos fisiológicos los cuales restauran la continuidad del tejido después del daño. Estos son una combinación de eventos físicos, químicos y celulares que recuperan en el tejido dañado o lo sustituyen por colágeno. Los eventos de la cicatrización empiezan inmediatamente después de la lesión, es un proceso dinámico donde ocurren las cuatro fases: inflamación, desbridamiento, reparación y maduración. Estos procesos sufren influencia de factores propios del individuo, características de la herida y factores externos (MacPhail, 2013). Enfermedades concomitantes, inmunosupresión, edad, tipo, cantidad y virulencia de los microorganismos presentes influyen en evolución da lesión (Arias y Pereira, 2002).

Entre las acciones del ozono, una bien conocida es la germicida de amplio espectro, lo que justifica su empleo en el tratamiento de heridas contaminadas e infectadas (Schwartz, 2017). La ozonoterapia sistémica incrementa la elasticidad de los eritrocitos, mejora la capacidad de penetración en la microcirculación, amplía la liberación del oxígeno a los tejidos, activa los neutrófilos, y libera de factores de crecimiento por activación de las plaquetas (López y Goyoaga, 2013), estimulando la granulación y epitelización (Barreira, 2014). Además, la terapia con ozono incrementa el efecto analgésico obtenido por efecto oxidativo directo de las biomoléculas y por acción a largo plazo de los efectos antioxidantes (Re et al., 2011).

De acuerdo con Menéndez et al. (2008), las formas de aplicación pueden ser combinadas, cómo aplicación local con sistémica sin peligro de resistencia de los microorganismos, ni de toxicidad o efectos adversos y con la ventaja de disminuir el tiempo del tratamiento. En un estudio de estos autores, la aplicación de la ozonoterapia sistémica y local en pacientes humanos con úlceras de miembros inferiores por enfermedad vascular periférica lograron una mejoría clínica de las lesiones en un período de tiempo menor que el alcanzado con el tratamiento convencional. Por lo tanto, hubo ahorro económico debido al menor tiempo de estadía hospitalaria. Según Martínez-Sánchez et al. (2005), con la ozonoterapia se alcanza una reducción del tiempo de hospitalización de los pacientes con una reducción de los costos en cerca del 25% cuando se compara con el uso de antibióticos. El objetivo de este estudio fue relatar la óptima evolución cicatricial de heridas abiertas contaminadas o infectadas en perros con el uso de la ozonoterapia local y sistémica.

Descripción de los casos

Este trabajo incluye cuatro perros que fueron atendidos en el Hospital Veterinario de la Universidade Luterana do Brasil (Canoas-RS), entre enero y diciembre de 2016, todos presentando heridas decurrentes de politraumatismos. Estos fueron elegidos para el tratamiento con ozono debido a que no pertenecían a ningún dueño, eran perros callejeros, o porque su dueño no tenía condiciones de costear el tratamiento convencional con cremas o pomadas antimicrobianas. Las características de los pacientes caninos se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1: Características de los pacientes caninos tratados con ozonoterapia..

Caso	Sexo	Raza	Edad Estimada (años)	Peso (kg)
1	macho	mestizo	2	11,0
2	macho	mestizo	2	7,0
3	hembra	dachshund	12	9,3
4	macho	mestizo	3	8,5

La anamnesis de los animales era la siguiente:

Caso 1: canino callejero encontrado con una herida contaminada de aproximadamente 10 cm de diámetro con miasis en el dorso del cráneo, y herida lacerada contaminada en el lateral derecho del tórax, con 15 cm x 5 cm de extensión (Fig.1 a y b).

Caso 2: paciente de libre acceso a la calle presentando herida lacerada, con avulsión parcial y abrasión en el metacarpo y dígitos del miembro torácico derecho con exposición del 3º hueso metacarpiano decurrente de atropellamiento ocurrido hacía dos días (Fig. 2 a).

Caso 3: presentaba herida infectada purulenta y con necrosis, de aproximadamente 20 cm x 10 cm de extensión, con profundidad atingiendo el musculo transverso abdominal, en el flanco izquierdo, ocasionada por pelea con otro perro y que fuera sometida a sutura y terapia antibiótica sistémica en otra clínica veterinaria hacía una semana (Fig. 2 b).

Caso 4: canino atropellado hacía 4 h con herida lacerada extensa con gran daño de tejidos moles, exposición y pérdida parcial de los huesos tarso-tibial, 3º y 4º metatarsianos y dígitos correspondientes del miembro pélvico derecho; herida por erosión en dorso y lombo (Fig. 3 a y b).



Figura 1: Paciente 1, (a) heridas en dorso de cráneo, (b) región torácica derecha después de removidas las larvas de miasis



Figura 2: a) Paciente 2, herida por erosión en metacarpo y dígitos derechos;
b) Paciente 3, herida infectada en flanco izquierdo



Figura 3: Paciente 4 (a) herida por erosión en tarso, metatarso y dígitos del miembro pélvico derecho, (b) en región dorsal y lumbar

Al examen clínico general se constataron parámetros fisiológicos de hidratación y temperatura corporal en todos los pacientes, todos presentaban mucosas hipocoradas, postración e intenso dolor. Las evaluaciones cardíacas y respiratorias resultaron normales en los animales en los casos 1, 2, y 4. La hembra presentaba un cuadro compatible con cardiopatía congestiva derecha de grado inicial. Los cuatro pacientes presentaron leucocitosis en las analíticas.

Como tratamiento en los cuatro casos se instituyó solución de Ringer lactato 10 mL/kg/h IV por 5 días; amoxicilina/clavulanato 15 mg/kg cada 12 h por 7 días; tramadol 4 mg/kg cada 8 h por 7 días; meloxicam 0,1 mg/kg cada 24 h por 3 días; dipirona 25 mg/kg cada 12 h durante 5 días y complejo vitamínico B, ácido fólico, Cu, Zn, Ca, Co, Fe, fructosa, glucosa por 30 días. Para el perro del caso 1 fue administrado nitempiram 11,4 mg dosis única. A la hembra (caso 3) se le empezó tratamiento con benazepril 0,25 mg/kg cada 24 h. La terapia de las heridas inició con desbridamiento, remoción de los tejidos desvitalizados y se les limpió intensamente con solución salina 0,09%. Las larvas de la lesión del perro 1 se removieron manualmente.

En los cuatro pacientes la ozonoterapia sistémica se mantuvo por seis semanas. Para obtener el ozono, se utilizó un generador Ozone & Life 1.5 RM® que obtenía el ozono a partir de oxígeno médico y tenía un sistema de control interno de la concentración del gas, según lo recomendado por el ISCO3. La insuflación rectal de la mezcla de O₂/O₃ (RIO₃) empezó al segundo día de hospitalización con concentración de 18 µg/mL y volumen de 2 mL/kg de peso, aplicada una vez por semana. En los perros 1 y 2, además de la RIO₃, se aplicó la autohemoterapia menor ozonizada (AHTMenor) con aplicación intramuscular de una mezcla de 2 mL de sangre con ozono una vez por semana, con una concentración de O₃ de 25 µg/mL a las dos primeras inyecciones y 30 µg/mL a las otras cuatro aplicaciones.

Para la terapia local se trataron los animales con la mezcla O₂/O₃ en los casos 1 y 2 se utilizaron inyecciones intra y peri lesionales en concentración de 40 µg/mL a la primera aplicación y 10 µg/mL a las siguientes, dos veces a la semana hasta la reducción de cerca de 50 % de la extensión de las heridas así cómo hasta la cobertura del tejido óseo por tejido de granulación. Se utilizó el volumen médium de 10 mL en cada aplicación, el cual fue distribuido por las heridas y sus alrededores. En los pacientes 3 y 4 (Fig. 4) la aplicación tópica del ozono se realizó mediante el uso de bolsas plásticas a una concentración de 40 µg/mL durante 20 min cada 3 días hasta que se constatará la descontaminación de las heridas, y con 20 µg/mL una vez por semana hasta la disminución de las lesiones en un 50 % de su extensión y/o cobertura del tejido óseo expuesto por tejido de granulación.



Figura 4: Ozonoterapia tópica con bolsa plástica en el paciente 4.

A todos pacientes les trataron las heridas con aplicación tópica del aceite de girasol ozonizado (Ozone & Life® - Índice de Peróxidos 600) dos veces al día después de higienización con solución salina 0,09%, siendo cubiertas con vendajes luego de cada aplicación. La total descontaminación de las heridas ocurrió entre dos y siete días. En este período empezó la granulación de los tejidos seguido de la migración epitelial a partir de los bordes de las lesiones, así como la contracción de las heridas (Tabla 2). Las analíticas del hemograma de los pacientes evidenciaron retorno a los parámetros fisiológicos en cerca de 15 días. Así que se logró la reducción de las heridas a la mitad de su extensión y que los casos huesos expuestos se logró su cobertura, los pacientes recibieron alta para tratamiento con aceite ozonizado una vez/día en sus domicilios, incluido el callejero que fue adoptado (Fig. 5 y 6). Semanalmente se observó reducción significativa de la extensión y la profundidad de las heridas de los cuatro pacientes y a los 60 días estaban cicatrizadas en su totalidad (Fig. 7 y 8).

Tabla 2: Evolución cicatricial de las heridas tratadas con ozonoterapia.

Paciente	Descontaminación de la herida (d)	Inicio de Granulación (d)	Tiempo de migración epitelial de bordes (d)	40 %-50 % de reducción del área de la herida (d)	Cicatrización total (d)
1	2	2	2	30	60
2	2	5	6	15	48
3	7	7	7	28	60
4	3	6	8	30	60
Mediana	4,5	4,5	4	22,5	54
Mínimo	2	2	2	15	48
Máximo	7	7	8	30	60



Figura 5: Paciente 1 con 50% de reducción de las heridas a los 30 días de implantada la terapia.



Figura 6: Paciente 2, (a) herida a los 5 días y (b) a los 15 días de terapia.

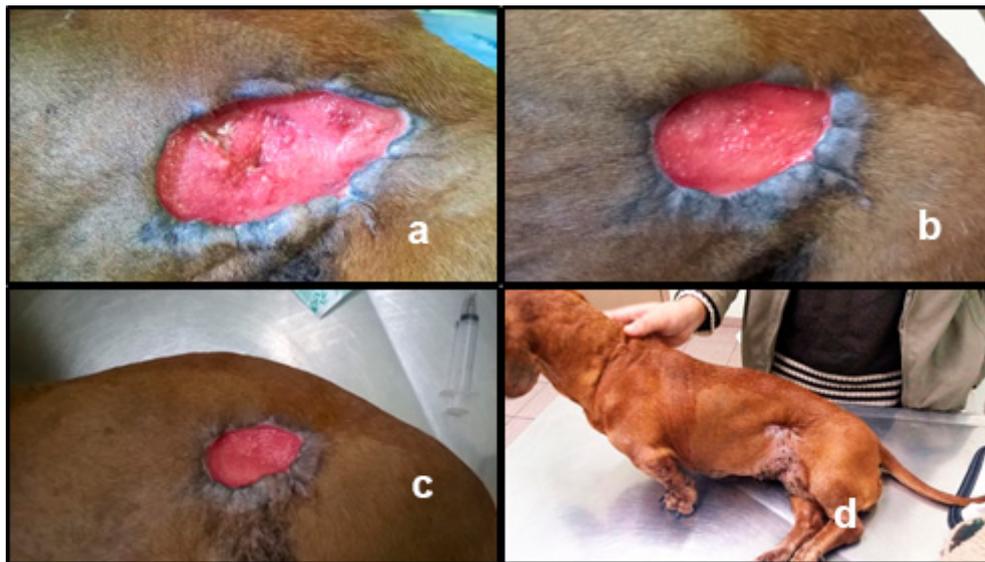


Figura 7: Evolución de la herida del paciente 3: (a) 10 días, (b) 28 días, (c) 40 días, (d) 60 días del tratamiento.



Figura 8: Evolución de la herida del miembro del paciente 4 a los (a) 6 días, (b) 20 días, (c) 40 días y (d) 60 días del tratamiento.

Discusión y Conclusiones

En la rutina clínica veterinaria se encuentra con frecuencia las heridas traumáticas decurrentes de accidentes automovilísticos o por mordidas de otros animales (Arias y Pereira, 2002) cómo lo ocurrido con los casos de los animales presentados en este trabajo. Monteiro et al. (2007) constataron un 25 % de mordeduras en los casos de heridas estudiados, y Arias et al. (2008), cincuenta por ciento.

Lesiones abrasivas y laceraciones de la piel con extensiones variadas que comprometen tejidos blandos profundos ocurren en los atropellamientos. La presencia de pelos, suciedades y cuerpos extraños, así como la desvitalización de tejidos (Pavletic y Trout, 2006) y el compromiso de las defensas del paciente predispone al desarrollo de procesos infecciosos. Las lesiones agudas con exposición de periostio, fascias, tendones y vaina nerviosas cuando se contaminan sufren retraso cicatricial por la acción de toxinas bacterianas e infiltrados inflamatorios que provocan necrosis celular y trombosis vascular, perpetuando el proceso inflamatorio e infeccioso (MacPhil, 2013). La flora microbiana aeróbica y anaeróbica presentes en la cavidad oral, las bacterias de la piel y del medio ambiente están presentes en lesiones por mordedura por lo que deben ser considerada heridas contaminadas de naturaleza mixta (Pavletic y Trout, 2006). El tratamiento deberá ser iniciado con brevedad (MacPhil, 2013) y la ozonoterapia tópica debido a sus acciones bactericidas está perfectamente indicada (Barreira, 2014; Gulmen et al., 2013; Burgassi et al., 2009; Bocci, 2006). El efecto bactericida del aceite ozonizado ocurre por reacciones de sus ozónidos e hidroperóxidos en los sitios de los enlaces dobles de los ácidos grasos de las membranas del microorganismo, con consecuente oxidación (Schwartz, 2017). La aplicación de aceite de girasol ozonizado con IP 600 dos veces al día asociado con la aplicación de bolsa (40 µg/mL) o inyecciones intra-lesionales y peri-lesionales con 40 µg/mL están de acuerdo con las citadas por Viebahn-Hänsler et al. (2012) como tratamiento descontaminante. Considerando la evolución de los cuatro casos se percibió la clara acción antimicrobiana del ozono ya citada por varios autores, visto que en todos ellos la descontaminación ocurrió de manera temprana lo que permitió el crecimiento del tejido de granulación. La acción germicida de amplio espectro del ozono permite que la ozonoterapia sea un tratamiento valioso para limpieza y desinfección de las heridas infectadas en los procesos sépticos locales (Schwartz, 2017).

El trauma representa el más antiguo y grande agente estresante para el organismo. Las respuestas de defensa iniciales del cuerpo se ajustan a fin de re-establecer la homeostasia y la preservación del aporte de oxígeno a los órganos vitales. Un daño masivo activa el sistema inmune, y la temprana respuesta inflamatoria inmune después del trauma ha sido nombrada como síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (Lenz et al., 2007). A partir de esta respuesta puede haber destrucción en órganos no afectados originalmente por el trauma inicial, como parte de una activación inmune sin control que desarrolla una disfunción multi-orgánica. La modulación de esta respuesta es el mayor objetivo terapéutico, a modo de lograr una acción en los tejidos afectados, pero sin lesiones de órganos vitales (Brochner y Toft, 2009; Lenz et al., 2007).

La contribución sistémica de la mezcla O₃/O₂, aplicada por RIO3 o AHTMenor con una acción inmunomoduladora se observó a través de normalización de los glóbulos blancos comparados con sus valores iniciales. Hay que considerar que debido a la descontaminación de las heridas, la leucocitosis tiende a disminuir. Las dosis utilizadas siguieron el principio de la hormesis citado por Viebahn-Hänsler et al. (2012). Con este propósito se utilizaron dosis bajas de la mezcla O₃/O₂ en los pacientes. Las insuflaciones retales implicaron un volumen de 2-3 mL/kg de peso y concentración de 18 µg/mL. Para la AHTMenor las concentraciones estuvieron un poco más altas (25-30 µg/mL con volumen de 2 mL) cuando se comparan con las sugeridas por Viebahn-Hänsler et al. (2012) (10-25 µg/mL). Sin embargo, Menéndez et al. (2008) sugiere que la concentración de ozono puede ser igual a de la AHTMayor, entre 15-70 µg/mL, tomando siempre en consideración la enfermedad y el estado del paciente. La Declaración de Madrid define la AHTMenor con concentraciones entre 5 µg/mL hasta 20 µg/mL con el objetivo de lograr un efecto inmunomodulador (ISCO3, 2015). A pesar de que no se pudo evaluar las actividades de las citocinas de los animales, la evolución de los neutrófilos se asoció a la rápida recuperación clínica lo que se puede correlacionar con la acción inmunomoduladora del ozono (Schwartz y Martínez-Sánchez, 2012; Bocci et al., 2011; Menéndez et al., 2008).

Es cierto también que por la descontaminación de las heridas la leucocitosis se tiende a reducir. Pero hay que tener en cuenta que el proceso inflamatorio sistémico provocado por el politraumatismo probablemente se ha controlado por el efecto de la ozonoterapia. Traumas extensos como el caso del paciente 4 pueden desarrollar la SIRS, pero se observó una pronta recuperación sistémica del paciente evidenciada por la manutención de los parámetros fisiológicos normales durante la internación. El proceso inflamatorio permaneció localizado a las heridas que mantuvieron las fases de cicatrización en tiempo. En los pacientes viejos, inmunosuprimidos o con enfermedades sistémicas (Hedlund, 2002) como el perro 3 de este trabajo, las bacterias encontradas en las heridas traumáticas pueden difundirse llevando a sepsis y óbito, incluso con tratamiento adecuado (Greene y Dearmin, 2006). La pronta recuperación de la herida y del propio paciente como un todo en el caso 3, animal cardiópata, viejo y con infección hacía una semana, demuestra el efecto sistémico de inmunomodulación del ozono que es capaz de estimular un cierto número de células inmunológicas, citocinas inmuno-estimuladoras e inmuno-depresoras que son captadas por las células vecinas, lo que mantienen el balance de activación y supresión (Menéndez et al., 2008), pues el sistema inmunitario se mantiene en estado de alerta (Schwartz, 2017). La activación del factor NFκB y del Nrf2, provocada por la ozonoterapia, produce la modulación del sistema inflamatorio y del sistema anti-oxidante/pro-oxidante (Schwartz y Martínez-Sánchez, 2012; Viebahn-Hänsler et al., 2012).

Además, es sabido que la edad avanzada del animal 3 asociada a cardiopatía presente son situaciones que originan estrés oxidativo (Srisvastava y Kumar, 2015) así como el estrés agudo causado por el politraumatismo sufrido por los animales de este estudio. El estrés oxidativo y el proceso inflamatorio están relacionados y son interdependientes estando asociados a enfermedades crónicas, entre ellas, las cardiovasculares y el envejecimiento (Biswas, 2016). Los dos llevan a la liberación de especies reactivas del oxígeno como consecuentes a daños celulares. Se supone que la ozonoterapia sistémica aplicada a los pacientes contribuyó para la recuperación de la salud general de los perros visto que activa el sistema antioxidante/pro-oxidante (Schwartz, 2017).

En la recuperación de los tejidos el desarrollo de las fases de la cicatrización es dependiente de un buen aporte sanguíneo el cual permite el flujo de oxígeno y metabolitos. Los macrófagos resisten a la hipoxia, pero la epitelización y la síntesis proteica son dependientes del oxígeno. En la cicatrización de heridas el reclutamiento, proliferación y función celular son controladas por factores de crecimiento, proteínas sintetizadas y liberadas por las células implicadas en el proceso cicatricial (MacPhil, 2013). El ozono aplicado sistémicamente en dosis bajas posee un efecto hormético lo que incrementa la liberación de oxígeno a los tejidos por aumento de las concentraciones de 2,3-DPG (2,3 difosfoglicerato) intra-eritrocitario, mejora la capacidad reológica de la sangre, mejora la circulación sanguínea por acción del óxido nítrico, incrementa el metabolismo energético, incrementa la liberación de factores de crecimiento entre otras acciones, lo que colectivamente favorece a sobrevivencia celular (Re et al., 2014; Schwartz y Martínez-Sánchez, 2012).

Contribuye para la recuperación de pacientes con lesiones traumáticas graves como los politraumatizados, la analgesia y el efecto antiinflamatorio del ozono. Además, el ozono, se utilizó para restablecer los patrones fisiológicos cardiacos, respiratorios y por consecuencia incrementa la oxigenación de tejidos. El ozono también presenta una posible acción directa oxidativa a corto plazo sobre las biomoléculas, con bloqueo de la expresión de la ciclooxigenasa 2, y otro mecanismo a largo plazo que involucra la activación de los mecanismos antioxidantes, con la reducción del dolor (Re et al., 2011). La acción analgésica de la ozonoterapia por insuflación rectal fue observada por Teixeira et al. (2013) cuando investigó su acción en el posoperatorio de ovariohisterectomía.

La temprana alta hospitalaria que los perros recibieron logró una reducción de costos a los dueños lo que está en correspondencia a lo descrito por otros autores como Menéndez et al. (2008). También, Martínez-Sánchez et al. (2005) citan una reducción de 25 % de costos cuando compararon el uso de ozono con las terapias convencionales que se utilizan antibióticos tópicos en el tratamiento de heridas.

Considerando los resultados de recuperación cicatricial evidenciados por la velocidad y cualidad del tejido de granulación, por la rápida epitelización de las heridas y la recuperación de los indicadores hematológicos en los pacientes de este trabajo se concluye que la ozonoterapia tópica y sistémica contribuye al éxito del tratamiento. La recuperación puede deberse a las propiedades germicidas, de modulación del estrés oxidativo, incremento en la circulación sanguínea y aporte de oxígeno a los tejidos. Además, por ser una terapia que requiere poco aporte financiero, resultó de bajo costo lo que se comprobó satisfactorio para los dueños de los pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. Melo UP, Ferreira C, Palhares MS, Silva-Filho JM. Fisiopatologia da cicatrização das feridas nos equinos. *Rev CFMV* 2009 15 (48): p.32-42.
2. Pavletic, MM. Atlas of small animal wound management and reconstructive surgery. Iowa: Wiley-Blackwell, 2010. 696 p.
3. Silva ARC. Pele: cirurgia plástica e reconstrutiva. *Revista Cães e Gatos* 2000 89: 32-36.
4. Dernell WS. Initial wound management. *Vet Clin North Am Small An Pract.* 2006 36 (4): 713-38.
5. Arias MVB, Pereira AM. Manejo de feridas em cães e gatos – revisão. *Revista Clínica Veterinária* 2002 7(38): 33-42
6. MacPhil CM. Surgery of the integumentary system. En: Fossum TW. *Small Animal Surgery*. Saint Louis: Elsevier-Mosby, 2013. p. 190-288.
7. Schwartz A. Manual de ozonoterapia clínica. Madrid: Medizeus, 2017. 651p.
8. López MB, Goyoaga AV. Autohemoterapia con ozono y su uso en la clínica equine. *Equisan Veterinaria Equina Integral*. 2013 Abril [consultado 05 Ago 2015] [12 p.] Disponible en: <http://equisan.com/images/pdf/ozonoterapia2.pdf>
9. Barreira ACC. Ozonioterapia no tratamento de feridas. En: Blanck M, Giannini T, editores. *Úlceras e feridas: as feridas têm alma*. São Paulo: Dilivro; 2014. p. 721-735.
10. Re L, Martínez-Sánchez G, Mawsouf N. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators. *Saudi Med J* 2011 32 (12), 1363-1367.
11. Menéndez S, León OS, Hernández F. Mecanismos de acción biológica y efectos terapéuticos del ozono. En: Menéndez, S (editora). *Ozono: aspectos básicos y aplicaciones clínicas*. Habana: CENIC; 2008. p. 40-107
12. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur. J. Pharmacol* 2005 523: 151-161.
13. Monteiro VLC, Coelho MCOC, Carrazzoni PG, Mota RA, Melo FAD, Carvalho EC, Andrade LSS. Cana-de-açúcar no tratamento de feridas cutâneas por segunda ou terceira intenção. *Medicina Veterinária UFRPE [serie em internet]* 2007 [consultado 13 Abril 2018]; 1(1): p.1-8. <http://www.journals.ufrpe.br/index.php/medicinaveterinaria/article/view/722/60>
14. Arias MVB, Battaglia LA, Aiello G, Carvalho TT, Freitas JC. Identificação da suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de cães e gatos com feridas traumáticas contaminadas e infectadas. *Ciências Agrárias*. 2008 29 (4): 861-874.
15. Pavletic MM, Trout NJ. Bullet, bite, and burn wounds in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small An Pract, Philadelphia*, (2006) 36 (4):873-93.
16. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* 2006 37: 425-435.
17. Burgassi S, Zanardi I, Travagli V, Montomoli E, Bocci V. How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? *J Applied Microbiology* 2009 106: 1715-1721.
18. Gulmen, S., Kurtoglu, T., Meteoglu, I., Kaya, S, Okutan, H. Ozone therapy as an adjunct to vancomycin enhances bacterial elimination in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis. *J Surg Res* 2013 185: 64-69.
19. Viebahn-Hänsler R, Fernández OSL, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Low-Dose Concept-Guidelines and Treatment Strategies. *Ozone Sci Eng* (2012) 34 (6): 408-424.
20. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury, Int J Care Injured* (2007) 38: 1336-1345.
21. Brochner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009 17:43. <http://www.sjtrem.com/content/17/1/43>
22. ISCO3 - International Scientific Committee of Ozone Therapy. Madrid Declaration on Ozone Therapy. 2 ed. Madrid: ISCO3; IBN 978-84606-8312-4, 2015. 50 p.
23. Schwartz A, Martínez-Sánchez G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. *Rev Esp Ozono* 2012 2 (1): 163-198.
24. Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of Translational Medicine* 2011 9:66 [11 p.].

25. Hedlund CH. Surgery of the integumentary system. En: Fossum TW. Small Animal Surgery. Missouri: Mosby, 2002. p. 60-68.
26. Greene CE, Dearmin MG. Surgical and traumatic wound infeccions. En: Greene CE, editor. Infeccions deseases of the dog and cat. Saint Louis: Saunders/Elsevier; 2006. p. 524-531.
27. Srivastava K, Kumar R. Stress, oxidative injury and disease. Ind J Clin Biochem 2015 30 (1): 3-10.
28. Biswas SK. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidante paradox? Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2016 (16), article ID 5698931, 9 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5698931>
29. Re L, Martínez-Sánchez G, Bordicchia M, Malcangi G, Pocognoli A, Morales-Segura MA et al. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activacion pathway in vivo? A preliminary result. Eur J Pharmacol 2014 742:158-162.
30. Teixeira LR, Luna SPL, Taffarel MO, Lima AFM, Souza NR, Joaquim JGF, Freitas PMC. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxican for postoperative analgesia in bitches undergoig ovariohysterectomy. Vet J. 2013 197:794-799.