

Oxigênio-ozonioterapia na prática clínica humana: uma revisão integrativa de literatura*Oxygen-ozone therapy in human clinical practice: an integrative literature review**Terapia de oxígeno-ozono en la práctica clínica humana: una revisión integrativa de la literatura***Karyta Jordana Santos de Paula¹**

ORCID: 0000-0002-3968-8098

Marcia Helena de Souza Freire¹

ORCID: 0000-0003-3941-3673

¹Universidade Federal do Paraná.
Paraná, Brasil.**Como citar este artigo:**

Paula KJS, Freire MHS. Oxigênio-ozonioterapia na prática clínica humana: uma revisão integrativa de literatura. Glob Acad Nurs. 2022;3(3):e265.

<https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200265>**Autor correspondente:**

Karyta Jordana Santos de Paula

E-mail: karytajordana@gmail.comEditor Chefe: Caroliny dos Santos
Guimarães da FonsecaEditor Executivo: Kátia dos Santos
Armada de Oliveira**Submissão:** 13-05-2022**Aprovação:** 30-06-2022**Resumo**

Objetivou-se sumarizar as recentes evidências científicas relacionadas à prática da terapia oxigênio-ozônio no atendimento clínico humano. Revisão integrativa com inclusão de artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre 2018 e 2021. Bases de dados utilizadas: BVS; CINAHL; EMBASE; COCHRANE; PUBMED; e, WoS. Os descritores foram escolhidos mediante o acrônimo PICO da questão norteadora. Para o desenvolvimento da revisão seguiram-se as recomendações do Guideline Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) e, foi realizada avaliação do nível de evidência dos artigos segundo Oxford Centre. Incluídos 24 artigos cujos métodos de pesquisa foram: Relatos de Casos (33,3%); Ensaios Clínicos (33,3%); Revisões Sistemáticas (12,5%); Scoping Review (4,2%); Estudo Caso-controlado (8%); Estudo Quase-experimental (4%); e, Série de Casos (4%). Os principais acometimentos tratados com oxigênio-ozonioterapia foram: as doenças osteoarticulares; COVID-19; infecções; feridas; fibromialgia. E ainda, o processo da reprodução assistida. O grau de recomendação dos estudos analisados, conforme Oxford, foram: 54,2%, Grau A; 12,5%, Grau B; e, 33,3% Grau C. Como uma inovadora abordagem terapêutica integrativa e complementar, a Oxigênio-Ozonioterapia foi apontada como aplicável com sucesso para o tratamento de situações de saúde específicas em diversos cenários.

Descritores: Ozônio; Enfermagem Baseada em Evidências; Medicina; Prática Clínica Baseada em Evidências; Práticas de Saúde Integrativas e Complementares.**Abstract**

The aim was to summarize the recent scientific evidence related to the practice of oxygen-ozone therapy in human clinical care. Integrative review with the inclusion of articles in Portuguese, English and Spanish, published between 2018 and 2021. Databases used: VHL; CINAHL; BASE; COCHRANE; PUBMED; and, WoS. The descriptors were chosen using the acronym PICO of the guiding question. For the development of the review, the recommendations of the Guideline Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) were followed and the level of evidence of the articles was evaluated according to the Oxford Centre. Included 24 articles whose research methods were: Case Reports (33.3%); Clinical Trials (33.3%); Systematic Reviews (12.5%); Scoping Review (4.2%); Case-control study (8%); Quasi-experimental study (4%); and, Case Series (4%). The main conditions treated with oxygen-ozone therapy were: osteoarticular diseases; COVID-19; infections; wounds; fibromyalgia. Yet, the process of assisted reproduction. The degree of recommendation of the analyzed studies, according to Oxford, were: 54.2%, Grade A; 12.5%, Grade B; and 33.3% Grade C. As an innovative integrative and complementary therapeutic approach, Oxygen-Ozone Therapy was identified as successfully applicable for the treatment of specific health situations in different scenarios.

Descriptors: Ozone; Evidence-Based Nursing; Medicine; Evidence-Based Clinical Practice; Integrative and Complementary Health Practices.**Resumen**

El objetivo fue resumir la evidencia científica reciente relacionada con la práctica de la oxigenoterapia con ozono en la atención clínica humana. Revisión integradora con inclusión de artículos en portugués, inglés y español, publicados entre 2018 y 2021. Bases de datos utilizadas: BVS; CINAHL; BASE; COCHRANE; PUBLICADO; y WoS. Los descriptores fueron elegidos utilizando la sigla PICO de la pregunta orientadora. Para el desarrollo de la revisión se siguieron las recomendaciones de la Guideline Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) y se evaluó el nivel de evidencia de los artículos según el Oxford Centre. Se incluyeron 24 artículos cuyos métodos de investigación fueron: Informes de Casos (33,3%); Ensayos Clínicos (33,3%); Revisiones Sistemáticas (12,5%); Revisión de Alcance (4,2%); Estudio de casos y controles (8%); Estudio cuasi-experimental (4%); y Serie de Casos (4%). Las principales patologías tratadas con oxígeno-ozonoterapia fueron: enfermedades osteoarticulares; COVID-19; infecciones; heridas; fibromialgia Y sin embargo, el proceso de reproducción asistida. El grado de recomendación de los estudios analizados, según Oxford, fue: 54,2%, Grado A; 12,5%, Grado B; y 33,3% Grado C. Como enfoque terapéutico integrador y complementario innovador, la Terapia de Oxígeno-Ozono fue identificada como aplicable con éxito para el tratamiento de situaciones específicas de salud en diferentes escenarios.

Descritores: Ozono; Enfermería Basada en la Evidencia; Medicamento; Práctica Clínica Basada en Evidencia; Prácticas de Salud Integrativas y Complementarias.

Introdução

Na natureza, o Ozônio (O_3) é uma molécula triatômica de Oxigênio, que se apresenta no estado gasoso, incolor, odor característico, produzida por descarga elétrica incidindo em moléculas de Oxigênio (O_2), constituindo-se na Camada de Ozônio da troposfera. Esta, nos protege da radiação ultravioleta excessiva, pelo que também é conhecido como o Gás da Vida¹. Contudo, sua produção pode ser realizada também por um equipamento médico, o gerador de ozônio medicinal, através de uma descarga elétrica de alta voltagem, que promove a quebra da molécula de O_2 e, na sequência, a reorganização das moléculas gerando uma mescla gasosa composta por O_2 e O_3 . Esta mescla é utilizada há mais de um século, inicialmente, sobretudo, para tratar feridas de guerra. É aplicada terapêuticamente em concentrações precisas, partir do oxigênio medicinal com pureza de até 99,9%, dentro de um range ou escala terapêutica, e foi denominada de Ozonioterapia², também conhecida como, Terapia Oxigênio-Ozônio (O_2/O_3), ou Oxigênio-Ozonioterapia.

Por ser uma molécula gasosa altamente reativa, o O_3 dissolve-se rapidamente em água, plasma e fluídos extracelulares. Contudo, a estreita dependência da temperatura e do pH do meio, a torna instável. O O_3 reagindo, ao contato com as biomoléculas, gera os seus subprodutos, denominados genericamente de ozonídeos, a saber: Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2); Superóxido (O_2^*); Radical Hidroxila (OH^*); e, Óxido Nítrico (NO^*)^{1,3}. Donde se conclui que as características do microambiente no qual ocorrerá a reação do O_3 , do ponto de vista clínico, influenciará na relevância da ação oxidante do gás³.

De maneira geral, quanto aos seus efeitos clínicos, eles são decorrentes da reação do O_3 que reage com as moléculas dos lipídeos, proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos, promovendo, por meio de moléculas mediadoras: melhor carreamento do oxigênio aos tecidos; ativação do sistema imune; liberação de fatores de crescimento; liberação de eritrócitos ditos superdotados; liberação de células mães; e, a regulação de enzimas antioxidantes³. Entende-se ainda que o O_3 não segue os princípios fundamentais da farmacologia clássica como absorção, distribuição, metabolismo e excreção, sendo, o mecanismo de ação da terapia sistêmica com o O_3 , um efeito indireto. Atua como modulador ou pró-droga e ao induzir mensageiros secundários, aumenta as respostas adaptativas subsequentes. Após essa reação rápida, que acontece em segundos, o O_3 desaparece⁴.

Com base nas suas propriedades, o O_3 é capaz de promover um estresse oxidativo rápido, sutil e transitório que, por sua vez, restabelece as vias de sinalização perdidas em condições patológicas, preservando o equilíbrio redox celular. Aumenta a ação antioxidante endógena através da função mitocondrial, bem como, regula os fatores de transcrição, além de possuir efeito imunomodulador devido ao feedback positivo e negativo de citocinas inflamatórias (ex: Interleucinas) e, pró-inflamatória (ex: Interferon- α [TNF- α]). Assim, a Ozonioterapia induz o resgate simultâneo das atividades fisiológicas descompensadas, reativando-as e reequilibrando-as⁵.

Enfatiza-se que, exatamente por reequilibrar reações fisiológicas descompensadas, a Ozonioterapia é considerada complementar e adjuvante ao tratamento padrão de variados agravos à saúde, favorecendo a eficácia dos fármacos e das demais terapias convencionais implementadas.

No cenário brasileiro, a Ozonioterapia foi incluída e reconhecida, em março de 2018, como uma nova prática incluída na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) do Sistema Único de Saúde (SUS). Sendo apontada a comprovada eficácia científica do seu potencial terapêutico, sobretudo relativo às ações bactericidas, fungicidas, inativação de leveduras e parasitas, além de possuir um efeito imunomodulador e, potencializador da regeneração tecidual⁶.

De maneira que as crescentes evidências científicas produzidas têm apontado para os seus efeitos terapêuticos seguros, além de evidenciarem as medidas para prevenção dos limitados efeitos indesejáveis, mais relacionados às contraindicações da aplicação do Ozônio terapêutico nos cuidados à saúde humana⁷⁻⁹. Assim, de modo a contribuir com a consolidação do conhecimento dos profissionais e gestores da área da saúde, assim como, dos usuários sobre a Terapia O_2/O_3 , há necessidade da continuidade das pesquisas para que sejam identificadas, sintetizadas e divulgadas as evidências

Objetivou-se sumarizar as recentes evidências científicas publicadas sobre a Terapia Oxigênio-Ozônio aplicada na prática clínica humana.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa com recorte temporal para as publicações científicas dos últimos 3 anos. Tomou-se como base o referencial metodológico de Whittemore e Knaff¹⁰, cumprindo-se as seguintes etapas: 1) Identificação do problema; 2) Busca na literatura; 3) Avaliação dos dados; 4) Análise dos dados; 5) Apresentação dos resultados. Esta revisão seguiu, desde sua concepção até a formatação para publicação, as recomendações do *Guideline Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement*¹¹.

Assim, a questão norteadora foi construída com o auxílio da estratégia PICo (*Patient/Problem, Intervention, Context*), sendo esta essencial para a construção de questões que busquem evidências para a prática clínica¹².

A questão de pesquisa foi definida como: *Quais são as recentes evidências científicas da utilização da Terapia Oxigênio-Ozônio na prática clínica humana?* Na qual, a População se referiu às pessoas que recebem a terapia em estudo, foi adotado o segmento de adultos (sem intervalo de idade especificado); a Intervenção, o Ozônio Medicinal ou a Ozonioterapia ou a Terapia Oxigênio-Ozônio ou Oxigênio-Ozonioterapia, propriamente dita; o Co, como contexto para aplicação da Ozonioterapia em situações clínicas veiculadas pelos artigos na área da medicina tradicional complementar ou saúde integrativa.

A partir da questão de pesquisa, mais especificamente dos elementos do PICo, e do objetivo, foram determinados os descritores (DeCs – Descritores em



Ciências da Saúde, e o MeSH – *Medical Subject Headings*) apresentados no Quadro 1. Estes, combinados aos operadores booleanos “OR” e “AND”, permitiram traçar estratégias de busca nas bases de dados, conforme o Quadro 2.

Os dados foram coletados em 18 de fevereiro de 2021. Foram realizadas buscas nas bases de dados da

Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Embase Indexing and Emtree*® (EMBASE), *Cochrane Library* (COCHRANE), *National Library of Medicine* (PUBMED) e *Web of Science* (WoS), cujas estratégias estão apresentadas no Quadro 2.

Quadro 1. Descritores relacionados aos elementos da estratégia PICO e aplicados na revisão da literatura. Curitiba, PR, Brasil, 2021

Elementos	Descritores	Descriptors	Descriptor
P	Adulto	Adult	Adulto
I	Ozônio	Ozone Therapy	Terapia Ozono
Co	Medicina	Medicine	Medicina

Nota: P – População; I – Intervenção; Co – Contexto.

Quadro 2. Estratégias de busca com o uso de descritores, entry terms e operadores booleanos em bases de dados. Curitiba, PR, Brasil, 2021

BVS	((“Ozone Therapy” OR “Terapia Ozono”) AND (“Medicine” OR “Medicina”) AND (“Adult” OR “Adulto”))
CINAHL, COCHRANE, WoS	((“Ozone Therapy”) AND (“Medicine”))
EMBASE	‘ozone therapy’ AND (‘analgesic agent’/dd OR ‘antifungal agent’/dd OR ‘antiinfective agent’/dd OR ‘antineoplastic agent’/dd OR ‘antioxidant’/dd OR ‘corticosteroid’/dd OR ‘local anesthetic agent’/dd OR ‘nonsteroid antiinflammatory agent’/dd OR ‘oxidizing agent’/dd OR ‘ozone’/dd) AND (‘chronic disease’/dm OR ‘diseases’/dm OR ‘inflammation’/dm OR ‘pain’/dm) AND (‘clinical trial’/lnk OR ‘therapy’/lnk) AND [18-2-2018]/sd NOT [19-2-2021]/sd
PUBMED	((“Ozone Therapy”) AND (“Medicine”) AND (“Adult”))

Nota: BVS – Biblioteca Virtual em Saúde; CINAHL - *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*; COCHRANE - *Cochrane Library*; EMBASE - *Embase Indexing and Emtree*; PUBMED - *National Library of Medicine*; WoS - *Web of Science*.

Os critérios de inclusão foram artigos na modalidade de Revisões Sistemáticas, Estudos Clínicos, Coorte, Ecológicos, Caso-controle, Série de Casos e Relato de Casos; completos e disponíveis na íntegra; nos idiomas português, inglês e espanhol; que respondiam à pergunta de pesquisa; e, publicados entre 1º de janeiro de 2018 até 18 de fevereiro de 2021. O recorte temporal dos últimos três anos se justifica devido à busca por publicações mais atuais.

Foram excluídos artigos teóricos, revisões integrativas e narrativas (por apresentarem baixa evidência em comparação às Revisões Sistemáticas), editoriais, teses, dissertações, monografias, resumos, documentos, anais de eventos e diretrizes, além daqueles relacionados à medicina veterinária e odontologia. Os estudos com títulos duplicados foram contabilizados apenas uma vez.

Com relação à base de dados COCHRANE, na qual foram resgatados 11 resultados de estudos clínicos, alguns deles eram de anos anteriores ao limite temporal da pesquisa, inseridos na base apenas a partir de 2018; outros, não estavam disponíveis para leitura na íntegra. Portanto, nenhum artigo desta base de dados foi incluído neste estudo.

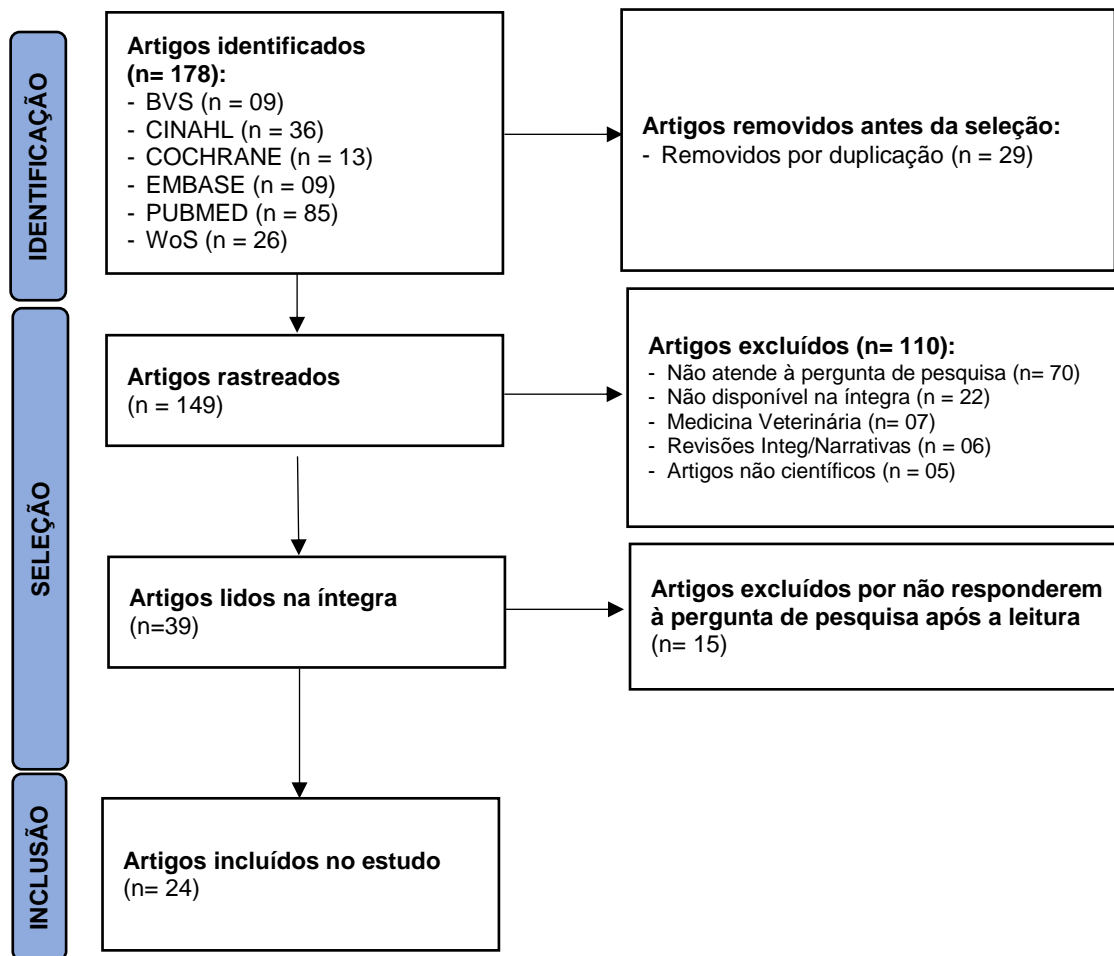
Por fim, foram identificados 178 artigos, e após a remoção das duplicações com o auxílio do *software* gerenciador de referências Mendeley®, restaram 149 estudos. Após leitura de títulos e resumos, foram excluídos mais 110 artigos devido: não disponibilidade na íntegra (n=

22); não atender à pergunta de pesquisa (n=70); artigos relacionados à medicina veterinária (n= 07); artigos não científicos como artigos de revistas não científicas e folders (n= 05); e, revisões narrativas e integrativas (n= 06).

Após leitura criteriosa dos 39 manuscritos restantes, na íntegra, mais 15 deles foram excluídos por não responderem à pergunta de pesquisa. A amostra desta revisão totalizou 24 artigos, os quais apresentaram resultados responsivos à questão de pesquisa proposta, conforme mostra o Fluxograma adaptado PRISMA¹¹ (Figura 1).

Os estudos selecionados foram submetidos à classificação de evidência de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence Grades of Recommendation*¹³. Os níveis de evidência são utilizados como norteadores no processo classificatório da qualidade dos estudos científicos e são hierarquizados de acordo com o delineamento dos estudos primários. Conhecendo estes níveis é possível classificar a informação obtida na leitura dos artigos em graus de recomendação (que possuem classificação A, B, C e D) e nível de evidência (que são subclassificações)¹⁴. A correspondência entre o grau de recomendação e a força de evidência científica estabelecida pelo *Oxford Centre* tem como objetivo conferir transparência à procedência das informações, estimular a busca da evidência científica de maior força, auxiliando a crítica do leitor.

Figura 1. Fluxograma de busca e seleção dos artigos. Curitiba, PR, Brasil, 2021



Fonte: Conforme recomendação PRISMA¹¹.

Para discussão e análise os 24 artigos incluídos na presente revisão foram organizados em um quadro e foram evidenciadas algumas variáveis, a saber: número de ordem do artigo; ano de publicação (ordenado em sequência crescente); nomes dos autores, conforme relacionado na referência bibliográfica; ano de publicação (2018, 2019, 2020 e 2021), ressaltando que relativos ao ano 2021 foram publicações ocorridas até 18 de fevereiro, devido ao aprazamento da coleta dos dados; país de publicação; método adotado para o desenvolvimento do estudo; grau de recomendação e/ou evidência (REC/EVI) dos resultados gerados; os principais resultados e as limitações de cada estudo analisado.

Resultados e Discussão

Os artigos científicos identificados foram publicados nos anos de 2018 (6 25%), 2019 (6; 25%), 2020 (9; 38%) e, nos primeiros dois meses do ano 2021 (3; 12%). Ressalta-se que foram identificados estudos publicados em várias regiões do mundo com predominância da Europa – Espanha e Itália (8; 33,3%), seguida pelo Oriente Médio – Irã e Turquia (6; 25,0%), pela Região das Américas – EUA e Brasil (5; 20,8%), Ásia – Índia e China (4; 16;7%) e, África – Egito (1; 4,2%) (Quadro 3).

A Alemanha foi o berço da Ozonioterapia, iniciando-se em 1840, quando um físico, Christian Friedrich Schonbein

descobriu o ozônio ao trabalhar com uma pilha voltaica na presença de oxigênio. E, pode verificar que havia no local um gás com odor pungente, ao qual denominou *ozone*, do grego *ozein*, relativo ao que exala odor, cheiro. Sendo assim, a Alemanha foi o primeiro país a industrializar os geradores de ozônio. Sua primeira aplicação médica, segundo Velio Bocci¹⁵, médico e pesquisador italiano pioneiro do Ozônio, se deu na 1ª Guerra Mundial para tratamento da gangrena gasosa e pós-traumática dos soldados alemães. Depois, um dentista sueco foi o primeiro a utilizar em sua prática. Em 1936, na França um médico propôs a insuflação retal pela mescla gasosa de O₂/O₃ para tratar colite crônica e fistula. E, assim, a aplicação medicinal do Ozônio desenvolveu-se lentamente durante o último século, ganhando países e adeptos por todo o mundo, cenário estimulado por suas propriedades desinfetantes¹⁵.

Autores¹⁶ apontam o desenvolvimento da Ozonioterapia em alguns países segundo a área prevalente. A Alemanha aplicou a terapia com ozônio em cirurgias vasculares, estomatologia e geriatria; a Itália focou suas atividades na cosmetologia médica; a Suíça e outros países da Europa Ocidental dispõem de clínicas terapêuticas especializadas; os Centros de Pesquisa em Ozônio concentram-se em Cuba e, são mundialmente reconhecidos, atualmente contabilizam-se 39 Centros Médicos de Ozonioterapia¹⁶; nos Estados Unidos a Ozonioterapia está

em 13 estados¹⁶; o Japão também têm apresentado resultados interessantes com o ozônio medicinal. No Brasil, a Ozonioterapia foi introduzida em 1975, pelo médico alemão radicado em nosso país, Dr Heinz Konrad¹⁵, e ainda se encontra em organização da formação e legalização pelos Conselhos profissionais, com avanços significativos na Odontologia e na Medicina Veterinária.

De entre os métodos de pesquisa identificaram-se: oito Relatos de Casos (33,3%)¹⁸⁻²⁵; oito Ensaio Clínicos (33,3%)²⁶⁻²⁸, dentre estes, um controlado²⁹; dois randomizados³⁰⁻³¹, e dois duplo-cego³²⁻³³; três Revisões Sistemáticas (12,5%)³⁴⁻³⁶; uma *Scoping Review* (4,2%)³⁷; dois Estudo Caso-controle (8,3%)³⁸⁻³⁹; um Estudo Quase experimental (4,2%)⁴⁰; e, um Estudo de Casos Múltiplos (4,2%)⁴¹ (Quadro 3).

Quanto aos objetivos foram resgatadas pesquisas com temáticas concernentes a: lesão cutânea por mordedura de ectoparasita (n=1; 4,2%)¹⁹; uso do ozônio como terapia complementar na reprodução assistida (n=1; 4,2%)²⁰; tratamento de feridas decorrentes de complicações de *diabetes mellitus* (n=2; 8,3%)^{21;24}; tratamento complementar de abscessos e infecções sépticas (n=2; 8,3%)^{18;29}; manejo de dor em hérnias de disco (n=3; 12,5%)^{26-27;30}; manejo de dor crônica em osteoartrite de joelho (n=4; 16,7%)^{34-36;40}; uso do ozônio para analgesia, monoterapia, associado e/ou comparado a outros agentes anti-inflamatórios (n=5; 20,8%)^{22;25;28;32-33}, e, no manejo da *Coronavirus Disease – 2019, COVID-19* (n=6; 25%)^{23;31;37-39;41} (Quadro 3).

Os estudos analisados apresentaram 54,2% Grau de Recomendação “A”, 12,5% Grau de Recomendação “B”, e 33,3% Grau de Recomendação “C”. Com relação ao Nível de Evidência (NE), observou-se nesta revisão que a maioria dos estudos analisados (n= 8; 33,3%) foram publicações de Relatos de Casos, NE de 4, apresentando, portanto, o menor nível de evidência. Contudo, na sequência, apresentam-se os

Estudos Clínicos Randomizados (n=5; 20,8%), categorizados no NE = 1B, os que geram evidências de qualidade; e, na continuidade, as Revisões Sistemáticas, 16,7% dos estudos (n=4), são de NE = 1A, constituindo-se como o topo das melhores evidências. Estudos com resultados terapêuticos ou apresentados como série de casos constituem o NE = 1C (n=4; 16,7%); os estudos com observação de resultados terapêuticos atingem o NE = 2C (n=1; 4,2%); e, os estudos de Caso-Controle que abrange o NE = 3B (n=2, 8,3%).

Entende-se que a condução de Ensaio Clínicos Randomizados não é uma tarefa fácil pois, depende de uma organização logística e, de pessoal competente para o desenvolvimento, além de um grupo de pesquisadores que discutam os desfechos e, as situações-problemas emergentes. Soma-se à esta dificuldade a abordagem à Ozonioterapia, pois ainda se constitui como uma abordagem terapêutica integrativa e complementar ‘nova’ e com insuficiente normatização e regulação para vários países, inclusive no Brasil.

Um dos fatos que pesam para as práticas seguras da Ozonioterapia por profissionais de saúde é a ofensa ao princípio da patente, relacionado às indústrias farmacêuticas. Entende-se que a mescla oxigênio-ozônio como agente modulador fisiológico, e o Ozônio como uma molécula biológica, ou seja, produzida em nosso processo metabólico, não conta com o subsídio da indústria farmacêutica para a impulsão de estudos multicêntricos de qualidade.

Contudo, em março de 2018, a Ozonioterapia foi incluída e reconhecida como uma nova prática integrada à Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), com a justificativa de possuir comprovada eficácia científica do potencial terapêutico, as quais são devidas às ações bactericidas, fungicidas, inativação de leveduras e parasitas, além de causar um efeito imunomodulador e potencializar a regeneração tecidual⁶.

Quadro 3. Artigos em sumarização segundo número de ordem, autores, ano e país de publicação, método aplicado, grau de recomendação e/ou evidência, resultados principais e limitações do estudo, Curitiba, PR, Brasil, 2021

Nº	AUTORES	ANO	PAÍS	MÉTODO	REC/ EVI	TÍTULO	OBJETIVO GERAL DO ESTUDO	LIMITAÇÃO DO ESTUDO
1	Rowen ¹⁸	2018	ESTADOS UNIDOS	Relato de Caso	C/4	<i>Ozone therapy in conjunction with oral antibiotics as a successful primary and sole treatment for chronic septic prosthetic joint: review and case report</i>	Reportar o caso de uso de ozônio para infecção séptica crônica em articulação protética.	Baixo nível de evidência
2	Rowen ¹⁹	2018	ESTADOS UNIDOS	Relato de Caso	C/4	<i>Ozone therapy as a primary and sole treatment for acute bacterial infection: case report</i>	Relatar o caso de infecção bacteriana aguda devido à celulite por picada de carrapato.	Baixo nível de evidência
3	Merhi, Moseley-LaRue, Moseley, Smith, Zhang ²⁰	2019	ESTADOS UNIDOS	Relato de casos	C/4	<i>Ozone and pulsed electromagnetic field therapies improve endometrial lining thickness in frozen embryo transfer cycles. Three case reports</i>	Relatar três casos do uso do ozônio para melhorar a espessura do revestimento endometrial em ciclos de transferência de embriões congelados.	Baixo nível de evidência
4	Gao, Li, Wang, Wang ²¹	2019	CHINA	Relato de Caso	C/4	<i>Comprehensive treatment of diabetic hallux gangrene with lower extremity vascular disease: A case report</i>	Descrever o caso de gangrena diabética do hálux com doença vascular da extremidade inferior, que foi tratada por desbridamento cirúrgico, terapia com ozônio e cirurgia vascular intervencionista.	Baixo nível de evidência

5	Rowen, Robins ²²	2019	ESTADOS UNIDOS	Relato de Caso	C/4	<i>Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report</i>	Apresentar a terapia com ozônio como uma nova abordagem para o tratamento da dor, incluindo Síndrome de Dor Regional Complexa.	Baixo nível de evidência
6	Hernández, Viñals, Isidoro, Vilás ²³	2020	ESPAÑA	Relato de caso	C/4	<i>Potential Role of Oxygen–Ozone Therapy in Treatment of COVID-19 Pneumonia</i>	Reportar o efeito potencial da terapia de oxigênio-ozônio no tratamento da pneumonia por COVID-19.	Baixo nível de evidência
7	Marchesini, Ribeiro ²⁴	2020	BRASIL	Relato de caso	C/4	Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas	Verificar o efeito da ozonioterapia na cicatrização de uma ferida crônica em um paciente com diabetes mellitus.	Baixo nível de evidência
8	Bellomo, Paolucci, Giannandrea, Pezzi, Saggini ²⁵	2020	ITÁLIA	Relato de caso	C/4	<i>Ozone Therapy and Aquatic Rehabilitation Exercises to Overcome the Lumbar Pain Caused by Facet Joint Syndrome – Case Report</i>	Avaliar os resultados terapêuticos da injeção percutânea de ozônio para lombalgia aguda causada por Síndrome da Articulação Facetária.	Baixo nível de evidência
9	Ozcan, Muz, Yildiz Altun, Onal ²⁶	2018	TURQUIA	Ensaio Clínico	A/1C	<i>Intradiscal ozone therapy for lumbar disc herniation</i>	Determinar o efeito da injeção intradiscal de ozônio no escore de dor e satisfação de pacientes com lombalgia.	Falta de grupo controle
10	Ezeldin, Leonardi, Princiotta, Dall’olio, Tharwat, Zaki, et al. ²⁷	2018	EGITO	Ensaio Clínico	A/1C	<i>Percutaneous ozone nucleolysis for lumbar disc herniation</i>	Avaliar prospectivamente a eficácia do ozônio no tratamento de disco lombar contido ou não contido em hérnias de disco.	Falta de grupo controle; amostragem pequena; e, tempo de seguimento reduzido
11	Tirelli, Cirrito, Pavanello, Piasentin, Lleshi, Taibi ²⁸	2019	ITÁLIA	Ensaio Clínico	A/1C	<i>Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy</i>	Verificar o efeito da Ozonioterapia em pacientes com fibromialgia.	Método obscuro
12	Xu, Liu, Wang, Li, Yang, Du, et al. ²⁹	2018	CHINA	Ensaio Clínico Controlado	A/1B	<i>Computed tomography-guided catheter drainage with ozone in management of pyogenic liver abscess</i>	Comparar a eficácia do tratamento da drenagem percutânea por cateter isolada com a drenagem por cateter combinada com ozônio no manejo do abscesso hepático piogênico.	Unicêntrico
13	Niu, Lv, Yi, Tang, Gong, Niu ³⁰	2018	CHINA	Ensaio Clínico Randomizado	A/1B	<i>Therapeutic Effect of Medical Ozone on Lumbar Disc Herniation</i>	Investigar o efeito terapêutico de baixas, médias e altas concentrações de ozônio na hérnia de disco lombar induzida por trauma.	Curto tempo de seguimento (12 meses)
14	Shah, Captain, Vaidya, Kulkarni, Valsangkar, Nair, et al. ³¹	2021	ÍNDIA	Ensaio Clínico Randomizado	A/1B	<i>Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study)</i>	Avaliar a segurança e eficácia da terapia com ozônio, como adjuvante ao padrão de atendimento para COVID-19.	Unicêntrico
15	Bahrami, Raeissadat, Barchinejad, Elyaspour, Rahimi-Dehgolan ³²	2019	IRÃ	Ensaio Clínico Controlado Duplo Cego	A/1B	<i>Local ozone (O2–O3) versus corticosteroid injection efficacy in plantar fasciitis treatment: a double-blinded RCT</i>	Comparar a eficácia da injeção local de ozônio versus corticoesteroide no tratamento de fasciopatía.	Ausência de grupo controle; alta taxa de descontinuidade durante o seguimento (12%)
16	Ercalík, Kilic ³³	2020	TURQUIA	Ensaio Clínico Controlado Duplo Cego	A/1B	<i>Efficacy of Intradiscal Ozone Therapy with or without Periforaminal Steroid Injection on Lumbar Disc Herniation: A Double-Blinded Controlled Study</i>	Determinar a eficácia da injeção de esteróides periforaminal em conjunto com terapia de ozônio intradiscal.	Tamanho da amostra e tempo de seguimento limitados
17	Noori-Zadeh, Bakhtiyari, Khooz, Haghani, Darabi ³⁴	2019	IRÃ	Revisão Sistemática	A/1A	<i>Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis</i>	Avaliar a eficácia da terapia de ozônio intra-articular para o alívio da dor em indivíduos osteoartrite de joelho.	Heterogeneidade nas aplicações do ozônio, concentração, momento de avaliação da dor; e, diferenças de gênero



18	Sconza, Respizzi, Virelli, Vandembulcke, Iacono, Kon, et al. ³⁵	2020	ITÁLIA	Revisão Sistemática	A/1A	<i>Oxygen Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials</i>	Revisar a literatura sobre a eficácia da terapia de ozônio intra-articular para o alívio da dor em osteoartrite de joelho.	Heterogeneidade dos dados para aplicar metanálise; baixa qualidade dos estudos clínicos analisados; excesso de vieses
19	Javadi Hedayatabad, Kachooei, Chaharjoui, Vaziri, Mehrad-Majd, Emadzadeh, et al. ³⁶	2020	IRÃ	Revisão Sistemática	A/1A	<i>The Effect of Ozone (O₃) versus Hyaluronic Acid on Pain and Function in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Comparar o efeito do ozônio versus aplicação de ácido hialurônico na redução da dor em pacientes com osteoartrite de joelho.	Inclusão de EC com baixo nível de evidência
20	Izadi, Cegolon, Javanbakht, Sarafzadeh, Abolghasemi, Alishiri, et al. ³⁷	2021	IRÃ	Scoping Review	A/1A	<i>Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review</i>	Revisar as evidências sobre o potencial aplicação de ozônio para tratar/prevenir as formas graves de COVID-19.	-
21	Hernández, Viñals, Pablos, Vilás, Papadakos, Wijeyundera, et al. ³⁸	2021	ESPAÑA	Estudo de Caso-Controle	B/3B	<i>Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study</i>	Determinar se a auto-hemoterapia ozonizada foi associada a um menor tempo para melhora clínica em pacientes com COVID-19.	Tamanho da amostra reduzido e unicêntrico
22	Tascini, Sermann, Pagotto, Sozio, De Carlo, Giacinta, et al. ³⁹	2020	ITÁLIA	Estudo de Caso-Controle	B/3B	<i>Blood ozonization in patients with mild to moderate COVID19 pneumonia: a single centre experience</i>	Avaliar a ação anti-inflamatória e imunomoduladora mediada pelo ozônio em pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2.	Falta dos dados de carga viral para confirmar os efeitos antivirais da terapia O ₂ /O ₃
23	Fernández-Cuadros, Pérez-Moro, Albaladejo-Florin, Álava-Rabasa ⁴⁰	2020	ESPAÑA	Quase-experimental	B/2C	<i>El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes</i>	Verificar o efeito do ozônio por meio scores de dor, dados bioquímicos e parâmetros radiológicos em uma série de pacientes com osteoartrite do joelho.	Falta de randomização
24	Franzini, Valdenassi, Ricevuti, Chirumbolo, Depfenhart, Bertossi, et al. ⁴¹	2020	ITÁLIA	Casos Múltiplos	A/1C	<i>Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported</i>	Avaliar a eficácia potencial de uma nova abordagem para tratar pacientes com COVID-19, usando a mistura oxigênio-ozônio.	Amostragem reduzida

Nota: COVID-19 - *Coronavirus Disease* – 2019; O₂ – Oxigênio; O₃ – Ozônio; REC/EVI: Grau de Recomendação / Nível de Evidência; SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*.

Na sequência, explanam-se com maior detalhamento da terapia Oxigênio-Ozônio nos estudos analisados.

Em lesão cutânea por mordedura de ectoparasita

Rowen¹⁹ publicou um caso de infecção bacteriana aguda, decorrente de picada de carrapato, que respondeu imediatamente à terapia com Ozônio e, foi completamente resolvida em 48 horas.

Terapia complementar na reprodução assistida

Em estudo de caso realizado nos Estados Unidos²⁰, os autores utilizaram a Ozonioterapia para melhorar o espessamento do endométrio em pacientes em reprodução

assistida, garantindo assim, melhores condições e chances de implantação dos embriões. Os resultados mostraram que nas três pacientes houve melhora da espessura do revestimento endometrial e, duas delas seguiram com a gestação após implante de um único embrião.

Tratamento de feridas decorrentes de complicações de diabetes mellitus

Pesquisadores chineses²¹ relataram um caso de um paciente com ferida diabética de hálux, com doença vascular da extremidade inferior do membro, que foi submetido a amputação do hálux e, subsequente terapia com Ozônio (*bagging* por 20 minutos com concentração de 30mg/L). Como consequência, a ferida apresentou bom crescimento



de tecido de granulação, manteve-se descontaminada e, com tecidos adjacentes em boas condições para a sutura cirúrgica secundária.

Pesquisadores brasileiros²⁴ relataram o caso de um paciente de 62 anos, portador de Diabetes Mellitus tipo II (em uso de insulina) que possuía, há sete meses, uma lesão em membro inferior esquerdo, de origem traumática e de difícil cicatrização. O paciente fora submetido a 15 sessões de terapia com Ozônio (*bagging*), que ocorreram três vezes por semana durante um mês e nove dias. Foi realizada análise microbiológica no primeiro dia e, no último dia de tratamento. Na primeira foi detectada *Pseudomonas aeruginosa*, bactéria gram-negativa que pode apresentar cepas multirresistentes, com contagem de colônia maior que 100.000/UFC. Ao final do tratamento, a análise microbiológica evidenciou valor de 350/UFC, demonstrando o impacto da ação antimicrobiana do O₃.

Tratamento complementar de abscessos e infecções sépticas

Um relato de caso americano mostrou o caso de uma mulher, 68 anos, com prótese de quadril infeccionada, cujo tratamento convencional teria sido uma sucessão de procedimentos cirúrgicos como retirada da prótese e, implante de espaçador impregnado com antibiótico. Além disso, a paciente seria submetida durante vários meses à antibioticoterapia endovenosa. A própria paciente optou pela Ozonioterapia, cujo protocolo consistiu em 10 sessões de AHTM, com concentração de O₃ de 70mg/L; e, aplicações locais de 20ml da mescla O₂/O₃, a uma concentração de 47mg/L. Frente ao resultado da cultura da secreção da infecção, recebeu prescrição de antibiótico via oral (amoxicilina + ácido clavulânico). Após 2 meses houve melhora substancial da infecção e do quadro clínico, não necessitando de procedimentos invasivos¹⁸.

Pesquisadores chineses²⁹, ao compararem a eficácia do tratamento de drenagem percutânea *versus* drenagem percutânea associada à Ozonioterapia no tratamento do Abscesso Hepático Piogênico, observaram que os pacientes tratados com Ozônio obtiveram menor tempo febril e, menor necessidade de intervenção cirúrgica posterior.

Manejo de dor em hérnias de disco

Ensaio clínico desenvolvido na Turquia²⁶, selecionou, para serem tratados com Ozonioterapia intradiscal, 63 pacientes com lombalgia e hérnia de disco lombar (documentadas por Ressonância Magnética), com escores de dor (utilizando a Escala Visual Analógica – EVA) maior ou igual a 4 durante, no mínimo, oito semanas e, que não respondiam ao tratamento conservador. Os mesmos foram submetidos às sessões de aplicação de Ozônio medicinal a 25 µg/ml, o escore de dor foi monitorado durante as intervenções e, reduziu: de 6,96 (valor pré-procedimento) para 4,25 em um mês após a intervenção; para 4,33 em três meses após; para 4,87 após seis meses; e, para 5,22, até 24 meses após. O valor de p < 0,05 ocorreu quando foram comparados os valores dos escores de dor pré e pós procedimento. Com estes resultados os autores

afirmaram que a aplicação intradiscal com a mescla de O₂/O₃ é um procedimento minimamente invasivo e barato, que reduz a inflamação intradiscal. De acordo com o critério de Macnab, mediante o qual os participantes da pesquisa avaliaram o sucesso do desfecho da terapia com ozônio para o alívio da dor, obteve-se os seguintes resultados: Excelente (desaparecimento completo dos sintomas, completa recuperação de atividades de trabalho e esportivas) – 6,3%; Bom (episódios ocasionais de dor fraca) – 26,9%; Suficiente (melhora dos sintomas, porém limitação física para atividades cotidianas) – 20,6%; Insuficiente (melhora parcial dos sintomas e uso periódico de analgésicos) – 20,6%; Sem resultados (sem melhora dos sintomas e necessidade de intervenção cirúrgica) – 17,46%; e, Negativo (agravamento dos sintomas e necessidade de intervenção cirúrgica) – 6,3%.

Em um estudo egípcio foram incluídos 52 pacientes, idade entre 27 e 87 anos, com hérnia de disco lombar sintomática, sem alterações degenerativas graves do disco, que falharam no tratamento conservador. Os pacientes foram submetidos injeção intradiscal da mescla O₂/O₃ (27 a 30 µg/ml), guiada por fluoroscopia (5 ml), logo após, foi aplicada injeção perirradicular da mesma mistura O₂/O₃ (10 ml), associada a esteróide (1 ml) e anestésico local (1 ml). De acordo com o escore de intensidade da dor, houve diminuição significativa na intensidade da dor em 76% dos pacientes, proporção que se eleva para 78% no controle de 6 meses. Para pesquisadores egípcios²⁷ a terapia O₂/O₃ é um método simples, econômico e seguro, com técnica e minimamente invasiva para o tratamento da dor devido a hérnias discais, com um curto período de recuperação. Pode ser considerada como uma opção de tratamento intermediário entre a falha do tratamento conservador e a cirurgia.

Em ensaio clínico chinês³⁰, os autores incluíram 80 pacientes com hérnia de disco lombar em Estudo Clínico com quatro grupos: Grupo 1- controle; Grupo 2- Ozônio medicinal com baixa concentração (20mg/L); Grupo 3- Ozônio medicinal com concentração moderada (40mg/L); e, Grupo 4- Ozônio medicinal com alta concentração (60mg/L). Os resultados apontaram que todos os pacientes tratados com Ozônio apresentaram retração discal entre 6 e 12 meses de seguimento. Os que receberam concentração moderada de Ozônio apresentaram taxa maior de retração de disco quando comparado aos outros grupos. Os níveis séricos de Interleucina-6 (IL-6), Imunoglobulina-M (IgM), Imunoglobulina-G (IgG) diminuíram significativamente, assim, como o escore de dor mediante a EVA. Enquanto a atividade da enzima antioxidante Superóxido Dismutase (SOD) aumentou em todos os grupos ao longo do tempo (p= 0,05). Os pesquisadores afirmam que concentrações mais baixas de Ozônio (entre 20 – 40mg/l) reduzem a expressão sérica de IL-6, IgM, IgG, apresentando efeitos analgésicos e anti-inflamatórios. E, a concentração de 40 mg/ml demonstrou eficácia ideal para o tratamento de hérnia de disco lombar.

Manejo de dor crônica em osteoartrite de joelho

Em uma Revisão Sistemática com Meta-análise de 10 estudos, realizada no Irã³⁴, evidenciou-se que a terapia



com Ozônio intra-articular é eficaz para o manejo da dor crônica em pacientes com osteoartrite de joelho.

Pesquisadores italianos³⁵ ao conduzirem uma Revisão Sistemática de ensaios clínicos, com foco no emprego do Ozônio medicinal para osteoartrite de joelho, apontaram que a abordagem segura gera efeitos encorajadores no manejo da dor e recuperação funcional a curto e médio prazo. Contudo, se depararam com baixa qualidade metodológica dos estudos devido a maioria conter vieses relevantes de diferentes tipos, como: de seleção (amostragem e alocação); de informação (seleção de dados, cegamento de participantes e avaliadores, ocultação de resultados, resultados incompletos); e fator de confusão. Os quais limitam severamente a possibilidade de extrair conclusões fidedignas da Ozonioterapia em detrimento de outros tratamentos.

Em estudo quase-experimental⁴⁰, realizado na Espanha, junto a 115 pacientes com osteoartrite de joelho, os autores ressaltam que os biomarcadores de inflamação como VHS (Velocidade de Hemossedimentação) diminuíram de 14,52 mm/h para 13,08 mm, após a terapia com O₂/O₃ (p= 0,0014). A PCR (Proteína C Reativa) foi de 0,42 mg/dl para 0,31 mg/dl (p= 0,0142). O ácido úrico também obteve valores diminuídos após tratamento, entretanto sem significância estatística. Com relação a gravidade dos sintomas (dor, rigidez e função) na artrose de joelho, medidas pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor, partiu de valor médio anterior ao tratamento de 7,11 e reduziu para 3,56. Conforme a escala de qualidade de vida *Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC)*, a terapia com o Ozônio melhorou as variáveis de dor (p= 0,0000), rigidez (p= 0,0000) e função (p= 0,0000).

Revisão Sistemática com meta-análise, desenvolvida por pesquisadores iranianos³⁶, teve objetivo de comparar o efeito do Ozônio com o do Ácido Hialurônico (AH) para a redução da dor e, aumento da função em pacientes com osteoartrite de joelho. Com a análise de 6 ensaios clínicos randomizados não foi detectada diferença significativa entre o tratamento com Ozônio e o AH, embora os resultados gerais tenham favorecido o AH em relação ao Ozônio.

Analgesia (uso do ozônio como monoterapia, associado e/ou comparado a outros agentes anti-inflamatórios)

Estudo italiano empregou terapia com Ozônio, por via sistêmica, em 65 pacientes com fibromialgia: 55 deles recebeu Autohemoterapia Maior (AHTM) e Insuflações Retais, duas vezes por semana no primeiro mês, e após, duas vezes por mês, já como terapia de manutenção. Os autores não esclarecem as concentrações de ozônio empregadas no estudo, porém referem que foram aplicadas de acordo com a Sociedade Científica de Oxigênio Ozonioterapia italiana. Cerca de 70% dos pacientes relataram melhora dos sintomas²⁸. Pesquisadores brasileiros⁴² grifam que pesquisas cujas concentrações, vias de administração e frequência da aplicação do ozônio terapêutico não são claras, fornecem resultados dúbios, passíveis de questionamentos e deslegitimam a consolidação da Ozonioterapia na prática clínica.

Relato de caso de uma menina, de 11 anos, desenvolvido nos Estados Unidos²², com diagnóstico de Distrofia Simpática Reflexa (DSR) que apresentava dores extremas em membros inferiores, concomitante, apresentava convulsões. Fez uso de vários opioides, sem sucesso. Foi então, tratada com Ozonioterapia por 26 semanas. Recebeu 5 sessões semanais, inicialmente, com 5ml da mescla O₂/O₃ na concentração de 55mg/L, sendo gradualmente aumentada até atingir o volume de 30ml, mantido a 55mg/L. Após as primeiras sessões houve melhora significativa da dor e redução da frequência das atividades convulsivas. Após 3 meses estas atividades convulsivas tornaram-se raras. Até que foram totalmente eliminadas após o quarto mês de tratamento, quando também foi registrado o desaparecimento da dor. Após 120 sessões de Ozonioterapia a criança voltou a frequentar a escola, sem sintomas de DSR.

Estudo clínico randomizado duplo-cego com 44 pacientes com fasciopatía plantar, no Grupo 1 (n= 23), participantes receberam injeção local de 40mg de metilprednisolona, enquanto no Grupo 2 (n= 21) receberam aplicação local com Ozônio na concentração de 15 mg/ml. As avaliações aconteceram antes da aplicação e, em 1, 4, 12 semanas após, utilizando-se a escala EVA. Conforme os resultados apresentados por Bahrami et al.³², ambos os tratamentos aliviaram de forma eficiente a dor dos pacientes e melhoraram suas funções em 1 e 3 meses, no acompanhamento. A redução da dor ocorreu em mais de 50% dos pacientes e, houve melhora no *status* funcional em 30%. Os autores alertam para o fato de que mescla O₂/O₃ não apresenta efeitos colaterais, como o fazem os corticosteroides.

Pesquisadores turcos³³ também trataram pacientes com lombalgia e dores em membros inferiores associadas à hérnia de disco lombar, realizando um Ensaio Clínico Randomizado. O Grupo 1 (n=35) recebeu terapia com aplicação da mescla O₂/O₃ intradiscal (05ml com concentração de 40 µg/ml), enquanto o Grupo 2 (n=30) recebeu a mesma terapia O₂/O₃ intradiscal, com acréscimo de injeção de corticóide (dexametasona). Utilizaram para análise a Oswestry Disability Index (ODI), uma escala para avaliação funcional da coluna lombar que incorpora medidas de dor e atividade física no seu escore⁴³. O ODI médio do Grupo 1, um mês após a aplicação foi significativamente menor do que do Grupo 2 (p= 0,003). Concluíram que não houve benefício adicional com a inclusão de corticóide associado ao O₂/O₃. Indicando que terapia intradiscal exclusiva com mescla O₂/O₃, foi suficiente para modulação das dores lombares e de membros inferiores, associadas à hernia de disco lombar.

Estudo italiano²⁵ relatou o caso de uma paciente de 73 anos, diagnosticada com Síndrome da Articulação Facetária, com queixa de lombalgia e histórico de uso de tapentadol e pregabalina para alívio da dor. A paciente foi submetida a aplicação da mescla O₂/O₃, a 20mg/L associada a reabilitação aquática – após primeira semana de tratamento, duas vezes por semana, durante quatro semanas. Após duas semanas de tratamento, foi possível suspender o uso de analgésicos devido à melhora dos



sintomas de dor. Os autores destacam que a reabilitação com exercícios aquáticos contribuiu para a manutenção dos resultados obtidos com a Ozonioterapia.

Manejo da COVID-19

Em estudo desenvolvido na Espanha²³, os pesquisadores publicaram relato de três casos com melhora rápida da hipóxia e diminuição de marcadores inflamatórios (PCR – Proteína C Reativa e LDH – Lactato Desidrogenase) e, dímero-D, imediatamente após 1 a 4 sessões de Ozonioterapia via sistêmica, em pacientes com COVID-19 que apresentavam insuficiência respiratória. Foram realizadas 2 sessões de AHTM, a 40 µg/ml, por 3 dias consecutivos, com intervalo de 12 horas entre as aplicações. Este relato evidencia que os três pacientes não necessitaram de ventilação invasiva após a Ozonioterapia e, todos obtiveram alta precoce para casa após 4-6 sessões de Autohemoterapia.

Pesquisadores italianos⁴¹ avaliaram a eficácia potencial da terapia com mescla O₂/O₃, por meio de um estudo em série de casos, para tratar pacientes com COVID-19. Foram aplicados ciclos de Ozonioterapia em 50 pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), idade superior a 60 anos, todos do sexo masculino e, em ventilação mecânica não invasiva. Dois participantes da pesquisa foram a óbito. Após quatro ciclos de AHTM, concentração da mescla O₂/O₃ de 45 µg/L foi observada significativa redução de marcadores inflamatórios como PCR, IL-6 e, dímero-D. Além disso, houve melhora nos principais índices respiratórios como saturação periférica de O₂ (SpO₂), Pressão arterial de O₂ (PaO₂) e, Fração inspirada de O₂ (FiO₂).

Estudo Caso-Controle, realizado com 60 participantes internados por COVID-19, no Hospital Universitário de Udine³⁹, dos quais 30 constituíram o Grupo Intervenção, tratados com AHTM + protocolo institucional; o Grupo Controle, também composto por 30 pacientes, recebeu apenas o protocolo institucional para tratamento da COVID-19. Do Grupo Intervenção, apenas cerca de 7% (n=2) dos participantes apresentaram piora clínica, contra 17% (n=5) do Grupo Controle. Dos 60 participantes, houve apenas 02 óbitos de participantes do Grupo Controle.

Pesquisadores³⁸ selecionaram para um estudo Prospectivo, método Caso-controle, 18 pacientes com infecção por Sars-CoV-2 confirmada. Os critérios de inclusão englobaram pneumonia em raio-X de tórax, saturação de O₂ (SpO₂) < 94% em ar ambiente e taquipneia, frequência respiratória maior que 30 incursões por minuto. O Grupo Caso recebeu AHTM, a uma concentração de 40 µg/L, duas vezes ao dia, durante cinco dias consecutivos. O Grupo Controle foi tratado com suplementação de oxigênio, hidroxiquina, lopinavir/ritonavir, corticoides e antibióticos, conforme a prescrição médica individualizada de cada participante. A AHTM ozonizada foi associada a uma significativa redução no tempo de melhora clínica (p= 0,04), que foi de 12,4 dias a menos do que o grupo controle. Neste mesmo estudo, a AHTM foi associada a um tempo duas vezes menor para redução de PCR (p=0,008), ferritina (p=0,16), dímero-D (p= 0,009) e LDH (p= 0,01) em comparação ao grupo controle.

Em um Ensaio Clínico Randomizado, incluindo 60 pacientes com escore de deterioração clínica NEWS (*National Early Warning Score*) leve a moderado, foram divididos em dois grupos para tratamento: a) Grupo de Intervenção (n=30): Insuflação Retal com mescla O₂/O₃ + Autohemoterapia menor (AHTm) associados ao protocolo institucional para tratamento da COVID-19; b) Grupo Controle (n=30): recebeu exclusivamente o protocolo institucional para tratamento da COVID-19. Os resultados mostraram que o grupo com Ozonioterapia melhorou clinicamente todos os parâmetros testados quando comparado ao grupo controle. A significância estatística foi observada apenas na variável PCR-RT negativo (*Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction: RT-PCR*) com p= 0,01, mudança nos sintomas clínicos (p=0,05) e necessidade de cuidados intensivos (p=0,05). Os autores enfatizam que os participantes do Grupo de Intervenção não apresentaram qualquer necessidade de oxigênio suplementar, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ventilação mecânica e não houve óbito. O escore NEWS apresentou maior magnitude na pontuação média, indicando, portanto, perfil de menor risco de deterioração clínica neste grupo. No Grupo Controle pacientes foram submetidos a ventilação mecânica e necessitaram de UTI e, 2 pacientes evoluíram para óbito³¹.

Uma Revisão de Escopo, desenvolvida no Irã³⁷, objetivou sintetizar as evidências sobre a aplicação da terapia com Ozônio para tratar e prevenir as formas graves de COVID-19. Os autores concluíram que esta pode ser um recurso potencial para modular a resposta imune do paciente contra o vírus SARS-CoV-2, contribuindo para conter o estresse oxidativo celular da COVID-19. O Ozônio é competente para a quebra do ciclo vicioso de tempestade de citocinas inflamatórias, observado nas formas graves da doença. A Ozonioterapia também se mostra eficaz nos casos iniciais de COVID-19, prevenindo a progressão da doença com risco de morte.

Os resultados apresentados são relevantes considerando-se a elevada morbimortalidade gerada pela pandemia de COVID-19, sobretudo em pacientes submetidos à ventilação mecânica. Segundo os autores, cerca de 15% dos pacientes adultos infectados desenvolvem pneumonia grave, que requer O₂ suplementar e, um adicional de 5% destes pacientes, progridem para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS)³⁸.

Constituiu-se uma limitação do presente estudo o fato de exibir, em sua maioria, Estudos de Casos (n=8) em detrimento de revisões sistemáticas (n=4) e Ensaio Clínicos Randomizados (n=5).

Considerações Finais

Esta revisão de literatura apresentou as mais recentes aplicações da Ozonioterapia, devido considerar um recorte dos nos últimos três anos, a saber: lesão cutânea por mordedura de ectoparasita; uso do ozônio como terapia complementar na reprodução assistida; tratamento de feridas decorrentes de complicações de *diabetes mellitus*; tratamento complementar de abscessos e infecções sépticas; manejo de dor em hérnias de disco; manejo de dor crônica



em osteoartrite de joelho; uso do ozônio para analgesia (sendo ele empregado como monoterapia, associado e/ou comparado a outros agentes anti-inflamatórios); e, no manejo da COVID-19. Ressalta-se que nenhum dos estudos apontou reações adversas relacionadas à mescla O₂/O₃.

Considerando o avassalador cenário da pandemia de COVID-19, é de extrema relevância, que uma terapia tenha apresentado resultados de melhora significativa dos marcadores inflamatórios (IL-6, PCR) e dímero-D, reduzindo o processo inflamatório pulmonar, as internações em UTI e a mortalidade, assim como o fez a Oxigênio-Ozonioterapia.

Para além da pandemia, a saúde mundial também enfrenta uma crise no gerenciamento das doenças infecciosas, que recrudescem. Apesar do desenvolvimento de novos antibióticos e antifúngicos, o controle de infecções por superbactérias/fungos ainda é uma questão não resolvida. A disseminação de bactérias e fungos resistentes, devido ao uso generalizado de antibióticos e antifúngicos, e o aumento progressivo do número de cepas resistentes se

tornou uma preocupação de saúde mundial. A mescla de gás com Ozônio, por possuir propriedades bactericidas e antifúngicas, sem causar resistência, pode ser aplicado como uma nova contramedida frente às infecções e, apresentar efeito importante no tratamento adjuvante de diversas doenças.

A implementação da Terapia com a mescla O₂/O₃, no Brasil, tem ganhado vários adeptos e, se tornado lentamente acessível no Sistema Único de Saúde, bem como, no sistema suplementar. Para que seja reconhecida e utilizada em larga escala ainda há que se trilhar uma trajetória de formação, legalização e regulação da prática, permeada por pesquisas cujos métodos gerem os melhores níveis de evidência e graus de recomendação.

Por fim, como uma abordagem terapêutica integrada e complementar à medicina ortodoxa, recente e inovadora no cenário brasileiro, a Ozonioterapia é potente para ser aplicada em situações de morbidades específicas, em diversos cenários.

Referências

1. Bocci V. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy: State of the Art. *Arch Med Res.* 2006; 37(4): 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006>
2. Bocci V. *Ozone: a new medical drug.* 2. ed. Siena: Springer; 2011.
3. Schwartz A. *Manual de Ozonioterapia Clínica.* Medizeus: Soluções Médicas; 2017.
4. Clavo B, Rodríguez-Esparragón F, Rodríguez-Abreu D, Martínez-Sánchez G, Llontop P, Aguiar-Bujanda D. et al. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects. *Antioxidants.* 2019;8(12):588. <https://doi.org/10.3390/antiox8120588>
5. Menendez-Cepero S. General protocols based on evidences. *J Ozone Ther.* 2018;2(2). <https://doi.org/10.7203/jo3t.2.2.2018.11125>
6. Ministério da Saúde (BR). Portaria n.º 702, de 21 de março de 2018. Inclui novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC. *Diário Oficial da União, Brasília, DF [Internet],* 22 de março de 2018 [acesso em 12 maio 2022];56(1):65. Disponível em: https://www.in.gov.br/web/guest/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/7526450/do1-2018-03-22-portaria-n-702-de-21-de-marco-de-2018-7526446
7. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, Gandhi J, Joshi G, Smith NL et al. Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Med Gas Res.* 2019;9(3):163-167. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.266997>
8. Cangul S, Erpocal B, Adiguzel O, Sagmak S, Unal S, Tekin S. Does the Use of Ozone as a Cavity Disinfectant Affect the Bonding Strength of Antibacterial Bonding Agents? *Ozone: Science & Engineering.* 2020;42(6). <https://doi.org/10.1080/01919512.2020.1746633>
9. Hrish TS, Kundapur PP, Bhat GS, Vishwanath S, Kamath S. Efficacy of Subgingival Ozone Irrigation for Management of Chronic Periodontitis – A Clinical, Microbiological and Biochemical study. *J Cont Med A Dent [Internet].* 2020 [acesso 07 maio 2022];8(1):62-69. Disponível em: <http://www.jcmad.com/admin/pdf/819a12.pdf>
10. Whittmore R, Knafel K. The Disponível em: integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing.* 2005;52(5):546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372(71). <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
12. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saúde.* 2014;23(1):183-184. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000100018>
13. Phillips B, Ball C, Sackett D, Howick J. Oxford Centre for evidence-based Medicine Levels of Evidence Grades of Recommendation [Internet]. Oxford: CEBM; 2009 [acesso em 12 maio 2022]. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
14. Neves DD. Níveis de evidência. *BMJ [Internet].* 2004 [acesso em 07 maio 2022];13(4):227-228. Disponível em: http://www.sopterj.com.br/wp-content/themes/_sopterj_redesign_2017/_revista/2004/n_04/01.pdf
15. Bocci V. Tropospheric Ozone Toxicity versus Usefulness of Ozone Therapy. *Arch Med Res.* 2007;38(2):265-267. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.09.011>
16. Maslennikov OV, Kontorshchikova CN, Gribkova IA. Ozone Therapy in Practice [Internet]. Health Manual. Nizhny Novgorod, Russia: Ministry of Health Service of The Russian Federation; 2008 [acesso em 07 maio 2022]. 42p. Disponível em: http://67-20-79-218.hostmonster.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf
17. Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ). Como é a Ozonioterapia ao redor do mundo? [Internet]. 2022 [acesso em 12 maio 2022]. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/ozonize-se/ozonioterapia-ao-redor-do-mundo/>.
18. Rowen RJ. Ozone therapy in conjunction with oral antibiotics as a successful primary and sole treatment for chronic septic prosthetic joint: review and case report. *Med Gas Res.* 2018;8(67-71). <https://doi.org/10.4103/2045-9912.235139>



19. Rowen RJ. Ozone therapy as a primary and sole treatment for acute bacterial infection: case report. *Med Gas Res.* 2018;8(3):121-124. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.241078>
20. Merhi Z, Moseley-LaRue R, Moseley AR, Smith AH, Zhang J. Ozone and pulsed electro-magnetic field therapies improve endometrial lining thickness in frozen embryo transfer cycles. Three case reports. *Medicine.* 2019;98(34):e16865. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016865>
21. Gao L, Li T, Wang S, Wang J. Comprehensive treatment of diabetic hallux gangrene with lower extremity vascular disease: A case report. *J Int Med Res.* 2019;47(12):6374-6384. <https://doi.org/10.1177/0300060519886993>
22. Rowen RJ, Robins H. Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report. *Current Pain and Headache Reports.* 2019;23(6):41. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0776-y>
23. Hernández A, Viñals M, Isidoro T, Vilás F. Potential Role of Oxygen-Ozone Therapy in Treatment of COVID-19 Pneumonia. *The American journal of case reports.* 2020;21:e925849-1–e925849-6. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925849>
24. Marchesini BF, Ribeiro SB. Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas. *Fisioter Bras.* 2020;21(3):281-288. <https://doi.org/10.33233/fb.v21i3.2931>
25. Bellomo RG, Paolucci T, Giannandrea N, Pezzi L, Saggini R. Ozone Therapy and Aquatic Rehabilitation Exercises to Overcome the Lumbar Pain Caused by Facet Joint Syndrome – Case Report. *Int Med Case Rep J.* 2020;13:171–176. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S247697>
26. Ozcan S, Muz A, Yildiz Altun A, Onal SA. Intradiscal ozone therapy for lumbar disc herniation. *Cell Mol Biol [Internet].* 2018 [acesso em 07 maio 2022];64(5):52-55. Disponível em: <http://cellmolbiol.org/index.php/CMB/article/view/1836/1173>
27. Ezeldin M, Leonardi M, Princiotta C, Dall'olio M, Tharwat M, Zaki M, et al. Percutaneous ozone nucleolysis for lumbar disc herniation. *Neuroradiology.* 2018;60(11):1231–1241. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2083-4>
28. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet].* 2019 [acesso em 07 maio 2022];23(4):1786-1788. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1786-1788.pdf>
29. Xu XX, Liu C, Wang L, Li Y, Yang HF, Du Y, et al. Computed tomography-guided catheter drainage with ozone in management of pyogenic liver abscesso. *Pol J Radiol.* 2018;83:e275-e279. <https://doi.org/10.5114/pjr.2018.76784>
30. Niu T, Lv C, Yi G, Tang H, Gong C, Niu S. Therapeutic Effect of Medical Ozone on Lumbar Disc Herniation. *Med Sci Monit.* 2018;24:1962-1969. <https://doi.org/10.12659/msm.903243>
31. Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulkarni A, Valsangkar K, Nair PMK, et al. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). *Int Immunopharmacol.* 2021;91:107301. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107301>
32. Bahrami MH, Raeissadat AS, Barchinejad M, Elyaspour D, Rahimi-Dehghan S. Local ozone (O₂-O₃) versus corticosteroid injection efficacy in plantar fasciitis treatment: a double-blinded RCT. *J Pain Res.* 2019;12:2252-2259. <https://doi.org/10.2147/JPR.S202045>
33. Ercalik T, Kilic M. Efficacy of Intradiscal Ozone Therapy with or without Perforaminal Steroid Injection on Lumbar Disc Herniation: A Double-Blinded Controlled Study. *Pain Physician [Internet].* 2020 [acesso em 14 jan 2022];23:477-484. Disponível em: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzEyOQ%3D%3D&journal=130>
34. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019; 42:240-247. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.11.023>
35. 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. *Arthroscopy.* 2020;36(1):277-286. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.05.043>
36. Javadi Hedayatbad J, Kachooei AR, Chaharjouy NT, Vaziri N, Mehrad-Majid H, Emadzadeh M, et al. The Effect of Ozone(O₃) versus Hyaluronic Acid on Pain and Function in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Bone Jt Surg.* 2020;8(3):343-354. <https://doi.org/10.22038/abjs.2020.46925.2292>
37. Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, Sarafzadeh A, Abolghasemi H, Alishiri G, et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. *Int Immunopharmacol.* 2021; 92:107307. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107307>
38. Hernández A, Viñals M, Pablos A, Vilás F, Papadakos PJ, Wijeyesundera D. et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. *Int Immunopharmacol.* 2021;90:107261. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107261>
39. Tascini C, Sermann G, Pagotto A, Sozio E, De Carlo C, Giacinta A, et al. Blood ozonization in patients with mild to moderate COVID19 pneumonia: an ingle centre experience. *Intern Emerg Med.* 2020;16(3):669-675. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02542-6>
40. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro O, Albaladejo-Florin MJ, Álava-Rabasa S. El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet].* 2020 [acesso em 07 maio 2022];27(2):78-88. Disponível em: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v27n2/1134-8046-dolor-27-02-00078.pdf>
41. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, et al. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106879. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106879>
42. Paula KJS, Urruchi WMI, Freire MHS. Determinação da concentração de ozônio em diferentes tipos de soluções aquosas para uso na prática clínica. *Glob Acad Nurs.* 2021;2(1):e64. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200064>
43. Falavigna A, Teles AR, Braga G L, Barazzetti DB, Lazzaretti L, Tregnago AC. Instrumentos de Avaliação clínica e funcional em cirurgia da coluna vertebral. *Coluna.* 2011;10(1):62-67. <https://doi.org/10.1590/S1808-18512011000100012>

