



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*

# **Estudio técnico de ozonoterapia para todas las indicaciones en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones**

**Reporte No. 1220**

**Agosto 2020**

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

Patiño Lugo, Daniel Felipe MSc, PhD. Profesor e Investigador Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Velásquez Salazar, Pamela MD, MSc (c), Investigadora Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Vera Giraldo, Claudia Yaneth MSc, Investigadora Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Posada Borrero, Ana María MD, Fisiatra, MSc, Grupo de Investigación Rehabilitación en Salud, Docente ocasional Departamento de Medicina física y rehabilitación de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Lugo-Agudelo, Luz Helena MD, Fisiatra, MSc, Coordinadora Grupo de Rehabilitación en Salud, Profesora titular de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Ramírez, Paola Andrea, Bibliotecóloga, Documentalista, Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones, Universidad de Antioquia

Gutiérrez-Rabá, Aura Victoria. Médica, Especialista en epidemiología clínica, candidata a maestría en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Cortés-Muñoz, Ani Julieth. Bacterióloga, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

### **Revisores**

Vélez, Claudia Marcela. MSc, PhD. Profesora e Investigadora Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Osorio-Arango Luz Karime. Bacterióloga y laboratorista clínico, Esp. Epidemiología, MSc en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

## **Agradecimientos**

Claudia Marcela Vélez. MSc, PhD. Profesora e Investigadora Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Duber Ignacio Osorio Bustamante. Odontólogo, Ms(c), Facultad Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia

Kelly Estrada Orozco. MD, Epidemióloga, MSc, PhD. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Lorena Mesa Melgarejo. Enfermera, MSc, PhD. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Elsa María Beltrán Antropóloga. MSc, PhD. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Andrea Lara Sánchez Politóloga. Especialista Políticas Públicas y Desarrollo, Especialista en Participación y Deliberación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sandra Bernal Olaya. Educación comunitaria, Asistente del Área de Participación y Deliberación. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Catalina Ascanio Noreña. MD, Especialista en medicina familiar, MSc. Sociedad Colombiana de Medicina Familiar

María Fernanda Ordóñez Rubiano. Especialista en dermatología. Asociación Colombiana de Dermatología.

Carlos Eduardo Rojas Martínez. MD, Especialista en Medicina Bioenergética y Terapias Alternativas. Asociación Colombiana de Ozonoterapia.

Francisco Moscote Moscote. MD, Especialista en anestesiología. Asociación Colombiana de Ozonoterapia.

Carlos Alejandro López Alban. MD, Especialista en deportología y en medicina alternativa con énfasis en osteopatía y quiropráctica, MSc. Asociación Colombiana de Ozonoterapia.

Myriam Sthefany Niño Ruiz. MD, Especialista en tratamiento del dolor y en adicciones. Asociación Colombiana de Profesionales Médicos en Ozonoterapia.

Carlos Lázaro Pérez García. MD, Especialista en medicina familiar y en terapia neural y terapias alternativas. Sociedad Colombiana de Medicina Integrativa, Homeopatía y Homotoxicología.

Jaime Gallego Jiménez. MD, Especialista en Medicina alternativa, terapia neural, fitoterapia y ozonoterapia. Fundación Universitaria Luis G. Paéz

José Fernando García Jaramillo. Odontólogo Neurofocal, Especialista en Medicina Biológica con énfasis en Homotoxicología, en Fitoterapia.

Rosa Liliana Calderón. MD, Especialista en Medicina Alternativa y Terapéuticas Complementarias, en Medicina antihomotóxica y homeopatía, y en abordaje integral del dolor.

Arturo O'Byrne Navia. MD, Especialista en Medicina Deportiva, Nutrición Clínica, Fitoterapia Clínica, Terapia Neural y Ozonoterapia.

Napoleón González Gil. MD, Especialista en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal y Especialista en Medicina y Salud Integrativa.

Mery Bolívar Vargas y María Clemencia Pinzón. Defensoría del pueblo

Claudio Quito Viasus. Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Entidad que solicita el estudio**

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco del procedimiento técnico-científico y participativo para la determinación de los servicios y tecnologías que no podrán ser financiadas con recursos públicos asignados a la salud.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 182 de 2020.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Consideraciones técnicas**

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social. El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el MinSalud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

### **Citación**

Patiño-Lugo D, Velásquez Salazar P, Vera Giraldo CY, Posada Borrero AM, Lugo-Agudelo LH, Ramírez PA. Estudio técnico de ozonoterapia para todas las indicaciones en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

## Resumen para la ciudadanía

### Estudio técnico de Ozonoterapia para todas las indicaciones en el marco del procedimiento técnico científico y participativo de exclusiones

#### ¿Cuál es la tecnología nominada?

La tecnología nominada para exclusión es la Ozonoterapia, clasificada como procedimiento, para su uso en todas las indicaciones.

Entre las formas de aplicación del ozono médico se encuentran la vía tópica (directa, con el uso de bolsas de cierre hermético o mediante agua o aceites ozonizados), infiltrativa y sistémica (intravenosa directa; la insuflación rectal y la auto hemoterapia que puede ser “mayor” o “menor”). La dosis usualmente es entre 5 y 15 ml, pero depende de la extensión del tejido o cavidad a tratar inyección intravenosa directa.

#### ¿Para qué uso fue nominada la tecnología?

La tecnología fue nominada para todas las indicaciones. Se tomaron en particular osteoartritis de rodilla, dolor lumbar, enfermedad discal, radiculopatía, condromalacia, tendinopatías (codo de tenista y rodilla del saltador), hombro doloroso, Tenosinovitis de Quervain, Síndrome del túnel del carpo, síndrome del túnel del tarso, úlceras diabéticas, úlceras venosas de extremidades inferiores, periodontitis, disfunción temporomandibular, caries, condiciones dermatológicas y proctitis inducida por radiación

#### ¿Cuáles son las alternativas de tratamiento disponibles?

Se tomaron como comparadores el cuidado usual de cada condición encontrada, mientras fueran una práctica clínica estándar, o la tecnología alternativa más relevante en términos de efectividad y seguridad; y tengan habilitación mediante registro INVIMA o resolución del ministerio.

#### ¿Cuáles fueron los criterios para nominar esta tecnología?

A) Tiene como finalidad principal un propósito cosmético o suntuario no relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

B) No existe evidencia científica sobre su seguridad y eficacia clínica. La ozonoterapia no está aprobada ni por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ni por la Administración de Medicamentos y Alimentos americana (FDA). La administración endovenosa directa ha sido catalogada como un método no seguro.

C) No existe evidencia científica sobre su efectividad clínica.

#### ¿Cuál es la información clave?<sup>1</sup>

##### Criterio A

Se llevó a cabo un panel de expertos con profesionales en áreas relacionadas con el uso de la tecnología, que permitió bajo su experiencia y conocimiento extraer la información clave de temas iterativos, que posteriormente fueron analizados para así llegar a la generación de la recomendación, la información clave presentada en el análisis cualitativo es la siguiente:

- La ozonoterapia se considera como terapia que complementa y ayuda en el tratamiento del dolor, el cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades con patología periodontal y enfermedades que afectan a huesos y músculos.
- Lo anterior es atribuido a un mecanismo de acción que ayuda a la modulación del estrés oxidativo, proceso que se considera factor

<sup>1</sup> Si desea conocer los detalles sobre el método y los resultados de este estudio técnico, puede comunicarse al correo contacto@iets.org.co.

importante en el desarrollo de las diferentes enfermedades ya enunciadas.

- Durante el desarrollo del panel y cuestionarios que se abordaron durante el mismo, se consideraron patologías con un propósito cosmético o suntuario el blanqueamiento dental, las lipodistrofias, estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario entre esas la alopecia androgénica, condiciones en las cuales se recomendó la exclusión de la financiación con recursos públicos asignados a la salud en Colombia.

### Criterio B

La principal fuente de evidencia fueron revisiones sistemáticas. En la búsqueda se encontraron 306 referencias, luego de aplicar criterios de selección se incluyeron 23 estudios. En aquellas condiciones en las que no se encontraron revisiones sistemáticas se tomaron Ensayos Clínicos aleatorios (ECA) publicados en los últimos 10 años y referencias enviadas por el *International Scientific Committee of Ozone Therapy* (ISCO3).

**Osteoartritis de rodilla (OA):** en este tema se encuentra la mayor cantidad de revisiones sistemáticas. Se evaluaron tres por ser las que más abarcaron estudios individuales. Las tres revisiones presentaron alto riesgo de sesgos(1–3). En estas se comparó la aplicación de Ozono Intraarticular (IA) con placebo, Ácido Hialurónico (AH), Plasma Rico en Plaquetas (PRP), radiofrecuencia, dextrosa hipertónica, celecoxib y glucosamina. Se encontró que la evidencia es insuficiente para generar conclusiones. En el estudio de Oliveiro y cols. El dolor evaluado con Escala análoga Visual (EVA) al mes no mostró mejoría de la terapia de ozono, a los 3 meses mostró mejoría a favor del Ozono, a los seis y doce meses mejoría a favor de otros tratamientos. Al evaluar función al mes fue superior el uso de otros tratamientos, a los tres meses fue superior el uso de la ozonoterapia, a los seis y doce meses fue superior el uso de otros tratamientos. La certeza en la evidencia valorada con GRADE fue muy baja.

**Dolor lumbar:** se encontraron tres revisiones sistemáticas con alto riesgo de sesgos(4–6). Al comparar la aplicación de Oxígeno/ozono con discectomía para el manejo de dolor y mejoría de la función en hernias de disco no se encontraron diferencias entre los grupos. Al comparar ozono con otras terapias para el alivio del dolor lumbar, no se encontraron diferencias significativas entre grupos a los tres meses, si a los seis meses a favor del

grupo de ozono. La certeza en la evidencia valorada con GRADE fue muy baja a moderada.

**Fascitis plantar:** se encontraron dos ECA con alto riesgo de sesgos(7,8). En estos se comparó la infiltración con ozono con la infiltración con corticosteroides para el manejo del dolor y mejoría de la función. En uno de los estudios no hubo diferencias significativas en ninguno de los desenlaces a las dos y doce semanas, excepto en el dolor en la mañana a las dos semanas que fue mejor en el grupo manejado con esteroides. En el segundo estudio a la semana y al mes hubo menos dolor en el grupo de corticosteroides. A los tres meses no hubo diferencia. En función hubo mejoría estadísticamente significativa en a la semana en el grupo de ozono.

En las **otras condiciones** como hombro doloroso, tendinopatías (codo de tenista, la rodilla del saltador), la tenosinovitis de Quervain, el síndrome del túnel del carpo y el síndrome del túnel del tarso la evidencia es de muy baja calidad con estudios con alto riesgo de sesgos.

**Úlcera diabética:** se encontró 1 revisión sistemática con bajo riesgo de sesgos(9) y 1 ECA con alto riesgo de sesgos(10). Se comparó la ozonoterapia sistémica y local con el cuidado usual de la lesión (Antibiótico, vendajes, desbridamiento quirúrgico). En la revisión sistemática se concluye que con la evidencia disponible no se pueden obtener conclusiones válidas, no se presentaron diferencias significativas en los eventos adversos entre los grupos. En el ECA no es posible comparar de forma objetiva el desenlace pues no se reportan algunos datos. La certeza en la evidencia es muy baja.

**Úlceras venosas de miembros inferiores:** se encontró 1 revisión sistemática (11) y 1 ECA ambos con alto riesgo de sesgos(12). Se comparó ozonoterapia en aceite ozonizado o en baño de gas de ozono con crema de epitelización o terapia laser. Al evaluar curación de heridas a 30 días y a 12 meses no se encontraron diferencias entre los grupos. La certeza en la evidencia es muy baja.

**Periodontitis:** se encontró una revisión sistemática con meta análisis con bajo riesgo de sesgos (13) y un ECA con alto riesgo de sesgos (14). Se comparó ozonoterapia en diferentes presentaciones con únicamente el cuidado usual o este combinado con irrigación de clorhexidina, solución yodada, y Er: YAG. No se encontraron diferencias clínicamente significativas entre los grupos para pérdida de inserción clínica, profundidad al sondaje e índice de placa. La certeza en la evidencia es muy baja a baja.



**Disfunción temporomandibular:** se encontró una revisión sistemática con riesgo alto de sesgos(15). Al comparar ozono no invasivo muscular con placebo, placa oclusal o antiinflamatorio no esteroideo + relajante muscular, no se encontraron diferencias clínicamente importantes entre los grupos para máxima apertura bucal o Índice de disfunción. La certeza en la evidencia es muy baja a baja

**Caries:** se encontró 1 revisión sistemática con bajo riesgo de sesgos(16) y 1 guía de NICE (17). Se evaluó HealOzone u ozono gaseoso comparado con placebo. Con los resultados presentados no es posible obtener conclusiones de forma confiable a partir de esta evidencia. La guía de NICE no recomienda el uso de HealOzone para el tratamiento de caries dental (hoyo oclusal y caries de fisura y caries de raíz), excepto en ensayos clínicos controlados aleatorizados bien diseñados. La certeza en la evidencia es muy baja.

**Dermatología:** se encontraron 3 ECA en las condiciones *Tinea pedis*(18), onicomicosis (19) y dermatitis atópica (20), los 3 presentan alto riesgo de sesgos. En *Tinea Pedis*, compararon el tratamiento con ozono (agua y aceite de ozono) versus clorhidrato de naftifina y crema de ketoconazol. No hubo diferencias en la curación micológica, ni en los signos y síntomas a 1, 2 y 4 semanas. En dermatitis atópica compararon el uso de ozono tópico vs agua y aceite basal se encontró una disminución en la gravedad de la enfermedad después de un tratamiento de tres días. En onicomicosis se comparó el uso de aceite de ozono con ketoconazol, se encontró que, a los tres meses, 181 pacientes del grupo experimental alcanzaron la cura clínica y micológica y solo 27 en el grupo control lo hicieron. La certeza en la evidencia fue muy baja a baja.

**Proctitis inducida por radioterapia:** solo se incluyó la guía de práctica clínica de la sociedad americana de cirujanos de colon y recto(21) en la cual no recomienda la aplicación de ozonoterapia para el tratamiento de la proctitis inducida por la misma. Recomendación fuerte proveniente de evidencia de baja calidad.

## Recomendaciones

**Criterio A:** Se recomienda excluir por el criterio cosmético o suntuario, la ozonoterapia para el uso en tratamientos de blanqueamiento dental, lipodistrofias, estrías, procedimientos de belleza en general, disminución de líneas de expresión y alopecia de origen hereditario entre esas la alopecia androgénica, de la

financiación con recursos públicos de la salud, por considerarse que tiene una finalidad cosmética y/o suntuaria.

**Criterio B y C:** Se recomienda excluir de la financiación con recursos públicos asignados a la salud; por los criterios de eficacia, efectividad y seguridad, el uso de la ozonoterapia para el tratamiento de osteoartritis de rodilla, dolor lumbar, enfermedad discal, radiculopatía, condromalacia, tendinopatías (codo de tenista y rodilla del saltador), hombro doloroso, Tenosinovitis de De Quervain, síndrome del túnel del carpo, síndrome del túnel del tarso, úlceras diabéticas, úlceras venosas de miembros inferiores, periodontitis, disfunción temporomandibular, caries, condiciones dermatológicas y proctitis inducida por radioterapia en pacientes adultos. Esta recomendación se hace por la baja calidad de evidencia científica en eficacia, efectividad y seguridad, y la baja certeza en esta evidencia disponible.

Las siguientes son las convenciones para la interpretación de los conceptos descritos previamente:



Recomendación a favor de la No exclusión de la financiación de la tecnología con recursos públicos asignados a la salud.



Recomendación de considerar la realización de otros análisis, esperar un tiempo o esperar resultados de los ECA en curso, para emitir una posición técnica respecto a recomendar o no la financiación de la tecnología con recursos públicos asignados a la salud.



Recomendación en contra de la financiación de la tecnología con recursos públicos asignados a la salud.

Esta recomendación representa la posición del grupo desarrollador del estudio técnico, a la cual se llegó tras la realización de una revisión sistemática rápida de la literatura. La recomendación está orientada a informar una decisión de financiamiento en el marco de la aplicación de la Resolución 330 de 2017, en ningún caso reemplaza las recomendaciones vigentes para la práctica clínica, ni el juicio médico sobre la atención de la osteoartritis de rodilla, dolor lumbar, enfermedad discal, radiculopatía, condromalacia, tendinopatías (codo de tenista y rodilla del saltador), hombro doloroso, Tenosinovitis de Quervain, Síndrome del túnel del carpo, síndrome del túnel del tarso, úlceras diabéticas, úlceras venosas de extremidades inferiores, periodontitis, disfunción temporomandibular, caries, condiciones dermatológicas y proctitis inducida por radiación. La formulación de la recomendación se basó en el análisis de la



nominación como esta fue publicada por el MinSalud, y se delimitó al estudio de los criterios por los cuales fue nominada la tecnología.

## Consideraciones a tener en cuenta para el análisis

### Criterio A

- Tener en cuenta las perspectivas disímiles entre los argumentos en algunas condiciones relacionadas con la consideración de si la ozonoterapia no era indispensable en alguna condición, puesto que los profesionales que llevaban mayor tiempo de experiencia lo consideraron indispensable y con dedicación en el campo de la ozonoterapia de manera casi exclusiva no reconocieron inicialmente condiciones con propósito cosmético y/o sueltuario
- Esta consideración de la experticia en razón al uso de la tecnología de manera cotidiana por parte de los expertos y desde el análisis cualitativo de los datos, configura un interés que marca de manera significativa los argumentos que muchos de ellos emiten sobre la tecnología
- La asociación colombiana de dermatología y cirugía dermatológica por medio de su delegada fue enfática en mencionar la falta de evidencia científica en el área de dermatología.

### Criterio B

- Se considera que estas recomendaciones se deben evaluar cuando haya nuevos estudios de mejor calidad que contribuyan a responder a las preguntas de eficacia, efectividad y seguridad.

## Referencias clave

1. Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, Gomes J, Marona J, Falcão S, et al. Ozone therapy in knee osteoarthritis: A systematic review. *Acta Med Port.* 2018;31(10):576–80.
2. Oliviero A, Giordano L, Maffulli N. The temporal effect of intra-articular ozone injections on pain in knee osteoarthritis. *Br Med Bull.* 2019;132(1):33–44.
3. Sconza C, Respizzi S, Virelli L, Vandenbulcke F, Iacono F, Kon E, et al. Oxygen–Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2020;36(1):277–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.05.043>
4. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A Metaanalysis of the Effectiveness and Safety of Ozone Treatments for Herniated Lumbar Discs. *J Vasc Interv Radiol* [Internet].

2010;21(4):534–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2009.12.393>

5. de Andrade RR, de Oliveira-Neto OB, Barbosa LT, Santos IO, de Sousa-Rodrigues CF, Barbosa FT. Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Brazilian J Anesthesiol* [Internet]. 2019;69(5):493–501. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.06.007>
6. Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, Neves N. Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta Reumatol Port.* 2018;2018(3):172–81.
7. Babaei-Ghazani A, Karimi N, Forogh B, Madani SP, Ebadi S, Fadavi HR, et al. Comparison of ultrasound-guided local ozone (O2-O3) injection vs corticosteroid injection in the treatment of chronic plantar fasciitis: A randomized clinical trial. *Pain Med (United States).* 2019;20(2):314–22.
8. Bahrami MH, Raeissadat SA, Barchinejad M, Elyaspour D, Rahimi-Dehgolan S. Local ozone (O2 –o3) versus corticosteroid injection efficacy in plantar fasciitis treatment: A double-blinded rct. *J Pain Res.* 2019;12:2251–9.
9. Liu J, Zhang P, Tian J, Li J, Tian J, Yang K. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6).
10. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019;13(1):822–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>
11. Esteves E da S, Ferreira RJO, Cunha M. Topical ozone therapy effectiveness in the treatment of venous leg ulcers Systematic review. *Rev Rol Enferm.* 2018;41(11–12, S):57–64.
12. Zhou YT, Zhao XD, Jiang JW, Li XS, Wu ZH. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *J Investig Surg.* 2016;29(5):254–9.
13. Moraschini V, Kischinhevsky ICC, Calasans-Maia MD, Shibli JA, Sartoretto SC, Figueredo CM, et al. Ineffectiveness of ozone therapy in nonsurgical periodontal treatment: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials. *Clin Oral Investig.* 2020;18:77–88.
14. Shoukheba MYM, Ali SA. The effects of subgingival application of ozonated olive oil gel in patient with localized aggressive periodontitis. A clinical and bacteriological study. *Tanta Dent J* [Internet]. 2014;11(1):63–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tdj.2014.04.001>
15. Saraiva L, Adriana Campos Tortelli S, Santos Gomes Jorge M, Oliveira Siqueira M, Mara Wibelinger L, Cristina Miyagaki D. Tratamento de disfunção temporomandibular com ozonioterapia: revisão sistemática. *Rev da Fac Odontol - UPF.* 2019;24(2):316–21.
16. Wierichs RJ, Meyer-Lueckel H. Systematic review on noninvasive treatment of root caries lesions. *J Dent Res.* 2015;94(2):261–71.
17. NICE. HealOzone for the treatment of tooth decay ( occlusal pit and fissure caries and root caries ). NICE; 2005.

18. Lu J, Guo M, Ligui H, Wu K, Xiang Y, Huang J, et al. Efficacy of combination of ozonated water with oil for treatment of tinea pedis. J Cent South Univ (Medical Sci. 2018;43(2):147–51.
19. Menéndez S, Falcón L, Maqueira Y. Therapeutic efficacy of topical OLEOZON ® in patients suffering from onychomycosis. Mycoses. 2011;54(5):272–7.
20. Zeng J, Lu J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. Int Immunopharmacol [Internet]. 2018;56(138):235–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.040>
21. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the treatment of chronic radiation proctitis. Dis Colon Rectum. 2018;61(10):1135–40.