



**SOCIEDADE EDUCACIONAL DE SANTA CATARINA – UNISOCIESC
CURSO SUPERIOR EM BIOMEDICINA**

Ação Antimicrobiana e Imunomoduladora da Ozonioterapia

**Alunos: Aline Beatriz Post
Caroline Conradi
Fernanda Emerenciano Pinheiro
Mariana Marques Lima**

Orientador Dr. Victor Hugo Silva

JOINVILLE

2021

AÇÃO ANTIMICROBIANA E IMUNOMODULADORA DA OZONIOTERAPIA

Aline Beatriz Post¹

Caroline Conradi¹

Fernanda Emerenciano Pinheiro¹

Mariana Marques Lima¹

RESUMO

O ozônio, uma variedade alotrópica do oxigênio, é considerado o segundo elemento da natureza com maior poder oxidativo. Tendo como base de sua terapia a formação de espécies reativas de oxigênio e produtos de oxidação de lipídios. Este gás instável vem se apresentando imuno inibidor em níveis elevados e imuno estimulante em baixas doses. . Foi objetivo deste estudo, ao utilizar bancos de dados nacionais e internacionais, ressaltar os efeitos positivos da aplicação de ozonioterapia como agente antimicrobiano e imunomodulador. Assim, com base na literatura é possível afirmar que esta terapia constitui uma proposta clinicamente promissora tendo em vista a constante demanda de substâncias imunomoduladoras e antimicrobianas e o baixo custo de investimento, alta eficiência e fácil manutenção do ozônio.

Palavras Chave: Ozônio. Ozonioterapia. Autoimune. Doença. Imunomodulação. Imunidade. Tratamento. Antimicrobiano.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina, Centro Universitário Sociesc – Unisociesc – Santa Catarina (SC) – Brasil.
E-mail: alinebpost@hotmail.com.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina, Centro Universitário Sociesc – Unisociesc – Santa Catarina (SC) – Brasil.
E-mail: carolineconradi@gmail.com.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina, Centro Universitário Sociesc – Unisociesc – Santa Catarina (SC) – Brasil.
E-mail: fernandaempp@gmail.com.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina, Centro Universitário Sociesc – Unisociesc – Santa Catarina (SC) – Brasil.
E-mail: marimarqueslima015@gmail.com.

ABSTRACT

Ozone, an allotropic variety of oxygen, is considered the second element of nature with the largest oxidative power. The base of its therapy is reactive oxygen species and lipid oxidation products. This unstable gas is an immune inhibitor at high levels and immunostimulant in lower doses. The aim of this study, using national and international databases, was to highlight the effects of the application of ozone therapy mainly as an antimicrobial and immunomodulatory agent. Therefore, based on the literature, it is possible to state that this therapy is a clinically promising proposal given the constant demand for immunomodulatory and antimicrobial substances and the low investment cost, high efficiency, and easy maintenance of ozone.

Key Words: Ozone. Ozone therapy. Autoimmune. Disease. Immunomodulation. Immunity. Treatment. Antimicrobial.

INTRODUÇÃO

O ozônio (O_3), uma variedade alotrópica do oxigênio (O_2), serve como barreira contra os raios ultravioletas (UV) emitidos pelo sol e se forma naturalmente na atmosfera por reações fotoquímicas, onde, os raios UV agem como uma descarga elétrica rompendo a ligação do oxigênio e transformando-o em oxigênio atômico (O) que irá se combinar individualmente com outras moléculas de O_2 , formando o O_3 no ambiente (MARQUES, 2008).

Segundo Torres et al. (1996), é considerado o segundo elemento da natureza com maior poder oxidativo, perdendo somente para o flúor. Ao ter sua estrutura química descoberta, passou a ser produzido com a finalidade de auxiliar na desinfecção da água, onde sua instabilidade é uma característica desejável, pois não deixa resíduos danosos ao meio ambiente (LAPOLLI et al., 2003).

A ação do O_3 na formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e produtos de oxidação de lipídios (LOPs) é a base de sua terapia, sendo que as EROs são de rápida ação, podendo levar até menos de um segundo para serem destruídas, já as LOPs, tem meia-vida maior e são difundidas por todo o organismo, pois são diluídas nos fluidos corporais, como plasma, urina e linfa (MENDES, 2018; JUCHNIEWICZ, LUBKOWSKA 2020).

A ozonoterapia, modalidade que faz do O_3 como agente terapêutico em várias doenças, é utilizada desde o século XIX, atualmente, é uma prática aprovada em vários países, dentre eles o Brasil, e vem para complementar a medicina convencional, sendo considerada de baixo custo de investimento, alta eficiência e baixa manutenção. Extremamente promissora clinicamente, possui grande capacidade de regular o sistema imunológico, aumentando ou diminuindo resposta, em casos de COVID-19, doenças autoimunes, como a fibromialgia, entre outras (SIMÕES, BASTOS, 2021; TIRELLI et al., 2018; BOCCI et al., 1998; BARBOSA, 2021).

As doenças autoimunes (DAI) compõem um grupo heterogêneo de doenças resultantes da perda da capacidade do sistema imunológico em reconhecer estruturas próprias e o que é estranho e potencialmente danoso. Essas patologias, são normalmente indetectáveis por longos períodos de tempo antes do aparecimento de sintomas mais proeminentes, afetam um ou mais órgãos e

resultam na destruição total dos tecidos afetados (SOUZA, et al., 2010; COSTA, et al., 2019).

Segundo a Declaração de Madrid sobre terapia ozônica (2020), na medicina atual as DAI possuem a imunossupressão como a terapia convencional de escolha, porém em pacientes com sintomas avançados, o uso crônico de medicações pode ser algo dispendioso e até nocivo, são nestes casos que a ozonioterapia entra, sendo uma excelente alternativa uma vez que sua aplicação segura, possui diversos benefícios e eficiência comprovados.

As vias de administração do ozônio são diversas, podendo ser tópicas, subcutâneas, intramuscular e endovenosa. As mesmas vêm auxiliando em inúmeros casos de disfunções em razão das propriedades como bactericidas, fungicidas, virustáticas e imunomoduladoras do O₃, bem como a capacidade de aumentar a oxigenação (MELLO, et al., 2020; BOCCI, 2005; JUCHNIEWICZ, LUBKOWSKA 2020).

MÉTODO

Para a realização deste trabalho, foi utilizada uma revisão bibliográfica, por pesquisa qualitativa, descritiva, não exaustiva, exploratória, atrás do levantamento de dados em livros, revistas acadêmicas e artigos científicos, nacionais e internacionais, disponíveis em bases eletrônicas como, Portal de Periódicos da Capes, Google Acadêmico, Pubmed e Scielo, utilizadas como palavras chave: "Ozonioterapia/Ozone therapy", "imunidade/immunity", "auto-hemoterapia/autohemotherapy" e "tratamento/treatment".

Os critérios de inserção escolhidos foram: artigos originais que abordassem o tema escolhido, publicados entre os anos de 1996 a 2021, e os critérios de exclusão foram artigos publicados com data inferior a 1996, e que não se limitassem ao conteúdo em questão.

Sendo assim, foram abordados os estudos, através da leitura sistemática de artigos que correlacionaram os critérios de inclusão, evidenciando a ozonioterapia, seus benefícios, ação imunorreguladora e antimicrobiana.

DESENVOLVIMENTO

1 DOENÇAS AUTOIMUNES

Sendo um sistema interativo (PARKIN, COHEN, 2001), cujas células podem ser encontradas por todo o corpo, o sistema imunológico possui uma rede especializada de órgãos que, frente à um patógeno como vírus, bactéria ou fungo geram uma resposta regulada e capaz de produzir rapidamente um grande número de células de defesa (MCCOMB et al, 2019). Segundo Abbas (2007), é papel do sistema imune manter a homeostase do organismo ao reconhecer e não responder às estruturas/antígenos próprios promovendo a chamada autotolerância.

A imunidade é essencialmente dividida em duas partes, respostas inatas e adaptativas, que embora na prática interajam de forma ativa, são diferenciadas por sua velocidade e especificidade (PARKIN, COHEN, 2001). A imunidade inata ou natural é composta por células fagocitárias que liberam mediadores inflamatórios, como os neutrófilos, eosinófilos, basófilos e células *natural killers*, além de fatores teciduais, como alterações vasculares e edema. A imunidade adaptativa ou humoral específica faz uso do sistema humoral e celular, com a proliferação dos linfócitos B e linfócitos T, respectivamente, ambos responsáveis por respostas específicas frente a um antígeno (DELVES, RIOTT, 2000). Embora rápida, as respostas inatas podem provocar danos aos tecidos saudáveis, vista sua baixa especificidade. Já as respostas adaptativas são significativamente específicas, porém demoram dias, e até semanas para se desenvolver, estas possuem memória, sendo assim uma exposição subsequente gera uma resposta, que embora não imediata, é mais rápida e agressiva (PARKIN, COHEN, 2001).

As doenças autoimunes, são originárias das falhas no sistema imunológico em distinguir entre antígenos estranhos e os do próprio hospedeiro (ARAÚJO, 2017), e segundo Habka (2017) são diferentes síndromes clínicas, cujo denominador comum são as várias alterações na resposta imune padrão, que resultam na perda da tolerância para constituintes do próprio corpo. Normalmente, a evolução e manifestações clínicas dessas doenças apresentam-se como, uma inflamação no tecido, com uma subsequente disfunção do órgão (LEE, KAVANAUGH, 2006).

Murphy, Travers e Walport (2010), classificam as DAI em duas categorias, as doenças autoimunes específicas, cuja a autoimunidade é restrita ao um órgão

específico do corpo e as doenças autoimunes sistêmicas que acometem diversos órgãos e evoluem para cronicidade, uma vez que não é possível remover todos os autoantígenos.

2 IMUNOMODULAÇÃO

Lima (2007), revela que durante anos, drogas que manipulam o sistema imunológico foram chamadas de imunossupressores, retratando uma implicação negativa na indústria médica e na população. Os avanços na imunologia clínica vem esclarecendo a fisiopatologia de diversas doenças causadas pela exacerbação da resposta imune ou por imunodeficiências. Desta forma as terapias imunológicas modernas envolvem o uso de imunomoduladores, drogas, de uso tópico ou sistêmico, que manipulam, alteram e exploram as respostas imunes, sendo divididas em dois grupos básicos: os imunoestimuladores, que conduzem ao aumento da imunidade inata e adaptativa e os imunossupressores, que diminuem as atividades do sistema imune (LIMA 2004; LIMA 2007; MJOSBERG, 2016).

Desta forma, existem diversas substâncias que podem modular o sistema imunológico positivamente, sendo o O_3 uma delas, ele se apresenta imuno inibidor em níveis elevados e imuno estimulante em baixas doses, isso se deve a sua capacidade de regular o estresse oxidativo biológico, sendo capaz de estimular as defesas celulares, aumentar a quantidade de leucócitos, a capacidade fagocitária dos granulócitos e ao mesmo tempo intensificar a liberação de citocinas facilitando a ativação de monócitos e de linfócitos T (FERREIRA et al., 2013; ZENG, LU, 2018).

3 OZONIOTERAPIA E SUA HISTÓRIA

Alótropo do O_2 , o O_3 , é uma molécula triatômica, com estrutura cíclica e detentora de um alto poder oxidativo. Seu gás não possui coloração, é mais pesado que o ar e detém cheiro característico (FERREIRA et al., 2013).

De acordo com a Associação Brasileira de Ozonioterapia, a história do O_3 iniciou-se em 1834, através do químico e pesquisador alemão, Dr. Christian Friedrich Schoenbein, justamente ao perceber que ao submeter o O_2 a uma descarga elétrica, um odor específico era liberado, este foi nomeado de *ozein*, do grego “aquilo que cheira”. A produção de O_3 , entretanto, foi possível somente em 1857,

quando o físico Werner Von Siemens desenvolveu o primeiro aparelho que efetuava descargas elétricas em átomos de O_2 , o gerador de alta frequência.

Na Europa, durante a primeira guerra mundial, médicos alemães e ingleses já utilizavam o O_3 no tratamento de feridas infectadas e gangrenas. Apesar disso, a ozonioterapia, como conhecemos hoje só iniciou em 1935, com cirurgião e professor austríaco Erwin Payr, este após experimentar o tratamento com O_3 através de seu dentista, escreveu uma publicação de 290 páginas intitulada de "O tratamento com ozônio na cirurgia".

No Brasil, a ozonioterapia teve início apenas em 1975, na cidade de São Paulo, através de Heinz Konrad, sendo trabalhosa em razão da deficiência de materiais resistentes ao O_3 e sua prática só foi difundida para Santa Catarina na década de 90, com Edson Cesar Philippi. Apesar de em alguns países, como a Alemanha, as provedoras de planos de saúde pagarem este tratamento desde 1980, o Sistema Único de Saúde (SUS), considerou a ozonioterapia como uma alternativa válida para o tratamento de diversas doenças somente em 2018 (BOCCI, 2008).

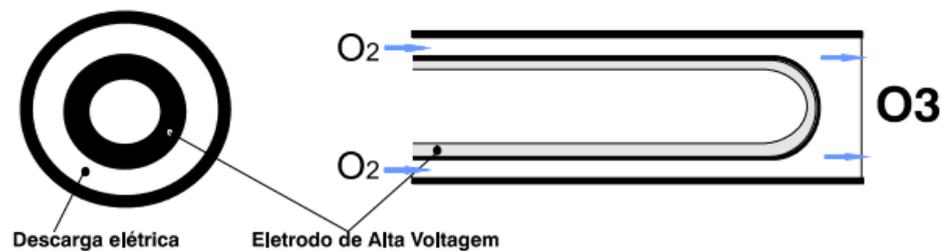
4 OBTENÇÃO DO OZÔNIO MEDICINAL

A conversão de O_2 em O_3 é feita por geradores (figura 1) no momento de uso (JUNIOR, LAGES, 2012). Tal conversão é de 1 a 5% de ozônio, sendo o restante oxigênio medicinal (BOCCI, 2008). No equipamento, ocorre um método chamado "descarga silenciosa", o O_2 medicinal passa por uma célula e uma descarga elétrica de alta voltagem e alta frequência transforma-o em O_3 (figura 2). A concentração de O_3 produzida é determinada principalmente por três fatores: tensão elétrica, fluxo de gás e espaço entre os eletrodos (PHILOZON, 2018). A estabilidade do O_3 na mistura oxigênio-ozônio é dependente da temperatura e da concentração de O_3 , desta forma quanto maior a concentração e maior a temperatura, maior a dissociação, e vice-versa, por exemplo em concentração de 50 mg/ml de O_3 a uma temperatura de 20 °C sua decomposição ocorre em 40 minutos. Desta forma, não é possível armazená-lo, devendo ser sempre gerado no momento do uso (BOCCI, 2005). A exposição do O_3 por via aérea não é um protocolo de tratamento, uma vez que sua toxicidade progressiva pode ser prejudicial ao sistema pulmonar e outros órgãos, altas concentrações podem gerar óbito em poucos minutos.

Figura 1: Gerador de ozônio, produção e utilização imediata. Fonte: PHILOZON, 2018.



Figura 2: Princípio de geração de ozônio. Fonte: PHILOZON, 2018.



5 OZÔNIO, UM PODEROSO OXIDANTE

Marques (2008) descreve que o ozônio tem a capacidade de induzir a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e que estas, quando em concentrações controladas estimulam a produção de antioxidantes e de compostos derivados de ácidos graxos poliinsaturados (AGPI). Bocci (1996; 2005) afirma que o O_3 tem a capacidade imediata de reagir com moléculas presentes nos fluidos biológicos como enzimas, DNA, RNA e os carboidratos (mais especificamente os ácidos graxos poliinsaturados), uma vez que todos esses compostos atuam como doadores de elétrons e sofrem oxidação.

Para melhor entendimento da ação biológica do O_3 nos fluidos é essencial lembrarmos que a respiração celular é baseada na presença de O_2 , o que promove a liberação das EROs. Estas podem atacar e lesionar várias moléculas imprescindíveis ao corpo humano, como as proteínas, o DNA e as membranas, ocasionando doenças crônicas, o envelhecimento, entre outras (MARQUES, 2008).

Juchniewicz et al. (2020) afirma que os mecanismo de ação do O_3 envolvem essencialmente dois processos, que são base de sua terapia, são eles:

5.1 Reação Inicial: Espécies Reativas de Oxigênio

Espécies Reativas de Oxigênio ou EROs, são moléculas com meia-vida curta, cuja produção se dá quando o O_2 , reduzido de forma univalente, deixa um elétron livre em sua órbita externa (MARQUES, 2008). Atuam como reguladores de transdução de sinal e representam importantes mediadores da defesa do hospedeiro e do sistema imunológico (HALLIWELL, et al., 2000). São consideradas EROs o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o radical hidroxila (OH), o oxigênio singelo (O_2), entre outros (MARQUES, 2008).

Sua molécula principal é o H_2O_2 , um oxidante não radical, normalmente produzido durante vários processos de relevância fisiológica, como a respiração celular por mitocôndrias e a desintoxicação xenobiótica, sendo também importante mensageiro celular e regulador da transcrição gênica (HALLIWELL, et al., 2000).

O H_2O_2 se destaca na química da ação do ozônio, pois este quando em contato com o sangue, rapidamente passa para o interior das hemácias, leucócitos e plaquetas onde sofre a ação de antioxidantes endógenos, se transformando em água. Justamente por passar pelo interior celular e desencadear várias reações ele se torna o principal mensageiro de todo o processo envolvendo o O_3 .

Nas hemácias o H_2O_2 facilita a liberação de O_2 , em leucócitos e células endoteliais pode estimular a produção de interleucinas, interferons, macrófagos, neutrófilos e óxido nítrico, enquanto nas plaquetas irá favorecer a liberação de fatores de crescimento. (DI PAOLO, et al., 2005).

5.2 Reação Secundária: Peroxidação Lipídica

Processo no qual as EROs atacam os AGPI, desintegrando as membranas celulares e promovendo a perda de permeabilidade. A peroxidação lipídica gera mais EROs, H_2O_2 especialmente, e uma gama de aldeídos conhecidos como produtos de oxidação de lipídios ou LOPs (MARQUES, 2008).

Sua produção segue em peroxidação de AGPI presentes no plasma, induzindo proteínas de estresse oxidativo, como a heme-oxigenase I (HO-1 ou HSP-32) que, após quebrarem a molécula heme, presente no interior da hemácias, fornece compostos úteis como o gás carbônico (CO_2) e a bilirrubina para serem distribuídos por todos os tecidos (JUCHNIEWICZ et al., 2020). É essencial que o estresse oxidativo ocasionado pelas LOPs seja corrigido, obtendo a regulação positiva dos sistemas antioxidantes endógenos, ativação das funções imunológicas junto com a supressão de processos inflamatórios, através da ativação da hipóxia induzida fator-1 α (HIF-1a), fator nuclear de ativação Células T (NFAT), relacionadas ao fator nuclear eritróide 2, fator de resposta antioxidante do fator 2 (Nrf2-ARE), e as vias da proteína-1 ativada (AP-1) (TIRELLI et al., 2019).

As LOPs podem atingir qualquer órgão, porém tem um impacto especial na medula óssea, onde promovem a liberação de células tronco, e são responsáveis por efeitos biológicos tardios, uma vez que têm uma semi-vida mais longa (MENDES, 2018).

6 AÇÃO IMUNOMODULADORA E ANTI MICROBIANA DO OZÔNIO

O ozônio mostra sua atividade antiinflamatória por meio da modulação do inflamassoma de NLRP3, atuando diretamente sobre NRF2 (Fator Nuclear E2 relacionado ao fator 2). O NLRP3 é um complexo citosólico responsável pela produção de interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-18 (IL-18), desempenhando um papel crucial no início e durante a inflamação em várias doenças, incluindo infecções virais, como COVID-19. O NRF2, leva a uma redução da sobrecarga de ferro e do estresse oxidativo subsequente, induzido pela ferritina elevada, impedindo a apoptose induzida pelo estresse oxidativo (CATTEL et al., 2021; AKBUDAK et al., 2019).

O ozônio provou ser eficaz contra bactérias (gram-negativas e gram-positivas), vírus e fungos, possuindo efeito antimicrobiano. Através da oxidação começa a destruir as paredes celulares e membranas citoplasmáticas dos microrganismos, uma vez que a membrana é danificada, a permeabilidade aumenta e as moléculas de O₃ podem facilmente entrar nas células, destruindo glicoproteínas, glicolipídeos e aminoácidos o que inibe o controle enzimático dessas células (ZENG, LU, 2018; ALMAZ, SÖNMEZ, 2015). Além de oxidante, o O₃ pode realizar ação antiviral interferindo na fase de replicação do vírus, e isto se dá à sua capacidade de oxidar resíduos de cisteína através da formação de pontes dissulfeto presentes nas estruturas de vírus. Esse processo consiste em oxidação e inativação dos receptores virais específicos usados para criação da estrutura de ligação da membrana celular, inibindo, sua primeira fase, a penetração celular (CATTEL et al., 2021).

7 VIAS DE APLICAÇÃO DO OZÔNIO

Dentre as diversas vias de aplicação possíveis com o ozônio, como via auricular, subcutânea, tópico (óleo ozonizado e água ozonizada), parental e vaginal (FERNÁNDEZ et al., 2019), se destaca a intravenosa conhecida também como auto-hemoterapia menor, intramuscular e retal para objetivos imunoreguladores em função das propriedades físico-químicas do ozônio, sendo o melhor veículo para transmitir as mensagens geradas por este gás (BOCCI, 2006).

DISCUSSÃO

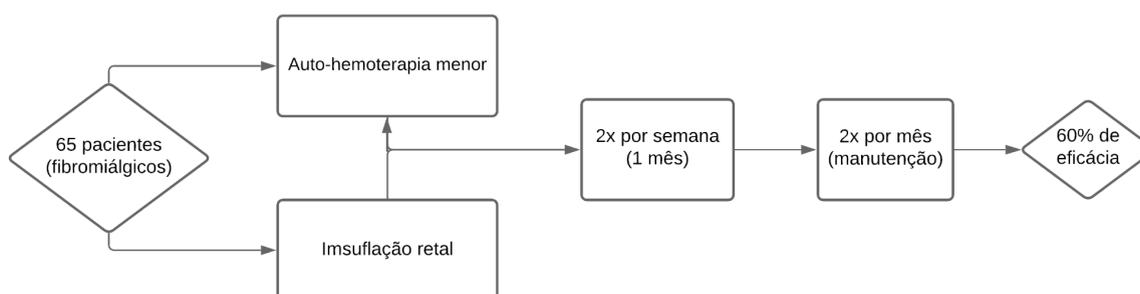
A ação do ozônio no organismo tem sido estudada há muito tempo, sendo ele uma molécula instável, considerado o segundo elemento da natureza com maior poder oxidativo (BOCCI, 2008; TORRES et al., 1996). Com tal efeito, se mostra interessante contra microrganismos e possui ação imunomoduladora (BOCCI, 2006; JUCHNIEWICZ et al., 2020; HALLIWELL, et al., 2000; DI PAOLO, et al., 2005; MENDES, 2018).

Referente a sua geração, não é possível armazená-lo, devendo ser sempre gerado no momento do uso (JUNIOR, LAGES, 2012; PHILOZON, 2018; BOCCI, 2005). Pode ser aplicado por técnicas como auto-hemoterapia, insuflação retal, tópica ou subcutânea (BOCCI, 2006; JUCHNIEWICZ et al., 2020; HALLIWELL, et al., 2000; DI PAOLO, et al., 2005; MENDES, 2018).

A aplicação de ozônio, desencadeia um processo de formação de EROs, onde se destaca o H_2O_2 , ambos irão atuar como reguladores de transdução de sinal e representam importantes mediadores da defesa do hospedeiro e do sistema imunológico (BOCCI, 2006; JUCHNIEWICZ et al., 2020; HALLIWELL et al., 2000). Subsequente há formação das LOPs que podem atingir qualquer órgão, sendo responsáveis por efeitos biológicos tardios, além de regularem o estresse oxidativo (MENDES, 2018; JUCHNIEWICZ et al., 2020; TIRELLI et al., 2019; MELO, 2020).

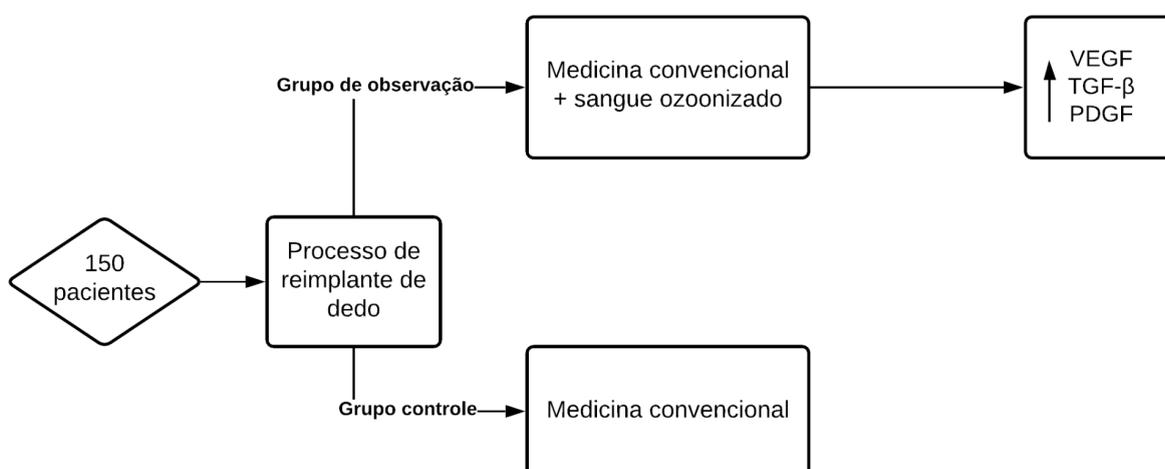
Portanto, conforme afirmações acima, existem estudos aplicados para dimensionar a aplicabilidade do O_3 em patologias. Conforme Fernández et al. (2019), diagrama 01, em um estudo com 65 paciente com fibromialgia, aplicando a ozonioterapia pelas vias de auto-hemoterapia ou insuflação retal, duas vezes por semana durante um mês e depois duas vezes por mês como terapia de manutenção, tal método mostrou que 60% dos pacientes tiveram resultados clínicos satisfatório, indicando que a ozonioterapia é eficaz na fibromialgia.

Diagrama 01: Simplificação do estudo de Fernández et al. (2019). Fonte: Autoras, 2021.



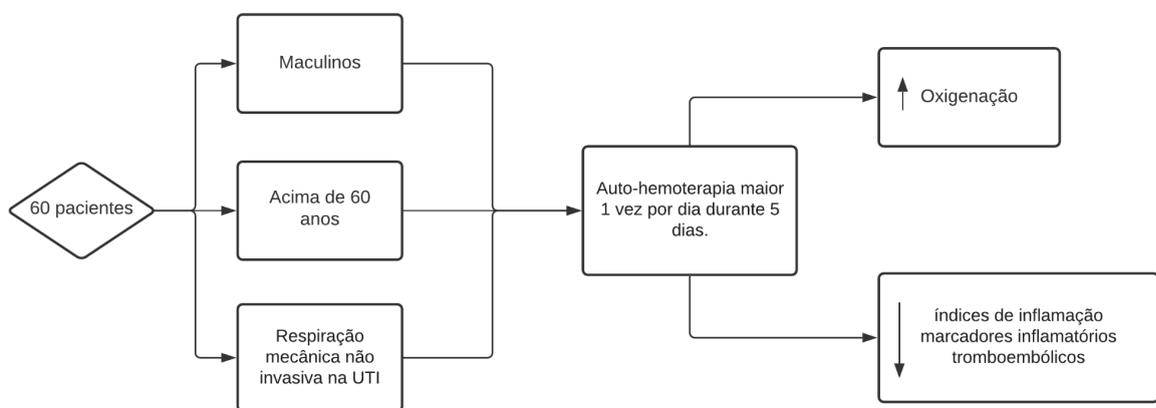
Ou ainda em um estudo de He et al. (2020), diagrama 02, um total de 150 pacientes com reimplante de dedo foram selecionados. Os pacientes foram divididos em grupos de observação e de controle conforme diferentes métodos de tratamento. O grupo de observação recebeu tratamento adicional de sangue autólogo de O₃, enquanto o de controle recebeu a medicina convencional. Foi, então, comparado o número de leucócitos e os níveis de expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador-β (TGF-β), e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) nos dois grupos de pacientes antes e depois da intervenção. Avaliou-se o tempo de internação e sobrevida do dedo reimplantado nos dois grupos, bem como valores de fluxo sanguíneo. Os resultados apresentados foram positivos, uma vez que 7 dias após a operação, os níveis séricos de VEGF, TGF-β e PDGF no grupo de observação foram significativamente maiores nos seguintes cenários: antes da operação, 1 dia após a operação, e o grupo controle. Concluindo que intervenções com auto-hemoterapia com O₃ após o reimplante de dedo pode significativamente aumentar o número de glóbulos brancos, aliviar a dor pós-operatória e melhorar a taxa de sobrevivência do dedo. A auto-hemoterapia com O₃ também melhora a microcirculação após anastomose do dedo regulando positivamente a expressão de VEGF, TGF-β e PDGF no sangue. A metodologia da auto-hemoterapia com O₃ neste estudo foi coletar 100 ml de sangue venoso com 2,5% de ácido cítrico e 20 ml de anticoagulante de sódio. Depois de ser completamente misturado com 100 mL de O₃ com uma concentração de 30 µg/mL, este foi infundido por via intravenosa em 20 minutos e os pacientes foram tratados uma vez a cada 24 horas por 7 dias consecutivos.

Diagrama 02: Simplificação do estudo de He et al. (2020). Fonte: Autoras, 2021.



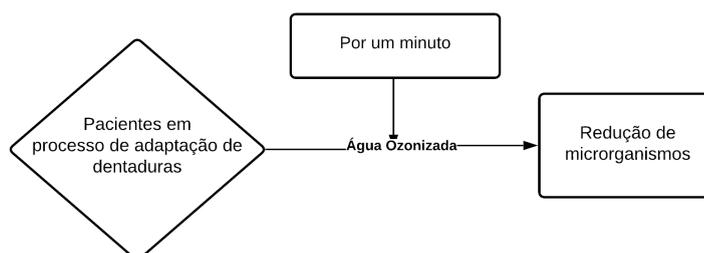
Já no estudo de Franzini et al. (2020), diagrama 03, apesar de relativamente pequeno, foram avaliados 60 homens acima dos 60 anos com COVID-19 em condição de respiração mecânica não invasiva na UTI. A metodologia realizada foi auto-hemoterapia maior com O₃, 1 vez por dia durante 5 dias. Após o tratamento, uma melhora significativa nos índices de inflamação e oxigenação ocorreu rapidamente mantendo-se constante 9 dias após o tratamento. Além disso, marcadores inflamatórios e tromboembólicos (CRP, IL-6, dímero D) apresentaram significativa redução.

Diagrama 03: Simplificação do estudo de Franzini et al. (2020). Fonte: Autoras, 2021.



Além da cadeia de LOPs e EROs, há também sua ação antimicrobiana, onde atua contra bactérias, fungos e vírus, através da capacidade de inativar os mesmos (ZENG, LU, 2018; ALMAZ, SÖNMEZ, 2015). Tal ação tem importância, visto que estes agentes afetam nosso sistema imune constantemente. Um estudo de Arita, et al. (2005), diagrama 04, avaliou o efeito da água ozonizada na redução de *Candida albicans* na superfície de adaptação das dentaduras. Os autores encontraram que a exposição ao fluxo de água ozonizada por um minuto foi capaz de reduzir consideravelmente a quantidade deste microrganismo, sugerindo que a aplicação da água ozonizada pode ter grande utilidade na redução de fungos.

Diagrama 04: Simplificação do estudo de Arita et al. (2020). Fonte: Autoras, 2021.



A presente discussão, vem para justificar a relevância do O₃ na imunomodulação, uma vez que o mesmo influencia o estresse oxidativo biológico. Exemplos de sua eficácia foram mostrados em doenças como a fibromialgia e fungos, como a *Candida albicans*. Os presentes estudos demonstram sua relevância para melhorar a microcirculação, aliviar a dor pós-operatória ou ainda dor devida à patologia, além de diminuir marcadores inflamatórios, favorecendo uma cura/manutenção da doença (ARITA et al., 2004; MENDES, 2018; JUCHNIEWICZ et al., 2020; HALLIWELL et al., 2000; AKBUDAK, 2019; TRAINA, 2008).

Referente a auto-hemoterapia, tal se mostrou mais presente em relação a efetividade via sistêmica em casos de COVID-19 e replante de dedo, enquanto a via tópica, por água ozonizada, quando se refere a sua ação antimicrobiana, fúngica e viral, como citado nos estudos Arita et al., 2005, Franzini et al., 2020, He et al., 2020.

A aplicação com objetivos para modulação do sistema imune já apresenta resultados favoráveis na literatura, assim essa revisão pode confirmar a ação do ozônio para a mesma. Mostrando, desta forma, uma opção para tratamento adicionais aos convencionais, vindo para agregar positivamente, visto que, seu uso é de baixo custo e fácil aplicabilidade para diversas situações hospitalares.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise dos artigos revisados neste estudo, concluiu-se que o ozônio possui duas principais formas de ação, sendo elas imunomodulação e ação antimicrobiana. Oliveira et al. (2007), relata que, comparado ao uso de outras tecnologias, como terapia de pressão negativa e oxigenoterapia hiperbárica (OHB), o ozônio tem baixo custo de investimento, alta eficiência e fácil manutenção, sendo por isso muito promissor clinicamente.

Conclui-se que mesmo sendo utilizado, em outros países, por mais de 100 anos, como uma alternativa ao tratamento convencional de diversas doenças, e sendo detentor de efeitos benéficos comprovados, podendo diminuir a quantidade de procedimentos e os custos de tratamento contra doenças crônicas, existem poucas pesquisas no Brasil com o objetivo de descobrir outras propriedades biológicas, para promover mais credibilidade para essa terapia.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K. **Imunologia básica**. Elsevier Brasil, 2007.

AKBUDAK, Ismail Hakki.; KUCUKATAY, Vural.; KILIC-ERKEK, Ozgen.; OZDEMIR, Yasin.; BOR-KUCUKATAY, Melek. Investigation of the effects of major ozone autohemotherapy application on erythrocyte deformability and aggregation. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 71, n. 3, p. 365-372, 2019.

ALMAZ, Merve Erkmen; SÖNMEZ, Işıl Şaroğlu. Ozone therapy in the management and prevention of caries. **Journal of the formosan medical association**, v. 114, n. 1, p. 3-11, 2015.

ARAÚJO, Maria Danielly Benício de. Prevalência de doenças autoimunes na atenção primária à saúde. 2017.

ARITA, M.; NAGAYOSHI, M.; FUKUIZUMI, T.; OKINAGA, T.; MASSUMI, S.; MORIKAWA, M.; KAKINOKI, Y.; NISHIHARA, T. Microbicidal efficacy of ozonated water against *Candida albicans* adhering to acrylic denture plates. **Oral microbiology and immunology**, v. 20, n. 4, p. 206-210, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA. Disponível em: <<https://www.aboz.org.br/>>. Acesso em: 15 de novembro de 2021.

BARBOSA, Renata Braga et al. Ozonioterapia como opção de tratamento contra COVID-19: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e469101321228-e469101321228, 2021.

BOCCI, Velio, ALDINUCCI, Carlo, The use of hydrogen peroxide as a medical drug. **Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia**, v. 4, n.1, p.30-39, 2005.

BOCCI, Velio. Ozone: A new medical drug. The Netherlands: Springer, 2011.

BOCCI, Velio. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. State of the Art. **Archives of Medical Research**, v.37, n.4, p.425-435, 2006.

BOCCI, Velio. Why orthodox medicine has not yet taken advantage of ozone therapy. **Archives of Medical Research**. v.39 n.2: p.259–60, 2008.

BOCCI, Velio et al. Lack of efficacy of ozone therapy in HIV infection. **Clinical microbiology and infection**, v. 4, n. 11, p. 667-669, 1998.

CATTEL, Francesco et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. **Virus research**, v. 291, p. 198207, 2021.

CLAVO, Bernardino et al. Ozone therapy as adjuvant for cancer treatment: is further research warranted?. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.

COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA-JÚNIOR, Antonio Carlos Souza; PINHEIRO, Adenilson Lobato. Fatores associados à etiologia e patogênese das doenças autoimunes. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 2, p. 92-106, 2019.

DELVES, Peter J.; ROITT, Ivan M. The immune system. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 1, p. 37-49, 2000.

DI PAOLO, N.; GAGGIOTTI, E.; GALLI, F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. **Redox Report**, v.10 n.3: p.121-130, 2005.

FERREIRA, Sabrina.; MARIANO, Ronaldo Célio.; GARCIA, Idelmo Rangel Júnior.; PELLIZZER, Eduardo Piza. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. **Revista Odontológica de Araçatuba**, p. 36-36, 2013.

FRANZINI, Marianno.; VALDENASSI, Luigi.; RICEVUTI, Giovanni.; CHIRUMBOLO,

Salvatore.; DEPFENHART, Markus.; BERTOSSO, Dario.; TIRELLI, Umberto. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. **International immunopharmacology**, v. 88, p. 106879, 2020.

HABKA, Amanda de Castro. A relação da vitamina D com as doenças autoimunes. 2017.

HALLIWELL, Barry; CLEMENT, Marie Veronique; LONG, Lee Hua. Hydrogen peroxide in the human body. **FEBS letters**, v. 486, n. 1, p. 10-13, 2000.

HE, Shaoyi et al. Effects of ozone autohemotherapy on blood VEGF, TGF-beta and PDGF levels after finger replantation. **Ann. Palliat Med**, v. 9, p. 3332-3339, 2020.

ISCO3. **Declaração de Madri sobre Ozonioterapia**, 3 ed. Madrid. . Disponível em <https://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos_cientificos/158/f15f529733ceb0acac6aecd2eca4bbfa.pdf>. Acesso em: 21 de novembro de 2021.

JUCHNIEWICZ, Hanna; LUBKOWSKA, Anna. Oxygen-ozone (O₂-O₃) therapy in peripheral arterial disease (PAD): A review study. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 16, p. 579, 2020.

JÚNIOR, José Oswaldo de Oliveira; LAGES Gustavo Veloso. Ozonioterapia em lombociatalgia. **Revista Dor**, v. 13, n. 3, 2012.

LAPOLLI, Flávio Rubens et al. Desinfecção de efluentes sanitários por meio de ozonização. In: GONÇALVES, Ricardo. **Desinfecção de efluentes sanitários**. Rio de Janeiro: RiMa Artes e Textos, 2003. Projeto PROSAB, p. 190-209. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/303984958_Desinfeccao_de_efluentes_sanitarios> . Acesso em: 15 de novembro de 2021.

LEE, Susan J.; KAVANAUGH, Arthur. 4. Autoimmunity, vasculitis, and

autoantibodies. **Journal of allergy and clinical immunology**, v. 117, n. 2, p. S445-S450, 2006.

LIMA, Emerson Silva et al. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 37, n. 3, 2001.

LIMA, Hermênio Cavalcante. Imunologia clínica dos imunomoduladores. In: Lima HC, ed. Tópicos em Imunodermatologia Clínica. São Paulo: Segmento Farma; 2004. p.121-32.

LIMA, Hermênio Cavalcante. Fatos e mitos sobre imunomoduladores. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 82, p. 207-221, 2007.

MARQUES, Mariana Lage. **Estudo da ozonioterapia como contribuição para a odontologia veterinária**. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MCCOMB, Scott et al. Introduction to the Immune System., v.2024, p.1–24, 2019.

MELLO, Vangelina Lins et al. Ozonioterapia realizada pelo Enfermeiro na imunomodulação em paciente com “Craurose vulvar”: relato de experiência. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, 2020.

MENDES, João Filipe da Silva. **Ozonioterapia intra-articular em boletos de cavalos com osteoartrite: quais os seus efeitos melhoradores da patologia?**. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária.

MJOSBERG, J.; Spits H. Human innate lymphoid cells. **Allergy Clin Immunol**, v.138, n.5: p.1265–1276, 2016.

FERNÁNDEZ, Ana Moreno.; GARCIA, Laura Macías.; ORTIZ, Tamara.; RODRÍGUEZ, Ana Fernández.; ESTRADA, Angel Moliní.; MIGUEL, Manuel de. Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. **Acta Reumatológica Portuguesa**, 44 (3), 244-249, 2019.

MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. Falhas nos mecanismos de defesa do hospedeiro. **Imunologia de Janeway**, v. 7, p. 495-544, 2010.

OLIVEIRA, Juliana Trench Ciapoane de. Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo 2007.

PARKIN, Jacqueline; COHEN, Bryony. An overview of the immune system. **The Lancet**, v. 357, n. 9270, p. 1777-1789, 2001.

PHILOZON, Geradores de ozônio. Instrução de uso gerador de ozonio Philozon Medplus e Medplus V. 2018.

SIMÕES, Amanda Victor.; BASTOS, Mona Lisa Pontes da Fontoura **O uso da ozonioterapia no tratamento de reparo tecidual: revisão de literatura**. 2021. Tese de Doutorado.

SOUZA, Alexandre Wagner Silva de et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 665-679, 2010.

TIRELLI, U.; CIRRITO, C.; PAVANELLO, M.; DEL PUP, L.; LLESHI, A.; BERRETTA, M. Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue-A short report. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v.22 n.22, p.8030-8033, 2018.

TORRES, E.; FERREIRA, A.; RÍMOLI, C. Estudo das propriedades desinfetantes do ozônio em alimentos. **Higiene Alimentar**, v. 10, n. 42, p. 18-23, 1996.

TRAINA, Andréia Aparecida. Efeitos biológicos do ozônio diluído em água na reparação tecidual de feridas dérmicas em ratos. 2008. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

ZENG, Jinrong; LU, Jianyun. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. **International immunopharmacology**, v. 56, p. 235-241, 2018.