



**ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

**VIVIAN PINTI LEÃO MACHADO**

**OZONIOTERAPIA - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**UBERLÂNDIA-MG**

**2023**



## **ESPECIALIZAÇÃO EM HARMONIZAÇÃO OROFACIAL**

**VIVIAN PINTI LEÃO MACHADO**

### **OZONIOTERAPIA - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Harmonização Orofacial da Faculdade FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Harmonização Orofacial.

**ORIENTADORA: Me CRISTINA SIQUIEROLI ABRÃO**

**UBERLÂNDIA-MG**

**2023**

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

### **OZONIOTERAPIA/ REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Machado, Vivian Pinti Leão

Ozonioterapia-Revisão bibliográfica/ Vivian Pinti Leão Machado, 2023

67 folhas.

Uberlândia, Minas Gerais, 2023.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Me Cristina Siquieroli Abrão

Palavras chave: Oxigênio. Ozônio. Ozonioterapia. Terapias Bio-Oxidativas.



**REGULAMENTO GERAL DE MONOGRAFIA DA  
PÓS-GRADUAÇÃO DA FACSETE  
TERMO DE APROVAÇÃO**

A aluna, Vivian Pinti Leão Machado, matriculada no Curso de Especialização em Harmonização Orofacial, apresentou e defendeu a presente Monografia, tendo sido considerada \_\_\_\_\_, com conceito (    )

UBERLÂNDIA \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
- Prof.

\_\_\_\_\_  
- Prof.

\_\_\_\_\_  
- Prof.

\_\_\_\_\_  
- Prof.

\_\_\_\_\_  
- Prof.

## RESUMO

Conhecido como ozônio, o composto químico constituído por três átomos de oxigênio (O<sub>3</sub>) é uma forma altamente energética do oxigênio atmosférico padrão (O<sub>2</sub>). Este composto, sob condições padrão, se apresenta como um gás incolor dotado de um odor característico, facilmente detectável após tempestades, em altas altitudes ou próximo a corpos de água salgada. Derivado do grego ozein, que significa "o que emite cheiro", o ozônio foi descoberto no ano de 1840 pelo renomado químico alemão Friedrich Christian Schönbein (1799-1868). A administração terapêutica de ozônio, também conhecida como ozonioterapia, pode ser efetuada por meio de diversos métodos como subcutâneo (SC), intramuscular (IM), intradiscal, intracavitário (nos espaços peritônio e pleural), intravaginal, intrauretral, vesical e auto-hemoterapia ozonizada. Esta forma de terapia tem sido objeto de intensa investigação científica, visando o auxílio em tratamentos de afecções variadas, tais como feridas extensas, infecções fúngicas, bacterianas e virais, lesões isquêmicas, dentre outras. Comprovadamente eficaz em grande parte dos casos, sobretudo na desinfecção e cicatrização de feridas extensas, a ozonioterapia tem se destacado como um recurso terapêutico relevante. Dependendo de sua aplicação, a concentração do ozônio pode oscilar entre 1 e 100 µg/ml (0,05 a 5% de ozônio). Notável por suas propriedades bactericidas, fungicidas e antivirais (é virustático), o ozônio medicinal tem sido empregado largamente para desinfetar feridas infectadas, bem como no tratamento de enfermidades bacterianas e virais. Sua habilidade em estimular a circulação é utilizada no tratamento de distúrbios circulatórios e na revitalização de funções orgânicas em geral. Em baixas concentrações, o ozônio pode agir na ativação do sistema imunológico do organismo. Uma resposta a essa ativação via ozônio leva as células imunes do corpo a produzir mensageiros especiais denominados citocinas (mediadores importantes como interferon e interleucinas), que por sua vez informam outras células imunes, deflagrando uma série de alterações benéficas no sistema imunológico, o tornando mais eficiente na resistência a enfermidades. Portanto, a aplicação do ozônio medicinal tem grande relevância na ativação imunológica de pacientes com baixo status imune e/ou imunodeficientes.

**Palavras-chave:** Oxigênio. Ozônio. Ozonioterapia. Terapias Bio-Oxidativas.

## ABSTRACT

Known as ozone, the chemical compound made up of three oxygen atoms (O<sub>3</sub>) is a highly energetic form of standard atmospheric oxygen (O<sub>2</sub>). This compound, under standard conditions, presents itself as a colorless gas with a characteristic odor, easily detectable after storms, at high altitudes, or near saltwater bodies. Derived from the Greek ozein, which means "that which emits smell," ozone was discovered in the year 1840 by the renowned German chemist Friedrich Christian Schönbein (1799-1868). The therapeutic administration of ozone, also known as ozone therapy, can be carried out through various methods such as subcutaneous (SC), intramuscular (IM), intradiscal, intracavitary (within the peritoneal and pleural spaces), intravaginal, intraurethral, vesical, and autohemotherapy ozonized. This form of therapy has been the subject of intense scientific research, aiming to assist in treatments of various afflictions, such as extensive wounds, fungal, bacterial, and viral infections, ischemic lesions, among others. Proven effective in most cases, especially in the disinfection and healing of extensive wounds, ozone therapy has stood out as a significant therapeutic resource. Depending on its application, the concentration of ozone can oscillate between 1 and 100 µg/ml (0.05 to 5% of ozone). Notable for its bactericidal, fungicidal, and antiviral (virustatic) properties, medicinal ozone has been widely employed to disinfect infected wounds, as well as in the treatment of bacterial and viral diseases. Its ability to stimulate circulation is used in the treatment of circulatory disorders and in the revitalization of organic functions in general. At low concentrations, ozone can act in the activation of the body's immune system. A response to this activation via ozone causes the body's immune cells to produce special messengers called cytokines (important mediators such as interferon and interleukins), which in turn inform other immune cells, triggering a series of beneficial changes in the immune system, making it more efficient at resisting diseases. Therefore, the application of medicinal ozone has great relevance in the immunological activation of patients with low immune status and/or immunodeficient.

**Keywords:** Oxygen. Ozone. Ozone therapy. Bio-oxidative therapies.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	08
2. OBJETIVO.....	10
3. METODOLOGIA.....	11
4. DESENVOLVIMENTO.....	12
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66





## 1. INTRODUÇÃO

Em 1834, o pesquisador alemão Dr. Christian Friedrich Schonbein, trabalhava com eletrólise da água, e sem imaginar introduziu o uso do ozônio em suas experiências. Ele observou um odor característico quando o oxigênio era submetido a uma descarga elétrica, dessa maneira o chamou de “ozein”, que em grego significa “aquilo que cheira”. Ele considerou o ozônio como sendo um potente oxidante e também desinfetante (MARTINS, *et al.*, 2012).

O ozônio é uma variedade alotrópica do oxigênio (O<sub>3</sub>), que se forma na alta atmosfera, naturalmente, por reações fotoquímicas. Serve de filtro contra as radiações ultravioleta emitidas pelo sol quando à 25 km de altitude (UV-A, UV-B e UV-C). Os raios UV-A auxiliam na síntese da vitamina D no organismo, UV-C são absorvidos pela própria atmosfera, não provocando grandes problemas. Já o UV-B é nocivo à saúde, com grande potencial carcinogênico. Os raios ultravioletas atuam como uma descarga elétrica quebrando a ligação do O<sub>2</sub>, transformando-o em oxigênio atômico (O), formando o ozônio no meio ambiente, o que promove a coloração azulada do céu.

O ozônio no meio ambiente apresenta a principal função de proteger o ecossistema contra esses raios ultravioletas. Substâncias como o clorofluorcarbono (CFC), subproduto do cloro, destroem a camada de ozônio e como consequência acarreta no efeito estufa. O CFC sobe para a alta atmosfera e reage com os raios ultravioletas liberando cloro. O cloro que com densidade alta, desce passando pela a camada de ozônio, reage produzindo óxidos de cloro e oxigênio (BOCCI, 1996).

Possui a capacidade de oxidar componentes orgânicos e inorgânicos e age como precipitante de metais pesados, através da formação das espécies reativas do oxigênio (GLAZE, 1986). O ozônio, após ter a sua estrutura química descoberta, passou a ser produzido com finalidade de desinfecção de água; com o tempo possibilitou com que outras funções também lhe fossem atribuídas como a utilização médica. É considerado o segundo elemento da natureza com maior poder oxidativo perdendo apenas para o flúor (TORRES *et al.*, 1996).

O gás é incolor, parcialmente solúvel em água, instável e evapora quando na temperatura ambiente. Possui odor facilmente detectado mesmo em concentrações

muito baixas (0,01 a 0,05mg/dl). Fatores como temperaturas elevadas, radiação ultravioleta, agentes catalisadores, potencial hidrogeniônico (pH) e força iônica podem acelerar o processo de decomposição do ozônio (LAPOLLI et al., 2003).

Sua característica oxidante é desejável porque reduz a concentração e tempo necessários para a desinfecção, que mesmo em doses baixas mostrou ser efetiva (LAPOLLI et al., 2003).

Atualmente com a preocupação em formação de organoclorados a utilização do ozônio ganhou força, além de evitar gastos excessivos com a cloração da água. Além disso, possui poder de desinfecção 10 vezes maior que o cloro. Por isso são destaques fatores como: a rapidez e eficiência na inativação dos microrganismos, além de baixa toxicidade nos efluentes que sofreram processo de ozonização (LAPOLLI et al., 2003).

Devido ao alto grau de alergia da população, a adaptação dos microrganismos aos medicamentos e ao elevado custo dos mesmos, os métodos terapêuticos que não empregam fármacos, atraem cada vez mais um grande número de partidários. A ozonioterapia se baseia na utilização, em qualidade de medicamento, na união de Ozônio e oxigênio, componentes que existem no meio ambiente (SCHWARTZ, et al., 2011).

A utilização em grande escala da ozonioterapia começou na Alemanha, onde se estabeleceu a produção de geradores de Ozônio medicinal. Os ozonoterapeutas italianos tiveram grandes êxitos e popularidade na cosmetologia terapêutica. Um dos maiores centros de investigação do Ozônio se encontra em Cuba, e em seu programa científico há uma direção especial aos problemas da gerontologia. Existem clínicas especializadas de ozonioterapia na Espanha, Cuba, Alemanha, Estados Unidos, México, Rússia e em outros países da Europa Ocidental (SCHWARTZ, et al., 2011).

## **2. OBJETIVO**

A finalidade desta pesquisa consiste em organizar e elucidar informações pertinentes à Ozonioterapia, com ênfase especial em suas aplicações. Procuramos destacar a relevância do seu uso e fornecer uma base sólida de conhecimentos que possibilite sua aplicação em uma ampla gama de situações clínicas. Busca-se analisar dados que ressaltem suas características complexas, as quais demandam dos profissionais de saúde uma compreensão aprofundada, visando reconhecer seu papel coadjuvante promissor e conseqüentemente, favorecer um diagnóstico mais preciso.

### **3. METODOLOGIA**

A metodologia empregada no presente estudo pautou-se na busca e análise de materiais publicados e acessíveis que versassem sobre o tópico em questão. Foram considerados artigos em português e inglês, além de livros, reportagens e websites especializados, com o intuito de destacar a expertise de médicos tanto nacionais quanto internacionais. O objetivo deste procedimento foi integrar as variadas abordagens teóricas presentes em diversos campos do conhecimento, fomentando uma interseção de saberes. Conduziu-se um levantamento da produção científica correlata ao tema em questão nas seguintes bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Library Online (SCIELO), e o site Scholar Google. Para esta finalidade, foram empregados os descritores: "Oxigênio", "Ozônio", "Ozonioterapia", e "Terapias Bio-Oxidativas".

## 4. DESENVOLVIMENTO

### 4.1 OZÔNIO

É um gás incolor sendo constantemente formado, a cerca de 20 a 30km acima da superfície da terra, como resultado da radiação ultravioleta do sol sob o oxigênio atmosférico. O ozônio envolve o planeta, protegendo todos os seres vivos dos efeitos prejudiciais dos raios UV do sol (YUTSIS, 2003, p.87).

Como o ozônio é um gás extremamente reativo e instável, tem sido postulado que seus mecanismos de ação estão relacionados com a geração de produtos secundários e sua seletiva interação com duplas ligações carbono-carbono dos compostos orgânicos que se encontram presentes nos fluídos biológicos. Primeiramente é necessário que o ozônio como qualquer outro gás, se dissolva (10x mais solúvel que o oxigênio) no plasma sanguíneo, nos fluidos extracelulares ou na fina camada de água que recobre a pele e as mucosas.

Devido a sua grande reatividade, o ozônio reage com compostos como antioxidantes, proteínas, carboidratos e preferencialmente ácidos graxos poliinsaturados, que se encontram em porcentagem elevada nos fluídos e estruturas celulares do organismo. Estas reações geram peróxidos orgânicos, peróxido de hidrogênio, ozonídeos e aldeídos, os quais em quantidades adequadas e controladas exercem diferentes ações biológicas, que conferem ao ozônio um conjunto de propriedades terapêuticas (CEPERO, et al., 2007).

### 4.2 HISTÓRIA DO OZÔNIO

A história do ozônio iniciou-se em 1834, através do químico alemão Christian Friedrich Schönbein, professor da Universidade de Basel, que reconheceu inicialmente o odor e passou a investigá-lo. Ele percebeu que ao liberar descarga elétrica sobre a água era produzido um odor diferente, nomeado de *ozon*, do grego *ozein*. Foi descrito como uma substância oxidante e também desinfetante. Schönbein também notou que a concentração de ozônio aumentava de acordo com a altitude. Um pouco antes da sua morte em 1867, ironicamente por *Bacillus anthracis*, a fórmula molecular do ozônio foi reportada por Jacques-Louis Soret que deixou claro que era composto de oxigênio (BOCCI, 1996).

O alemão Werner Von Siemens, em seguida, identificou a possibilidade de geração de ozônio a partir do oxigênio e do ar, por intermédio de descargas elétricas. Desenvolveu o primeiro gerador de ozônio capaz de eliminar microorganismos, ressaltando sua alta instabilidade. Em 1889, Marius Paul Otto, na Universidade de Sorbone em Paris, iniciou sua utilização como desinfetante. A partir de 1893, começou a ser aplicado em estações de tratamento de água desencadeando na primeira companhia especializada na construção e na instalação de equipamentos para ozonização no tratamento de água (*Compagnie Provençale de L'Ozone*) (RUBIN, 2001).

Durante a primeira guerra mundial foi utilizado de forma empírica para tratamento de feridas infectadas e gangrenas. Seu efeito antimicrobiano é que estimulou as pesquisas. Hans Wolff foi o primeiro a reportar a possibilidade de expor o sangue a uma mistura de oxigênio e ozônio, criando a técnica que será posteriormente descrita, a autohemoterapia. Junto com Joachim Hänsler fundaram em 1972 a Sociedade Médica de Ozônio, com o principal objetivo de motivar pesquisas voltadas a esse assunto, tornando a terapia com ozônio mais aceita (BOCCI, 1996).

Na Rússia, nos anos 1970, apareceram as primeiras comunicações sobre o êxito da aplicação do Ozônio no tratamento de afecções produzidas por queimaduras. Na antiga União Soviética, a sua primazia ocorreu na clínica do acadêmico E.I. Ceppa, na Estônia. Ao mesmo tempo, em Minsk, se empregou com êxito a inalação de terpenos para tratamento de pacientes com asma brônquica (SCHWARTZ, et al., 2011).

Pela primeira vez na Rússia, na Universidade de Kazan, B. Chemezov conduziu investigações científicas acerca da influencia do ozônio nos tecidos dos animais. Mediante a passagem do Ozônio através dos tecidos celulares subcutâneos, observou-se em primeiro lugar um efeito vasoconstrictor e, na continuação, um efeito vasodilatador, assim como também a desidratação e a inibição dos nervos periféricos (SCHWARTZ, et al., 2011).

As investigações realizadas no século XIX sobre as propriedades do ozônio demonstraram que ele é capaz de reagir com a maioria das substâncias orgânicas e

inorgânicas até a sua oxidação completa, ou seja, até a formação de água, óxidos de carbono e óxidos superiores de outros elementos. Em relação aos elementos biológicos, se estabeleceu a influência seletiva do ozônio sobre as substâncias que possuem duplas e triplas ligações, entre as quais se encontram as proteínas, os aminoácidos e os ácidos graxos insaturados, que formam parte da composição dos complexos lipoprotêicos do plasma e das camadas das membranas celulares. As reações com estes compostos fundamentam os efeitos biológicos da Ozonioterapia e tem um significado na patogenia de diversas enfermidades (SCHWARTZ, et al., 2011).

Os cientistas da Academia de Medicina de Nizhny Novgorod foram os mais entusiastas sobre o estudo da ozonioterapia na Rússia. Sobre a direção do acadêmico Ramon B. A Korolev no laboratório central de investigação científica da Academia de Medicina Estatal de Nizhny Novgorod, elaborou-se um novo modo de aplicação da ozonioterapia: a administração intravascular de soluções ozonizadas. Em outubro de 1977, eles finalizaram em um cãoo primeiro experimento sobre a fundamentação do “novo método” e, em abril de 1979, administrou-se pela primeira vez no mundo uma solução cardioplégica no sistema coronário de um paciente durante a cirurgia de uma lesão cardíaca congênita. Em novembro de 1986, finalizaram a ozonização da circulação artificial de sangue, durante a colocação de uma prótese de válvula mitral (SCHWARTZ, et al., 2011).

Durante a evolução dos estudos do “novo método” e através dos meios técnicos para utilização do Ozônio, desenvolveram-se enfoques metodológicos para a aplicação parenteral de soluções ozonizadas durante a realização de terapias transfusionais, no processo de conservação do sangue transfundido que era próprio dos pacientes no período pós-operatório e depois da reanimação. Foi revelada uma serie de mecanismos fundamentais da ação do Ozônio que determinam o efeito da ozonioterapia sobre diversas enfermidades; em outras palavras, a partir de bases científicas, obtiveram-se as provas da efetividade da ozonioterapia (SCHWARTZ, et al., 2011).

A primeira menção acerca do ozônio que aparece na bibliografia científica pertence ao físico holandês Martin Van Marum e data de 1785. Durante a experimentação em uma potente instalação para eletrificação descobriu-se que ao passar uma faísca elétrica através do ar aparecia uma substância gasosa com odor

característico, que possuía intensas propriedades oxidantes. Em 1801, Kriunchenk detectou um odor semelhante durante a eletrólise da água. O odor característico do Ozônio foi primeiro relatado por Van Marum em 1785, mas, o gás só foi realmente “descoberto” pelo químico alemão Christian Frederick Schonbein na Universidade de Basel, na Suíça, em 1840. Schonbein relacionou os dados das trocas de propriedades do oxigênio com a formação de um gás concreto o qual chamou de Ozônio (da palavra grega “odor”). Schonbein detectou pela primeira vez a capacidade do Ozônio em unir-se com substratos biológicos nas posições correspondentes às das duplas ligações (Razumovski e Zaikov, 1974; Viebahn-Hansler, 1999). Posteriormente, De la Riva e Moriniak demonstraram que o Ozônio é uma variedade do oxigênio (citado por Lunin, 1998) (ALTMAN, 2007).

Em 1848, Xant levantou a hipótese de que o Ozônio era oxigênio triatômico. Em 1857, com a ajuda do “moderno tubo de indução magnética”, criado por Werner Von Siemens, construiu-se o primeiro aparato técnico de ozonização que foi empregado em uma instalação para purificação de água potável (SCHWARTZ, et al., 2011).

Em 1860 o químico suíço Jacques-Louis Soret concluiu que a molécula de Ozônio era formada por 3 moléculas de oxigênio. Entretanto, foi o químico irlandês Thomas Andrews, um membro da Sociedade Royal de Londres, o primeiro a demonstrar muito das propriedades oxidantes e desinfectantes do Ozônio pela primeira vez em laboratório (ALTMAN, 2007).

Em 1856, o gás ozônio foi usado pela primeira vez como desinfectante em salas cirúrgicas, e em 1860, foi realizada em Mônaco o primeiro plano para o uso do Ozônio para purificação da água Municipal. Depois de uma severa epidemia de cólera em Hamburg, que matou trinta mil pessoas, foi construído pelo químico e inventor Werner von Siemens o primeiro sistema hidráulico alemão, em Wiesbaden, em 1901, seguida pela cidade de Paderborn, um ano depois (ALTMAN, 2007).

Cem anos depois, Hansler construiu o primeiro gerador para uso Médico do Ozônio, oferecendo assim a possibilidade de obter uma dosagem precisa da mistura de Ozônio e oxigênio (Viebahn-Hansler, 1999) (SCHWARTZ, et al., 2011).



Em 1892 Ohlmuller descobriu o poder desinfectante do ozônio, em ensaios realizados com *Salmonella typhirium*, *Vibrio cholerae* e *Bacillus antracis*. A primeira instalação de tratamento de água com aplicação de ozônio foi construído em 1893, na cidade de Oudshoorn, na Holanda. Logo depois, em 1902, nas cidades de Paderbon e Wiesbaden, na Alemanha. Mais tarde, em 1906, na cidade de Nice, na França. Hoje em dia, no mundo todo existem milhares de estações de tratamento de água com aplicação de ozônio. Devido ao alto poder oxidante do ozônio e ao fato de não produzir subprodutos tóxicos sua aplicações são bastante amplas (ALTMAN, 2007).

Desde o início deste século, muitos avanços têm sido feitos quanto à tecnologia do Ozônio. Geradores de Ozônio sofisticados e tecnologias relacionadas têm sido incorporados a uma variedade de aplicações científicas e da indústria (ALTMAN, 2007).

A ozonioterapia é a técnica que emprega ozônio como um agente terapêutico. Atualmente são descritas nas: osteomielites, abscessos, úlceras de decúbito, pé diabético, queimaduras, doenças isquêmicas, degeneração macular relacionada com a idade (forma atrófica), problemas ortopédicos, fibromialgias, tratamento de cáries dentárias, osteonecrose da mandíbula, infecções agudas e crônicas da cavidade oral, hepatites, herpesvírus, papilomavírus, herpeszoster, onicomicose, criptosporidiose, fadiga em pacientes com câncer, doenças auto-imunes (artrites reumatóides, doença de Crohn, psoríases, esclerose múltipla), doença pulmonares, síndrome do estresse respiratório agudo, metástases, sepses e disfunção de vários órgãos (BOCCI, 2005).

As investigações realizadas no século XIX sobre as propriedades do Ozônio demonstraram que ele é capaz de reagir com a maioria das substâncias orgânicas e inorgânicas até a sua oxidação completa, ou seja, até a formação de água, óxidos de carbono e óxido superiores de outros elementos. Em relação aos elementos biológicos, se estabeleceu a influencia seletiva do ozônio sobre as substâncias que possuem duplas e triplas ligações, entre as quais se encontram as proteínas, os aminoácidos e os ácidos graxos insaturados, que formam parte da composição dos complexos lipoprotéicos do plasma e das camadas das membranas celulares. As reações com estes compostos fundamentam os efeitos biológicos da Ozonioterapia e tem um significado na patogenia de diversas enfermidades (SCHWARTZ, et al., 2011).

Hoje é um dos agentes sanitizantes em mais de 16 países tais como de Cuba, Rússia, Polônia e China, Alemanha e Itália. Cuba possui 39 centros Clínicos de Ozonioterapia. Na Europa atualmente mais de 10.000 médicos utilizam este método. No Brasil sua utilização teve início entre 1975 e 1980 a partir de 2000 ganhou mais adeptos. Em 2004, a cidade de Santo André, em São Paulo, sediou a primeira conferência internacional sobre o uso medicinal do ozônio e em abril de 2006 foi realizado em São Paulo o primeiro Congresso Internacional de Ozonioterapia, onde foi criada a ABO (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZÔNIO TERAPIA).

#### 4.3 HISTÓRIA DO OZÔNIO NO BRASIL

A prática da ozonioterapia no Brasil não é nova. Começou em 1975 e na década de 1980 ganhou mais adeptos e atraiu o interesse de algumas universidades. De 2000 para cá, os estudos ganharam corpo. Há seis anos, a PUC de Minas Gerais pesquisa a técnica em ratos. Da mesma época vêm os estudos na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, com ratos e coelhos (ABOZ, 2012).

Em 1996 um projeto de pesquisa sobre o ozônio para fins médicos, veterinários e industriais foi criado no campus Alfenas da Universidade José do Rosário Vellano, a Unifenas. Estudos odontológicos realizados ali, como o tratamento bem sucedido de infecções no osso da mandíbula, que geralmente se resolve cirurgicamente, chegaram a ser apresentados em congressos no exterior. Coordenado pelo microbiologista João Evangelista Fiorini, professor aposentado da Universidade Federal de Alfenas, o chamado Prozônio tem realizado com êxito experiências em parceria com o hospital daquela universidade (ABOZ, 2012).

Em Cajamar, na Grande São Paulo, um requerimento aprovado na Câmara Municipal determina que a prefeitura passe a oferecer o serviço nos postos de saúde da cidade. A Prefeitura de Nova Lima, na Grande Belo Horizonte, também vem desenvolvendo projetos de aplicação relacionados à ozonioterapia (ABOZ, 2012).

A terapia ganhou mais visibilidade de 2004 para cá, quando a cidade de Santo André, no ABC Paulista, sediou a Primeira Conferência Internacional sobre Uso Medicinal do Ozônio. Em abril de 2006, em Belo Horizonte, especialistas de vários países realizaram o primeiro Congresso Internacional de ozonioterapia. Além de

atualizar informações, os médicos brasileiros aproveitaram para lançar as bases da Associação Brasileira de ozonioterapia (ABOZ, 2012).

A ABOZ trabalha para que a prática da ozonioterapia no Brasil possa ser realizada de maneira legal, consciente, responsável e ética. Uma das prioridades da ABOZ é garantir informação e formação de qualidade relacionada à Ozonioterapia, devidamente embasada na experiência internacional e também nacional (ABOZ, 2012).

#### **4.3.1 Objetivos da ABOZ**

- a. Promover o ensino e a pesquisa em ozonioterapia, nos seus mais diversos setores;
- b. Zelar pelo respeito à ética profissional e trabalhar pela defesa, regulamentação e fiscalização do exercício da ozonioterapia no Brasil;
- c. Promover campanhas educativas e fazer-se ouvir na organização de serviços e campanhas sobre questões envolvendo a ozonioterapia;
- d. Congregar os ozonioterapeutas e estimular o seu relacionamento cultural e social;
- e. Influir e ter responsabilidade na formação de ozonioterapeutas, promovendo cursos de aperfeiçoamento e especialização, reuniões, congressos, estágios no país e no exterior, podendo até conceder bolsas de estudo para pesquisa e educação continuada, instituindo prêmios de estímulo para os que se destacarem, participando na elaboração dos programas de ensino da especialidade nos cursos de graduação e pós-graduação *latu-senso*;
- f. Manter intercâmbio permanente com instituições congêneres no mundo;
- g. Colaborar com os poderes públicos e outras instituições nas questões médico-sociais e educacionais relacionadas à Ozonioterapia;
- h. Analisar os assuntos pertinentes às suas finalidades, estabelecendo a posição da ABOZ quanto à questão em foco;
- i. Defender, sempre que julgar pertinente, os interesses profissionais de seus membros;
- j. Manter publicações oficiais, além de outras que considerar oportunas;
- k. Cultivar a memória da Ozonioterapia brasileira e mundial, homenageando seus membros de destaque (ABOZ, 2012).

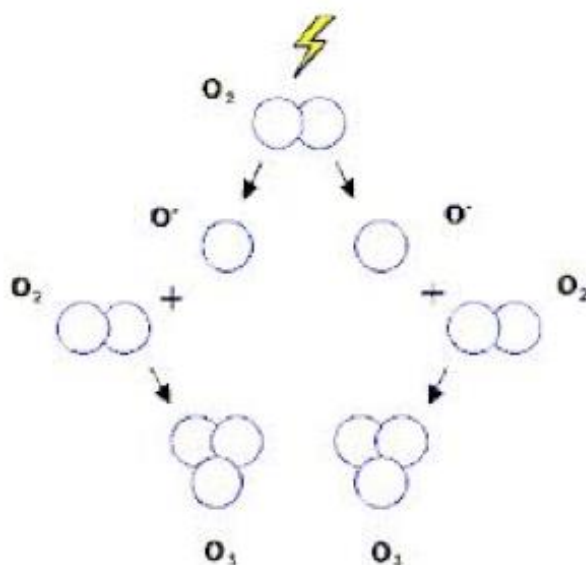
#### 4.4 OZÔNIO NA NATUREZA

O Ozônio, gás que de maneira natural se encontra fundamentalmente na atmosfera, forma-se na natureza a partir do oxigênio e da energia gerada pelas tormentas elétricas. Este gás é mais conhecido por seu papel essencial na atmosfera como filtro das radiações ultravioletas. Suas aplicações medicamentosas, relativamente recentes, se baseiam fundamentalmente em aproveitar sua grande capacidade oxidativa frente às biomoléculas, gerando, deste modo, um estresse controlado que ativa as respostas antioxidantes endógenas (SCHWARTZ, et al., 2011).

A vida na Terra surgiu em uma atmosfera redutora e foi até a aparição das algas com capacidade de fotossíntese que o oxigênio começou a ser encontrado na atmosfera em quantidades cada vez maiores. Isto representou uma pressão evolutiva muito séria, ao criar-se uma atmosfera oxidante com concentrações de oxigênio muito elevadas. Entretanto, a aparição do oxigênio na atmosfera da Terra permitiu o desenvolvimento de organismos mais complexos, que utilizavam esta molécula para produção de energia de uma forma muito mais eficiente (SCHWARTZ, et al., 2011).

A massa total de Ozônio na atmosfera terrestre é de  $4 \times 10^9$  toneladas, e a concentração estacionária por meio de Ozônio são de  $1 \text{ mg/m}^3$ , no entanto, têm sido registradas oscilações estacionárias na concentração de Ozônio durante o dia na troposfera. Na superfície da terra, a concentração de Ozônio durante o dia passa por um máximo entre as 10 e 18h e um mínimo durante a madrugada. No verão e primavera, a concentração de Ozônio é 3,5 vezes maior do que no outono e inverno como resultado do aumento das camadas de ar e chegada do Ozônio na estratosfera. Nas regiões polares sua concentração é maior do que na zona equatorial e na atmosfera das cidades é maior do que nas zonas rurais. Na maior distância desde a superfície da terra, a concentração de Ozônio aumenta alcançando o máximo à altura de 20 a 30km. Nesta região e por ação constante da irradiação ultravioleta, se forma o Ozônio como gás incolor a partir do oxigênio atmosférico (SCHWARTZ, et al., 2011).

As reações que conduzem à formação do Ozônio podem ser representadas da seguinte forma (figura abaixo):



**Figura 1:** Reação química de formação da molécula de ozônio.

E de forma inversa, a molécula de Ozônio tem a capacidade de absorver radiação ultravioleta, formando de novo átomos de oxigênio. Como resultado deste processo, forma-se e se mantém a capacidade de Ozônio da terra, a ozonoesfera. A cada 11 anos, a concentração de Ozônio nesta região alcança um máximo, algo que está relacionado com o ciclo da atividade solar. A largura da camada de Ozônio é muito pequena; a uma pressão de 760 mmHg e a uma temperatura de 0°C o valor médio para toda a Terra é de 2,5 a 3mm; na região equatorial é quase 2mm e, em latitudes elevadas, de até 4mm ( SCHWARTZ, et al., 2011).

O Ozônio salvaguarda a conservação da vida na Terra, uma vez que a camada que forma retém a parte mais mortífera para os organismos vivos e as plantas, da radiação ultravioleta, a qual concentrada entre 260nm e 280nm, é capaz de desnaturizar e destruir as proteínas e os ácidos nucléicos. Além disso, junto ao gás dióxido de carbono, o Ozônio absorve a radiação infravermelha procedente da Terra, evitando deste modo seu resfriamento (SCHWARTZ, et al., 2011).

O Ozônio se encontra na Terra em uma altitude entre 50.000 a 100.000 pés na forma de um gás azul pálido que pode se condensar a um azul escuro em temperaturas muito baixas. Quando isto ocorre nas atmosferas mais altas, o Ozônio forma uma camada protetora que absorve muito da radiação ultravioleta do sol. Se não fosse pela camada de Ozônio a sobrevivência dos animais e plantas no planeta

seriam impossíveis. A diminuição da camada de Ozônio causada pelo uso de clorofluorcarbonetos (CFCs) liberado por refrigeradores, condicionadores de ar e recipientes de aerossóis, tem se tornado um assunto de grande interesse para cientistas e médicos em todo o mundo. O perigo da luz ultravioleta, que é bloqueada pela camada de Ozônio, tem sido ligado a uma larga variedade de problemas no que diz respeito à saúde, incluindo câncer de pele e imunossupressão. A radiação ultravioleta tem sido também um fator do pobre crescimento de certas espécies de grãos (ALTMAN, 2007).

Na troposfera a quantidade de Ozônio é muito pequena e varia segundo o tempo e a latitude. Periodicamente, como consequência da interação das correntes turbulentas de ar, uma quantidade insignificante de Ozônio desce à camada da atmosfera mais próxima da Terra. Depois de fortes tormentas pode-se apreciar o odor característico do Ozônio. O odor do Ozônio é forte, que lembra o de cloro, e detectável por muitas pessoas em concentrações tão pequenas quanto 10 partes por bilhão no ar (SCHWARTZ, et al., 2011).

Nos últimos anos, tem surgido o perigo do desaparecimento da camada de Ozônio. A decomposição do Ozônio atmosférico ocorre no solo como resultante dos processos fotoquímicos bem como suas reações com radicais  $\text{OH}^-$  e  $\text{HO}_2$ , os óxidos de nitrogênio, o cloro e seus compostos (SCHWARTZ, et al., 2011).

O lançamento maciço na atmosfera de óxidos de nitrogênio como resultado do desenvolvimento da reação atômica pela aviação, dos colchetes cósmicos, da utilização de refrigerantes que contém cloro e de outras tantas aplicações modernas as quais constituídas por partículas muito pequenas podem levar ao desaparecimento da camada de ozônio. As potentes erupções vulcânicas que são acompanhadas pelo lançamento de aerossóis à atmosfera, também produzem a diminuição do conteúdo de ozônio em latitudes medias de 4 a 8% (SCHWARTZ, et al., 2011).

Os terpenos e isoprenos expelidos pelas árvores tanto quanto o metano, que é um produto natural da decomposição biógena de compostos orgânicos, contribuem para a formação de Ozônio na atmosfera (SCHWARTZ, et al., 2011).

A ação da luz solar sobre o óxido de nitrogênio, que é parte integrante do *smog*<sup>1</sup>, forma Ozônio, que é relativamente fácil de determinar analiticamente e serve como indicador de determinação da intensidade do *smog*. Por esta razão, nas regiões com alto grau de contaminação do meio ambiente, o Ozônio não é uma causa e sim uma consequência da contaminação (SCHWARTZ, et al., 2011).

Na atmosfera mais baixa, o Ozônio combina com hidrocarbonetos (dióxido de carbono) e óxido de nitrogênio para criar *smog* fotoquímico. Como resultado, novos poluentes altamente corrosivos são formados. Inúmeras reações químicas podem ocorrer quando o Ozônio é combinado com estes óxidos. *Smog* carregado de Ozônio tem sido ligado a presença de chuvas ácidas; uma variedade de doenças relacionadas com pulmões, olhos e nariz e a oxidação de prédios e monumentos principalmente em cidades onde o *smog* é tanto mais frequente como em Los Angeles, Cidade do México e São Paulo, por exemplo. Muitas pessoas acreditam ser o Ozônio tóxico devido a sua associação com estas reações. Como um potente oxidante, o Ozônio realmente ajuda a limpar a atmosfera do monóxido de hidrogênio, óxido nítrico, dióxido de enxofre e dezenas de outros componentes perigosos (ALTMAN, 2007).

Cargas negativas de Ozônio são naturalmente atraídas pelas cargas positivas do ar poluído. O Ozônio, então, estará sempre perto do *smog* uma vez que a natureza está desesperadamente tentando limpar o *smog* que é deixado pelo ser humano e sua vida de modernidade (McCABE, 2008).

O Ozônio não é um problema como alguns acreditam. Em níveis corretos e apropriados ele tem se mostrado um excelente purificador de ar e uma terapia médica segura. De acordo com o Dr. George Freibott, que trabalha em ambiente confinado com valores acima do preconizado há mais de 23 anos, "...se os níveis de toxinas estão muito elevados no corpo de alguém, então, quando respirando ou em uso do Ozônio, podem ocorrer efeitos irritantes". De acordo com ele, não seria dose de Ozônio dependente e sim níveis de toxicidade de cada um e os níveis de Ozônio deveriam ser moderados e adaptados a estas pessoas, lembrando sempre que o

---

<sup>1</sup> **Smog** designa, em termos genéricos, nevoeiro contaminado por fumaças. O termo resulta da junção das palavras da língua inglesa "*smoke*" (fumaça) e "*fog*" (nevoeiro). (Wikipedia).

Ozônio é um composto químico natural que não é tóxico ou perigoso para a saúde quando usado corretamente (McCABE, 2008).

Tem sido exaustivamente provado que o Ozônio mata bactérias, vírus, fungos e mofo por se ligar aos mesmos, oxidá-los (queimar sem liberar luz ou calor) e eliminá-los. Estas bactérias e outros micróbios são organismos, formas de vida inferiores, normalmente anaeróbios. O que significa que não conseguem sobreviver ao redor de oxigênio/Ozônio. Médicos, usando concentrações apropriadas e protocolos médicos corretos, tem tido resultados clínicos positivos substanciais. Longe de ser um veneno, o Ozônio, quando usado propriamente, tem sido demonstrado repetidamente sua capacidade de matar patógenos, ainda que sem perigo para células normais (McCABE, 2008).

#### 4.5 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

O Ozônio é uma modificação alotrópica do elemento oxigênio que contém um átomo a mais do que o oxigênio atmosférico. É particularmente instável e se decompõe de forma espontânea em oxigênio diatômico, o que é muito difícil na prática o seu transporte e armazenamento, sendo necessária a sua obtenção no lugar e momento a ser empregado. O Ozônio é um gás perceptível pelo seu odor penetrante, sua coloração ligeiramente azulada em elevadas concentrações, bem como suas características diamagnéticas (CEPERO et al., 2007).

A estrutura da molécula de Ozônio é uma cadeia de 3 átomos de oxigênio que formam um ângulo de 117 graus, com uma distância entre os átomos unidos de 0,127nm. Em correspondência com esta estrutura molecular, o momento dipolo é de 0,55 Debye (SCHWARTZ, et al., 2011).

Na estrutura eletrônica da molécula de ozônio existem 18 elétrons, os quais formam um sistema ressonante estável que existe em diferentes estados extremos. Os íons externos da estrutura refletem o caráter bipolar da molécula e justificam seu comportamento específico nas reações com o oxigênio, que forma um radical livre com dois elétrons não pareados (SCHWARTZ, et al., 2011).

À temperatura ambiente, o ozônio é um gás incolor que tem um odor característico o qual se percebe a uma concentração de  $10^7$  molar. Em estado líquido,



o Ozônio tem coloração azul escuro, a uma temperatura de fusão de  $-192,5^{\circ}\text{C}$ . O ozônio sólido se apresenta em forma de cristais de coloração negra, em uma temperatura de ebulição de  $111,9^{\circ}\text{C}$ . A uma temperatura de  $0^{\circ}\text{C}$  e uma pressão de 1 atm.(101,3KPa), a densidade do Ozônio é de 2,143g/l. Em estado gasoso, o ozônio é diamagnético e é repelido por um campo magnético; em estado líquido, é fracamente paramagnético, ou seja, possui seu próprio campo magnético e é atraído por um campo magnético (SCHWARTZ, et al.,2011).

#### **4.5.1 Solubilidade do ozônio**

A velocidade de decomposição do ozônio em solução é 5-8 vezes maior do que em fase gasosa. A hidrossolubilidade do ozônio é 10 vezes maior do que a do oxigênio. Segundo o dado de diferentes autores, a magnitude do coeficiente de solubilidade do Ozônio em água oscila entre 0,49 a 0,64ml de ozônio/ml de água (SCHWARTZ, et al., 2011).

O aquecimento e o contato do ozônio com quantidades muito pequenas de compostos orgânicos (hidróxidos, peróxidos, metais de transição e seus óxidos) aceleram bruscamente sua transformação. Ao contrário, a presença de pequenas quantidades de ácido nítrico estabiliza o Ozônio (SCHWARTZ, et al., 2011).

#### **4.5.2 Decomposição do ozônio**

Em um meio aquoso, a decomposição do Ozônio depende em grande quantidade da qualidade da água, da temperatura e do pH do meio. O aumento do pH do meio acelera a decomposição do Ozônio e diminui, portanto, a sua concentração em água. Ante o aumento da temperatura se produzem processos análogos. (SCHWARTZ, et al., 2011).

A quantidade máxima de ozônio em uma amostra de água se observa durante 8-15 minutos; ao cabo de uma hora, na solução se detectam somente radicais livres de oxigênio. O mais importante é o radical hidroxila (OH) (Staehelin, 1985), algo que se deve ter em conta na utilização da água ozonizada com fins terapêuticos. A solubilidade do Ozônio em solução de NaCl cumpre a lei de Henry, ou seja, diminui com o aumento da concentração de sal (SCHWARTZ, et al., 2011).

Dado que na prática clínica se encontram aplicações para a água e para solução fisiológica ozonizada, tem-se valorizado estes líquidos ozonizados dependendo das concentrações utilizadas na prática russa. Os principais métodos que usaram foram o da titulação iodométrica e a da determinação da intensidade da quimioluminescência com o emprego do equipamento de luminescência para bioquímica BXL-06 (produzido em Nizhny Novgorod) (Kortorschikova, Peretiagin, Ivonova, 1995) (SCHWARTZ, et al., 2011).

#### **4.5.3 Caráter oxidante do ozônio**

O  $O_3$  reage com uma grande quantidade de compostos, tanto orgânicos quanto inorgânicos e destaca seu grande poder oxidante em soluções aquosas ácidas. A continuação se dá com a formação dos potenciais de oxi-redução de alguns compostos oxigenados de reconhecido poder oxidante, tais como o oxigênio molecular e o peróxido de hidrogênio, além do flúor que é a substância estável conhecida de maior poder oxidante (CEPERO et al., 2007).

De acordo com seu elevado potencial de redução, o ozônio possui uma grande seletividade, que está relacionada com a estrutura polar de sua molécula. Os componentes que contêm duplas ligações livres ( $C=C$ ) reagem de forma instantânea com o ozônio. Como resultado, os ácidos graxos insaturados, os aminoácidos insaturados e os peptídeos, sobretudo os que contêm grupos SH, são sensíveis à ação do Ozônio. De acordo com os dados de Criege (1953) (citado por Viebahn, 1994), o primeiro produto da interação da molécula de Ozônio com substratos orgânicos é uma molécula dipolar 1-3. Esta é a reação fundamental na interação do Ozônio com substratos orgânicos para um  $pH < 7,4$  (SCHWARTZ, et al., 2011).

#### **4.5.4 Ozônio e os compostos orgânicos insaturados**

A reação do ozônio frente aos compostos carbônicos insaturados tem sido a reação mais estudada. Isto se deve, fundamentalmente, à aplicação desta reação na diluição de estruturas (posição da dupla ligação nas moléculas orgânicas) e na síntese de novos produtos (compostos carbonílicos, carboxílicos, peroxídicos, etc.). Estas reações dão lugar à ruptura da molécula orgânica na posição correspondente à dupla

ligação com a formação de fragmentos com grupos carbonílicos, carboxílicos e peroxídicos.

O termo ozonídeo aparece primeiramente nos trabalhos realizados por Harries, que estabelece a estrutura atualmente aceita como ozonídeo primário. Também propõem duas vias de decomposição dos ozonídeos. Uma em que se envolve em água e há decomposição do ozonídeo com a formação de  $H_2O_2$  e aldeído (hoje se reconhece como a via de decomposição dos alfa-hidroxi-hiperóxidos). E uma segunda via proposta em que se pressupõe a formação de ácidos e a obtenção de produtos de polimerização.

Criegee levanta a hipótese do mecanismo geral da reação do ozônio com os compostos insaturados a qual se encontra vigente até os nossos dias. O mecanismo proposto consta de diferentes etapas. Primeiro, se produz um ataque iônico e eletrolítico do ozônio de forma simultânea aos átomos de carbono de dupla ligação (chamado de cicloadição 1,3-dipolar). Como resultado, se forma um composto intermediário instável denominado 1,2,3-trioxolano ou Ozônio primário. Em uma segunda etapa, este se decompõe, formando um composto carbonílico, aldeído ou cetona e o óxido de carbonilo ou zwitterion. A partir deste momento e tendo em conta as condições em que se desenvolve a reação, pode-se tomar diferentes caminhos e obter diferentes produtos da reação. O conceito mais importante que consta no mecanismo de Criegee é sua possibilidade de explicar a formação de todos os produtos peroxídicos da ozonólise dos componentes insaturados a partir de um único intermediário: o zwitterion de Criegee ou óxido de carbonilo (CEPERO et al, 2008).

#### **4.5.5 O ozônio e os compostos orgânicos saturados**

Tanto na química como nos organismos vivos existe uma grande quantidade de compostos que carecem de duplas ligações ( $C=C$ ) sendo, por isto, denominados compostos saturados. Entre eles temos: hidrocarbonetos, alcoóis, aldeídos, carboidratos, ácidos, aminoácidos, etc. Frente a estes tipos compostos, o Ozônio reage geralmente com a subtração de um átomo de hidrogênio em forma radical, formando outros radicais orgânicos e o radical  $OH\cdot$ . Estes radicais, por sua vez, iniciam um conjunto de reações de propagação em presença do oxigênio.

A velocidade do Ozônio com os compostos saturados é entre mil e um milhão de vezes menor do que com os compostos insaturados, porque, se em um meio determinado existirem compostos saturados e insaturados, o Ozônio reagirá preferencialmente com os últimos (CEPERO et al, 2008).

#### **4.5.6 O ozônio e os compostos nitrogenados**

Os organismos vivos apresentam um grande numero de biomoléculas que contêm nitrogênio em sua estrutura em forma de grupos amino. Entre eles temos os aminoácidos e as enzimas e sabe-se que nestes grupos o pH desempenha um papel fundamental nas cargas elétricas dessas biomoléculas (CEPERO et al., 2008). O par de elétrons sobre o nitrogênio deve estar livre para que se favoreça a reação com o ozônio, porque, em pH baixo, os aminoácidos mono e dicarboxílicos reagem muito lentamente com o O<sub>3</sub>. Para cada molécula do composto nitrogenado, reagem três moléculas de ozônio até sua fase final, a um pH elevado. Assim temos que as aminas reagem a velocidades superiores com os compostos saturados e inferiores com compostos insaturados (CEPERO et al., 2008). O aumento das cadeias carbonadas ligadas ao nitrogênio das aminas promove uma maior densidade da carga parcial negativa sobre o hetero-átomo. O que provoca que a velocidade da reação do Ozônio com as aminas primárias resulte inferior do que com as secundárias e terciárias, respectivamente. Estes resultados demonstram o caráter eletrofílico do ataque deste gás aos elétrons livres do nitrogênio (CEPERO et al., 2008).

#### **4.5.7 O ozônio e os compostos orgânicos sulfurados**

O ozônio reage com os organossulfurados para formar sulfóxidos e sulfonas. As constantes de velocidade da reação do Ozônio com os sulfetos, sulfóxidos e sulfonas demonstram o caráter preferencial do Ozônio pelo enxofre em estados de baixa oxidação. O enxofre é outro elemento de importância nas biomoléculas depois do C, H,O,N e P, já que está presente em várias enzimas e aminoácidos. Entre estes se destacam: cisteína, cistina e metionina. Alguns deles reagem com o Ozônio a velocidades superiores do que com os ácidos graxos insaturados. A reação tem sido estudada como modelo para estabelecer a ação germicida do Ozônio sobre os microorganismos e fluidos biológicos (CEPERO et al., 2008).

As constantes de velocidade da reação entre o Ozônio e a cisteína a diferentes pH e em meio aquoso são superiores a  $10^4 \text{L mol}^{-1}$ . Como se observa, apesar de o pH do meio estar francamente na zona ácida e o nitrogênio da amina se encontrar protonado e não poder reagir com o Ozônio, a velocidade da reação é elevada e isto significa que o ataque do Ozônio se efetua pelo átomo de enxofre. (CEPERO et al., 2008).

#### 4.6 MÉTODOS DE OBTENÇÃO DO OZÔNIO

O Ozônio que se emprega para fins úteis para a sociedade é gerado em equipamentos chamados ozonizadores. Atendendo às propriedades já descritas, pode chegar-se à conclusão de que, para a aplicação do  $\text{O}_3$  é necessário sua geração in situ. Existem diferentes formas para a obtenção deste gás: a eletrossíntese, a irradiação com ultravioleta a determinada longitude de onda e a eletrólise (CEPERO et al., 2008).

A descarga silenciosa por barreira dielétrica é o método pelo qual se baseiam quase todos os equipamentos geradores de Ozônio. Neste método se produz o Ozônio ao fazer passar o oxigênio do ar, como matéria prima, entre os eletrodos separados entre si por poucos milímetros e por um dielétrico colocado em um dos eletrodos na célula de geração, entre os quais se aplica uma alta voltagem de corrente alternada em ordem de 5 a 15kV, que excede a um valor máximo sem permitir o aparecimento de faíscas elétricas entre os eletrodos. Isto permite que certa percentagem de moléculas de oxigênio se dissocie, recombinando-se com o Ozônio. Além disto, durante este processo, se gera calor e luz (CEPERO et al., 2008).

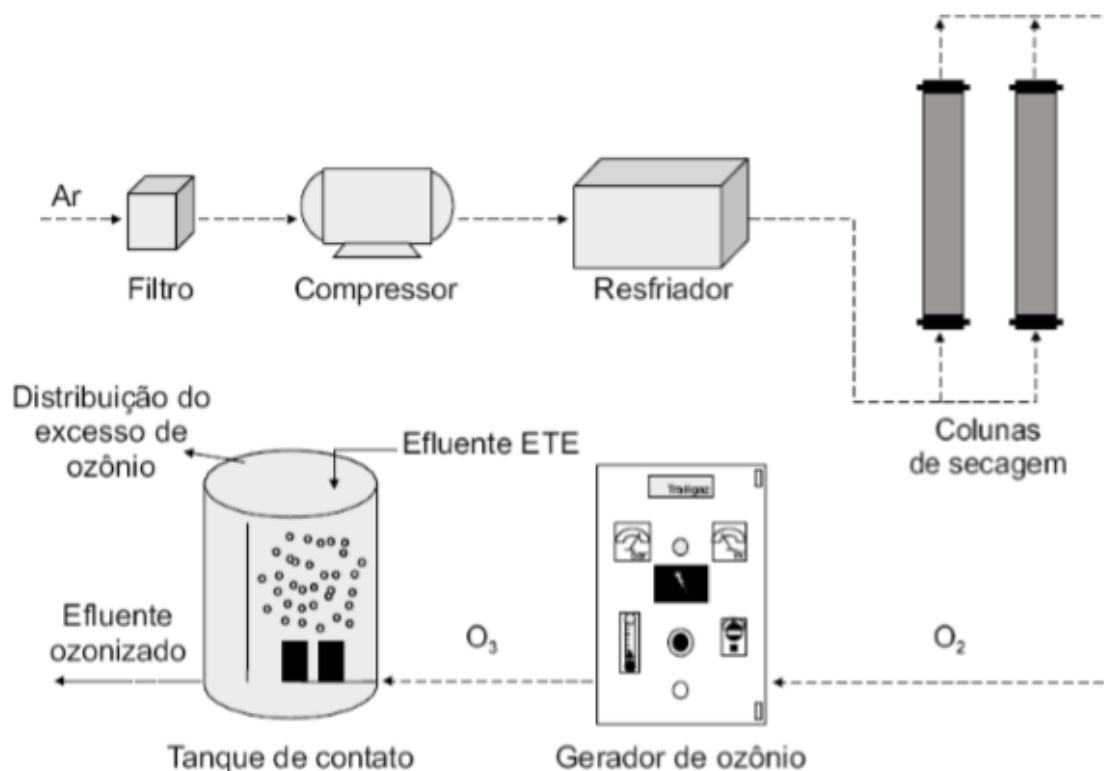
A descarga silenciosa consiste em um grande número de micro descargas efêmeras de curta duração, distribuídas por todo o eletrodo, as quais dissociam as moléculas de oxigênio em átomos, que se combinam posteriormente com as moléculas restantes, formando o Ozônio em cada uma dessas microdescargas. A concentração de Ozônio no gás aumenta gradualmente com o aumento do tempo de exposição do oxigênio à descarga elétrica, até que se consiga um equilíbrio das velocidades de formação e decomposição (CEPERO et al., 2008).

Atualmente, graças ao desenvolvimento das tecnologias eletrônicas e mecânicas, os equipamentos geradores de Ozônio são cada vez mais compactos, com o objetivo de obter maiores concentrações de gás a um menor custo. (CEPERO et al., 2008). Os principais tipos de ozonizadores industriais possuem uma câmara de descarga plana ou em forma de tubo, de materiais dielétricos como o vidro ou a cerâmica. Os eletrodos são fabricados de alumínio ou cobre. A potência do ozonizador é proporcional à frequência da corrente (SCHWARTZ, et al., 2011).

A concentração de Ozônio na saída do gerador depende de vários fatores, entre os quais se destacam: a magnitude de voltagem aplicada entre os eletrodos, o tipo de onda e a frequência, bem como a densidade de potência. Ainda devemos levar em consideração o gás empregado como matéria prima, a temperatura, a umidade, a pressão e o fluxo deste. (CEPERO et al, 2008).

#### **4.6.1 Produção comercial do ozônio médico**

A forma mais utilizada pelos geradores médicos na produção do ozônio é pela descarga corona. Onde ocorre uma descarga elétrica pela diferença de potencial de dois eletrodos em um fluxo gasoso de oxigênio medicinal. O campo elétrico fornece energia suficiente aos elétrons para que ocorra o rompimento das duplas ligações da molécula de oxigênio ( $O_2$ ), gerando dois átomos isolados. Esses átomos de oxigênio reagem com outra molécula de  $O_2$  formando o  $O_3$ . Quando a produção é feita a partir do ar comprimido, este precisa ser submetido a um pré-tratamento como filtração, compressão, resfriamento e desumidificação (figura 1). Com a utilização de oxigênio líquido precedido de um evaporador, o custo é reduzido e de fácil manipulação (LAPOLLI et al., 2003).



**Figura 2:** Esquema de um sistema de geração de ozônio, a partir do ar comprimido que demonstra a filtração, compressão, resfriamento e desumidificação pelo qual o ar precisa sofrer para geração do ozônio. **Fonte:** LAPOLLI et al., 2003).

Após a produção do ozônio e utilização, antes de ser liberado ao meio ambiente, ele deve ser submetido a mecanismos de destruição do gás, que pode ser através de substâncias catalisadoras ou aquecimento, por meio de resistências térmicas.

A concentração do ozônio é medida de formas diferentes nos Estados Unidos e Europa. O que é importante saber é que a conversão segue  $1 \text{ ppmv} = 0,002 \mu\text{g/ml}$  (partes por milhão por volume e microgramas por ml). A Organização Mundial de Saúde permite o trabalho com ozônio por 8 horas com a concentração no ambiente de até  $0,06 \text{ ppmv}$  ou  $0,12 \mu\text{g/ml}$  (BOCCI, 2005). Promove alterações respiratórias decorrentes da liberação de radicais livres e subprodutos da peroxidação lipídica no trato respiratório após a inalação (BOCCI, 2007). O ozônio presente no ar, de forma elevada induz problemas respiratórios, asma e reduz a função dos pulmões (WHO, 2008).

#### 4.7 USO GERAL DO OZÔNIO

O Ozônio é um potente oxidante capaz de matar uma variedade de vírus, bactérias e outras toxinas. Ele também oxida fenóis (compostos venenosos de metanol e benzeno), pesticidas, detergentes, lixo químico manufaturado, compostos aromáticos, de forma mais rápida e eficaz do que o cloro, sem deixar os resíduos perigosos do mesmo. Por esta razão, o ozônio se tornou o elemento de escolha para a desinfecção e purificação de água potável ou de águas residuais através de uma enorme variedade de aplicações (ALTMAN, 2007).

Como um potente oxidante, o Ozônio mata bactérias pela ruptura da parede da célula. Dentre o número de microrganismos patogênicos que o Ozônio pode oxidar, podemos citar: *Escherichia coli*, *Streptococcus fecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacillus megatherium*, *Cryptosporidium parvum* e *Entamoeba histolytica* (ALTMAN, 2007).

O processo para a purificação da água com ozônio é muito simples: uma pequena quantidade de ozônio é adicionada e misturada com a água potável. Ele não elimina os vírus e bactérias, mas também, remove os microrganismos que causam o gosto e odor desagradável da água. Atualmente, mais de 2.500 municípios ao redor do mundo usam o ozônio para purificar seu suplemento de água potável, incluindo Moscou, Montreal, Los Angeles, Kiev, Helsinki, Bruxelas, Florença, Turim, Marselha, Manchester, Amsterdam e Singapura. Essa técnica parece ser extremamente popular no Oeste Europeu, incluindo a França, com mais de 700 unidades e a Suíça, com mais de 100 unidades (ALTMAN, 2007).

O ozônio tem sido usado para purificação de água de piscinas públicas desde 1950. Durante as Olimpíadas de Los Angeles, no verão de 1984, o time europeu insistiu que as águas das piscinas deveriam ser tratadas com ozônio e não cloro, ou eles não participariam dos eventos (ALTMAN, 2007).

#### **4.7.1 O ozônio na indústria**

O ozônio é usado como desinfetante em indústrias de engarrafamento de refrigerantes e cervejas. O ozônio é também empregado pela indústria farmacêutica como desinfetante e para oxidar superfícies impuras dos componentes de seus aparelhos eletrônicos. O ozônio, em concentrações de uma a três partes de milhão, é



usado para inibir o crescimento de mofo e bactéria em armazenamento de alimentos, tais como os ovos, carne, vegetais e frutas (ALTMAN, 2007).

#### **4.7.2 Ozônio no controle da poluição de águas residuais**

O ozônio pode limpar o lixo industrial proveniente do fenol e cianeto de forma a torná-lo biodegradável. É frequentemente usado para minimizar lixos tais como os encontrados na indústria fotográfica, nos componentes venenosos dos metais pesados, etanol, ácido acético, etc (ALTMAN, 2007).

O ozônio é também usado para desinfectar águas residuais municipais e limpar lagos e correntes que se tornaram poluídas por detritos e outros poluentes. Ao contrário do cloro, o Ozônio pode ser usado nas águas correntes, lagos, etc., sem matar a vida animal residente ou deixar resíduos químicos potencialmente letais no ecossistema (ALTMAN, 2007).

#### **4.7.3 Tratamento do ar e odores**

Nos Estados Unidos, mais de cem geradores de ozônio são usados tanto no setor municipal como no setor privado para remover odores nocivos dos tratamentos do lixo residual. Resíduos industriais contêm altas quantidades de químicos com fortes odores como os sulfitos, aminas e olefinas. O gás de ozônio não mascara seus odores, ao invés disto, ele oxida estes componentes e os deixa sem cheiros (ALTMAN, 2007).

O Ozônio é também usado para reduzir o odor em metrô, túneis, minas, etc. A indústria alimentícia usa doses mínimas de ozônio para tratar odores de laticínios, matadouros, processamento de peixes, etc (ALTMAN, 2007, p.33).

#### **4.7.4 Saneamento de alimentos**

Além do controle de odores, o potencial do uso do ozônio no saneamento da indústria alimentícia ocorre através da eliminação de resíduos pesticidas, eliminação de fungos, etc., cuja ação tem sido reconhecida pelos técnicos de alimentação em indústrias líderes como a "Ozone Safe Food Inc.", a qual tem desenvolvido equipamentos de ozonização para uso em fazendas, matadouros, laticínios, processamento de peixes e instalações de processamento de frutas e vegetais (ALTMAN, 2007).

O mais popular agente de saneamento tem sido a água, tanto usada sozinha quanto adicionada a químicos como o cloro. Entretanto, não apenas o cloro tem suas limitações quanto ao saneamento efetivo, quanto produz subprodutos como o trihalometanos (THMs), dioxinas, e outras substâncias geradas pelos resíduos químicos da utilização das águas cloradas. Estes resíduos, quando retornam ao meio ambiente, levam à poluição de águas e outros danos para a ecologia (ALTMAN, 2007).

O Ozônio tem sido especialmente efetivo no controle da aflatoxina, que é causa de câncer por ser um subproduto do fungo *Aspergillus flavus* presente em milho, amendoim, algodão (ALTMAN, 2007).

#### **4.7.5 O ozônio e a biossegurança**

Além da aflatoxina, o ozônio pode matar a *Erwinia* e o próprio anthrax - cuja descoberta foi feita pelo "U. S. Department of Energy's - Idaho National Engineering and Environmental Laboratory (INEEL)". Eles relataram que "basicamente o ozônio oxida o anthrax em composto de dióxido de carbono. Mas, o mecanismo atual da morte dos esporos por si, ninguém sabe ainda com certeza" (ALTMAN, 2007).

Além de ser muito mais seguro do que o dióxido de cloro e da irradiação de feixe de elétrons o qual pode destruir memória de computador, filmes fotográficos, algumas drogas medicinais e sementes, o ozônio é também muito mais barato do que um aparelho de irradiação.

O preço da máquina de irradiação gira em torno de 5 bilhões de dólares, enquanto o gerador de ozônio tem um custo aproximado de 120.000 dólares. Cientistas como Watts acreditam que o ozônio pode ter um papel muito importante na segurança nacional, mas há mais necessidade de aprofundar nas suas pesquisas a fim de ver a melhor maneira de se proceder.

Em 23 de junho de 2001, o ozônio recebeu oficialmente do órgão americano FDA o status GRAS - (substância reconhecida de forma geral como segura) para sua aplicação em alimentos (ALTMAN, 2007).

#### **4.8 O OZÔNIO MEDICINAL**

O Ozônio que se usa com fins medicinais é uma mescla de ozônio e oxigênio que se obtêm a partir do oxigênio mediante uma fraca descarga elétrica, que se consegue com a ajuda de geradores de Ozônio medicinais (ozonizadores). O princípio da ação dos ozonizadores com fins médicos se dá da seguinte forma: o oxigênio penetra entre os tubos de alta voltagem que estão unidos em série e que se encontram em baixa voltagem com distinta potência, formando um campo elétrico.

Por ação do potente campo elétrico, uma parte das moléculas de oxigênio se decompõe em átomos, os quais reagem com outras moléculas de oxigênio e formam moléculas de O<sub>3</sub>. Dependendo da voltagem aplicada à velocidade de fluxo do gás, se alcançam distintas concentrações de Ozônio. Quanto maior for a voltagem e menor a velocidade da corrente de oxigênio, maior será a concentração de ozônio e vice versa (SCHWARTZ, et al., 2011).

Para produzir uma mescla de ozônio e oxigênio para uso terapêutico, é imprescindível proporcionar somente oxigênio de grande pureza (medicinal) ao ozonizador. Não se permite utilizar o oxigênio de menor pureza, e em particular, o ar, devido à presença de uma grande quantidade de nitrogênio, que sob a ação de voltagens elevadas, se transformarão em óxido de nitrogênio tóxico.

Entre outras exigências que se devem cumprir os ozonizadores medicinais, encontram-se a precaução de evitar que o Ozônio escape ao ar circundante, já que atua como irritante sobre o epitélio pulmonar. Com este propósito, os geradores de ozônio dispõem de destrutores, os quais conduzem o excesso de ozônio para onde este se regenerará novamente para oxigênio. Levando em conta as intensas propriedades oxidantes do ozônio, nos geradores se empregam materiais resistentes e fisiologicamente limpos (SCHWARTZ, et al., 2011).

#### **4.8.1 Aplicações clínicas**

Pelo fato do ozônio atuar principalmente na estimulação de reações imune do corpo, através de reações transitórias de estresse oxidativo, e como o sangue é composto por inúmeras células com diferentes funções, uma grande variedade de problemas de saúde podem responder favoravelmente à terapia de ozônio. Por seu caráter abarngente, o ozônio tem sido utilizado terapeuticamente nas mais diversas

especialidades médicas, dentre elas: alergologia, angiologia, cirurgias, dermatologia, gastroenterologia, gerontologia, ginecologia, medicina intensiva, neurologia, odontologia, oncologia, ortopedia, proctologia, radiologia, reumatologia e na urologia, e apresenta a possibilidade de curar as mais diversas afecções: abscessos, acne, AIDS, alergia (hipersensibilidade), fissuras anais, artrites, artroses, asma, tumores cancerosos, esclerose cerebral, distúrbio circulatórios, cicatrizes, cirrose hepática e hepatites, climatério, constipação e diarreia, úlcera de córnea, cistite, úlcera de decúbito, fístulas, doenças fúngicas e micoses, furúnculos, gangrena, úlceras e desordens gastrintestinas, giardiose, glaucoma, herpes (simplex e zoster), hipercolesterolemia, colite mucosa, osteomielites, doença de Parkinson, doença de Raynaud, retinite pigmentosa, artrite reumatóide, demência senil, controle de sepse, sinusite, espondilite, doença de Sudeck, tromboflebite, vulvovaginites, enfermidades vasculares periféricas, diabetes *mellitus*, câncer.

#### **4.9 MECANISMOS DE AÇÃO**

O ozônio é um oxidante eficaz que pode matar todos os tipos de bactérias e vírus, incluindo as toxinas que produzem. Ele também trabalha rapidamente para destruir compostos tóxicos, resíduos químicos e pesticidas, o que torna esta substância de baixo custo, particularmente valiosa como desinfectante (YUTSIS, 2003).

As reações do ozônio com a variedade de compostos moleculares implicam em dois processos fundamentais: uma fase inicial de reações em que, apesar de consumirem uma boa parte do ozônio pelos antioxidantes presentes no plasma, forma-se uma quantidade de espécies reativas de oxigênio (ROS), capazes de desencadear algumas vias bioquímicas e são neutralizados pelo sistema antioxidante, convertendo em ozônio e água; e uma fase tardia em que se formam produtos de oxidação lipídica (LOP), tais como radicais peroxila, hidroperóxidos, produtos finais de aldeídos e alcenos, e peróxido de hidrogênio. Tanto os ROS quanto os LOP são responsáveis pelos efeitos terapêuticos e biológicos tardios do ozônio.

A presença transitória de  $H_2O_2$  no citoplasma significa que atua como um dos mensageiros químicos de ozônio, e que sua concentração é crítica, o que significa

que deveria ser superior a um certo limiar para ser efetiva, mas não muito superior a ponto de causar dano. Este pequeno, transitório e calculado estresse oxidativo alcançado com o ozônio em doses terapêuticas é necessário para ativar um conjunto de funções biológicas inibidas, sem causar efeitos adversos. Este efeito preconditionante do ozônio é capaz de reequilibrar o estado redox, alterado no organismo por algum estímulo patológico (CEPERO; et al., 2007).

O  $H_2O_2$  é reconhecido como um composto sinalizador intracelular, capaz de ativar uma tirosina quinase, que fosforila o fator de transcrição nuclear NF-kB com a consequente síntese de diferentes proteínas. O  $H_2O_2$  também é capaz de atuar em células sanguíneas mononucleares, plaquetas, células endoteliais e eritrócitos. Com relação ao LOP, que também pode alcançar qualquer órgão, sua toxicidade depende de sua concentração final e do tecido em que se localiza, podendo atuar de forma prejudicial ou ser um mensageiro fisiológico capaz de reativar um sistema biológico deteriorado (CEPERO; et al., 2007).

É importante salientar que estas variadas ações biológicas alcançam resultados terapêuticos quando o ozônio é aplicado em doses adequadas e por uma via não prejudicial ao organismo. Deste modo, não se produzem reações adversas nem danos genotóxicos, e o amplo espectro que gera, torna possível sua aplicação em uma grande diversidade de especialidades médicas, e dentro destas, em uma variedade diferente de processos patológicos (CEPERO; et al., 2007).

A típica aglomeração eritrocitária das enfermidades arteriais oclusivas é revertida pela ozonioterapia, mediante a troca de cargas elétricas da membrana eritrocitária. O aumento da taxa de glicólise no eritrócito é acompanhado por um aumento significativo na troca de íons sódio e potássio, que são responsáveis pela manutenção do potencial elétrico de membrana, normalizando o intercâmbio de tais íons (CEPERO; et al., 2007). As enfermidades arteriais oclusivas estão relacionadas com a perda do potencial normal de membrana plasmática eritrocitária. A normalização do intercâmbio de íons, pelo ozônio e seus produtos, favorece a restauração do potencial normal. Por conseguinte, a regeneração das condições elétricas normais da membrana, propicia recuperar a flexibilidade e a plasticidade dos eritrócitos, melhorando desta forma, as propriedades reológicas do sangue, o qual favorece consequentemente, o transporte de oxigênio.

Sabe-se que tratar pacientes com enfermidades arteriais oclusivas com ozônio por autohemoterapia, se produz uma ligeira peroxidação da membrana eritrocitária, que por sua vez induz um aumento na fluidez da membrana com aumento da deformabilidade e filtrabilidade. Além disso, ocorre uma menor velocidade de hemossedimentação, com redução da viscosidade, o que explica a melhoria dos indicadores hemorreológicos desses pacientes (CEPERO; et al., 2007).

Com relação ao efeito do ozônio sobre o fluxo sanguíneo cerebral, observa-se que ocorre aumento da velocidade diastólica na artéria cerebral média, compatível com uma diminuição da resistência vascular e uma melhoria das propriedades reológicas e assim, ocorre um aumento do fluxo sanguíneo (corroborando com o aumento observado pelo fluxo sanguíneo da artéria carótida comum), além dos resultados observados com a oxigenação do músculo em repouso, sobretudo naqueles com hipóxia (CEPERO; et al., 2007).

No entanto, existem outros trabalhos em que se afirma a ocorrência de peroxidação da membrana pela ação do ozônio. Estes casos referem-se aos eritrócitos que estão bem protegidos pelo sistema de defesa antioxidante, os quais evitam que ocorra peroxidação lipídica de sua membrana, e conseqüentemente, melhoram as propriedades reológicas do sangue (CEPERO; et al., 2007).

A seletiva reatividade do ozônio para a formação de LOP e ROS facilita a ativação direta do metabolismo eritrocitário. O primeiro passo da reação consiste na adição eletrofílica de ozônio às duplas ligações dos ácidos graxos poliinsaturados, presentes numa porcentagem elevada dos fluidos e estruturas celulares do organismo. Desta forma, os peróxidos de cadeia mais curta formados, pela ruptura da cadeia de carbono no nível da dupla ligação, podem penetrar nos eritrócitos e influenciar em seu metabolismo de maneira característica.

A sequência funcional ocorre através de um pequeno e controlado estresse oxidativo; por tanto, entram em função o sistema de defesa antioxidante. Alguns trabalhos têm demonstrado que os LOP provocam um aumento intracelular de glutathiona reduzida (GSH) por indução de glutamato cisteína ligase, ação que desempenha um papel importante nos mecanismos de defesa antioxidantes (CEPERO; et al., 2007).

Mediante a via de destoxificação (o  $H_2O_2$  é reduzido à água, e lipoperóxidos à hidroperóxidos, muito menos reativos) pelo sistema glutathiona peroxidase tem lugar uma ativação da glicólise com resultado direto sobre a elevação da concentração de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), e o aumento do intercâmbio iônico no nível da membrana e a produção final de energia em forma de ATP (CEPERO et al., 2007, p. 43). Nos eritrócitos, a concentração de GSH é muito elevada e a relação GSH/GSSG é de 50. O reabastecimento de GSH tem um tempo de vida média de 70 a 100h, devido ao fato do GSSG ser rapidamente reduzido à GSH pela glutathiona redutase. Durante a ozonização, as concentrações de GSH intraeritrocitário decrescem não mais que 20%, pois continuamente se sintetiza GSH, por redução de GSSG por ação do NADPH que atua como um doador de elétrons. A diminuição da relação de NADPH/NADP<sup>+</sup> dispara a via das hexoses monofosfato, em que a G-6PD é a enzima limitante. Tem-se encontrado aumento das concentrações de ATP em pacientes com degeneração muscular senil (forma atrófica) depois de um ciclo de 14 sessões de autohemoterapia maior.

Efeito similar é observado em atletas e idosos depois de um ciclo de tratamento de ozonioterapia aplicado via retal. O aumento da oxigenação e os efeitos benéficos da ozonioterapia nas enfermidades isquêmicas poderiam estar associados à pequena liberação de ATP dos eritrócitos e a vasodilatação encontrada. Especificamente, em paciente com enfermidades infecciosas se refere que induz à vasodilatação geral com conseqüente aumento da perfusão tissular. Os LOP podem induzir proteínas do estresse oxidativo, como a hemo-oxigenase 1 (HO-1), a qual depois de romper o grupo heme, libera componentes muito úteis como o monóxido de carbono (CO) e bilirrubina. A bilirrubina, antioxidante lipofílico e os traços de CO cooperam com o óxido nítrico (NO) e a regulação da vasodilatação, ativando a produção de GMP cíclico (CEPERO; et al., 2007).

Durante a autohemoterapia a presença de LOP no sangue ozonizado ativa a diferenciação em nível eritropoético, favorecendo a formação de novos eritrócitos com características bioquímicas melhoradas, denominados “eritrócitos superdotados”. Desta forma, com cada sessão de ozonioterapia, a medula óssea liberará camadas de novos eritrócitos capazes de satisfazer o aumento das necessidades energéticas e biosintéticas impostos pelo tratamento. No entanto, tais resultados só são

observados se o paciente persistir no tratamento por 3 a 4 meses, feito que provavelmente se relacione com o aumento da vida dos eritrócitos superdotados presentes na circulação. Embora a produção de ROS no organismo seja parte do metabolismo biológicos normal, é também um fenômeno necessário para um adequado funcionamento do conjunto de processos vitais (ex.: fagocitose). O incremento no controle destes produtos está extremamente vinculado à patogenia de uma ampla variedade de enfermidades, assim com do envelhecimento (CEPERO; et al., 2007).

Dentro das espécies reativas de oxigênio, incluem os radicais livres (radical hidroxila [OH<sup>-</sup>]; ânion superóxido [O<sub>2</sub><sup>-</sup>]) e não radicais (peróxido de hidrogênio [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]; ácido hipocloroso [HClO]). Tem sido postulado que eles originam dano através de diferentes mecanismos, como a peroxidação dos lipídios celulares, ruptura da cadeia de DNA, alteração de aminoácidos de tipo estrutural ou proteínas funcionais, conduzindo alterações do metabolismo celular (CEPERO; et al., 2007).

Por exemplo, na asma bronquial acredita-se que os ROS produzem injúria tissular que leva a contrações do músculo liso, incremento da permeabilidade vascular, resposta bronquial exagerada e liberação de mediadores inflamatórios. O ROS também tem sido relacionado ao dano neural presente em determinadas enfermidades degenerativas do sistema nervoso central, assim como a diabetes *mellitus*. No organismo, estão presentes mecanismos de defesa antioxidantes capazes de manter um adequado balanço frente a estes potentes agentes oxidantes. Para contestar os efeitos desfavoráveis que as ROS originam, se encontram os sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. Entre os primeiros se encontram as enzimas superóxido desmutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione transferase (GST) que constituem a primeira linha de defesa. Entre os sistemas não enzimáticos que atuam como sequestradores de vários ROS, existem a glutathione reduzido (GSH), que também funciona como cofator de várias enzimas antioxidantes; as vitaminas E, C e A; o ácido úrico; a coenzima Q; o ácido lipóico e algumas proteínas plasmáticas. Por outro lado, a excessiva produção de metabólitos do oxigênio ou uma inadequada defesa para contestar sua acumulação no organismo, como uma injúria tissular consequente, favorece ou acelera o desenvolvimento de múltiplos processos patológicos (CEPERO; et al., 2007).



A ozonioterapia sistêmica possui a propriedade de estimular o sistema de defesa antioxidante protetor contra a ação das ROS. Sabe-se que o papel do ozônio, como estimulante do sistema antioxidante, se deve a uma importante ativação de reações oxigênio-dependentes de metabolismo do ciclo de Krebs, com formação de grandes quantidades de prótons necessários para restaurar a capacidade de tamponar os sistemas de defesa antioxidantes contra os radicais livres de oxigênio e peróxido. Outros mecanismos associados à transdução de sinais para a ativação ou repressão da transcrição de genes específicos, que são o ponto-chave em um mecanismo de ação para modular o estresse oxidativo. Desta forma, a ozonioterapia pode gerar uma regulação entre a atividade pró-oxidante e a atividade antioxidante de defesa que gera o organismo (CEPERO; et al., 2007).

As investigações desenvolvidas tanto em animais quanto em humanos tem permitido demonstrar que a ozonioterapia exerce um efeito estimulador ou ativador do sistema de defesa antioxidante (CEPERO; et al., 2007, p. 45). O ozônio tem sido considerado como grande indutor de citocinas, uma vez que é de baixa toxicidade, demonstrada até o momento, não antigênica e produz resposta imunológica positiva sem efeitos adversos, quando usado com cautela e sob condições controladas. Além do acima exposto, esta ação também pode ser classificada do tipo moduladora (CEPERO; et al., 2007).

A ação imunológica do ozônio sobre o sangue é dirigida fundamentalmente sobre os monócitos e os linfócitos T, os quais uma vez induzidos, liberam pequenas quantidades de praticamente todas as citocinas e particularmente o interferon gama (IFN- $\gamma$ ), por tanto, a liberação de citocinas é produzida de forma endógena (CEPERO; et al., 2007).

De maneira semelhante, se considera que durante a administração de ozônio com fins terapêuticos, pode-se incrementar a liberação de antagonistas de citocinas, ou de citocinas como a interleucina-10 (IL-10) e o fator transformador de crescimento tipo  $\beta$ 1 (TGF $\beta$ <sub>1</sub>), capazes de suprir a citotoxicidade autoreativa, por tanto, a indução de citocinas não excederia níveis além do necessário uma vez que se ativam elementos contra-reguladores, estes também de caráter e natureza fisiológica (CEPERO; et al., 2007).

Nos últimos tempos tem se havido um grande progresso na compreensão do papel dos antioxidantes e regulação do estado redox na transcrição dos genes. As ROS, assim como outros indutores (fatores de crescimento, citocinas, mitógenos e luz ultravioleta) podem atuar como mensageiros, ativando o fator nuclear NFκB. Depois do tratamento da ozonioterapia o ozônio se decompõe e gera ROS. Um pequeno incremento de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> no citosol, atuando como mensageiro intracelular do ozônio, dispara o fator NFκB. O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ativa a tirosinoquinase que fosforila o inibidor IκB, que passa sobre as duas subunidades do citosol para o núcleo e regula a expressão do gene de citocinas, proteínas de fase aguda, hematopoetina, moléculas de adesão e outras proteínas. A ativação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tem adquirido importância nos últimos anos e depende da sua resposta (um sinal de vida ou morte) de suas concentrações. Os linfócitos possuem elevadas concentrações de GSH e embora tenham menos catalase que os eritrócitos, estão bem equipados com o sistema de GPx-GRd. Daí, a importância da dose a ser utilizada pelo ozonoterapeuta: se for muito baixa, os sistemas de defesa antioxidante eliminam o efeito, pois o nível de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> é incapaz de ativar NFκB, e se for muito elevada pode produzir toxicidade por saturação dos sistemas de defesa antioxidante. Por conseguinte, a explicação fundamental para a toxicidade encontrada quando o ozônio é inalado (este gás é capaz de estimular células broncoalveolares a liberar citocinas pró-inflamatórias) devido à capacidade mínima antioxidante dos fluídos do trato respiratório. Isso é muito diferente do que acontece com o sangue que possui capacidade antioxidante potente (CEPERO; et al., 2007).

Investigações *in vitro* têm demonstrado o efeito do ozônio sobre o sistema imune, através de uso de concentrações de ozônio compreendidas entre 10 e 78µg/mL de sangue, produz a liberação progressiva de citocinas tais como o interferon (IFN) γ e β, fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL) 1β, 2, 4, 6, 8 e 10, fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF) e fator transformador de crescimento (TGF)- β<sub>1</sub>. Notadamente, o ozônio é capaz de estimular certo número de células do sistema imune, as quais podem liberar uma pequena quantidade de citocinas imunossupressoras, que são captadas por células vizinhas, mantendo o sistema imune em estado de alerta, usualmente sem nenhum desequilíbrio entre ativação e supressão (ação imunomoduladora) (CEPERO; et al., 2007).

A característica moduladora atribuída a ozonioterapia se revela em alguns resultados clínicos, embora aparentemente paradoxal, são observados no tratamento de pacientes com distúrbios imunológicos. Existem na literatura, resultados satisfatórios para aplicar este método terapêutico tanto em pacientes com condições caracterizadas por uma resposta imune exagerada, como em enfermidades consideradas de etiologia autoimune, assim como em outros déficits de função imunológica. A ação reguladora do ozônio sobre o metabolismo do organismo humano tem sido sustentada sobre a base de observações pré-clínicas e clínicas realizadas. Nessas pesquisas observou-se uma modulação dos indicadores inicialmente patológicos para normais, em casos como: glicose, creatinina, hemoglobina, hematócrito, proteínas totais, lactato desidrogenase, colesterol, triglicérides, lipoproteínas, enzimas hepáticas, bilirrubina, ácido úrico, ácido láctico e cálcio (CEPERO; et al., 2007).

Desde seu descobrimento, o ozônio tem sido reconhecido como uma substância muito oxidante. Esta propriedade lhe confere um elevado poder germicida, permitindo seu emprego na desinfecção de águas. Tendo em conta esse caráter germicida (bactericida, virucida e fungicida), o ozônio começou a ser utilizado em 1915 no tratamento local de fístulas, úlceras por decúbito, feridas infectadas, e osteomielite. Mais tarde, com o desenvolvimento da ozonioterapia, permitiu-se o tratamento de lesões sépticas e feridas infectadas, sem haver riscos de resistência dos microorganismos, ou toxicidade, ou efeitos adversos, e com a vantagem de resultados curativos mais precoces, em condições em que a evolução pode ser de semanas ou até meses (CEPERO; et al., 2007).

Nos tratamentos locais pode surgir a partir da ocorrência de inativação dos microorganismos por ação direta do ozônio, com sua ruptura oxidativa posterior de suas membranas. Contudo, o mecanismo de ação através do qual o ozônio exerce sua ação germicida sistêmica, é atualmente fonte de controvérsia. Tem-se falado que este mecanismo resulta da formação de ROS, derivados da interação de ozônio com diferentes compostos orgânicos, que aumentam a ação defensiva normal do corpo, bem como o seu efeito sobre a modulação sistema imunológico através das citocinas (CEPERO; et al., 2007).

Os antibióticos constituem os principais medicamentos para tratamento das infecções, no entanto, são inadequados para pacientes imunocomprometidos, além do fato dos microorganismos, com frequência, desenvolverem resistência a esses fármacos (CEPERO; et al., 2007, p. 92). É sabido que o uso indiscriminado de antibióticos de largo espectro tem aumentado a resistência de microorganismos, e por sua vez, a frequência de aparecimento infecções nosocomiais e tem exercido um impacto direto sobre a incidência de sepse generalizada (CEPERO et al., 2007, p. 94). Tudo isto contribui para o aparecimento de complicações severas e mau prognóstico para a maioria destes pacientes. Quando existe uma infecção ou inflamação, estamos diante de um estresse oxidativo crônico, com o desequilíbrio progressivo entre os antioxidantes (que se reduzem) e os pró-oxidantes (que se oxidam), capaz de induzir a uma apoptose celular generalizada com consequente morte do paciente. Além disso, os leucócitos e os macrófagos geram quantidades excessivas de ROS, as quais eliminam os patógenos, mas também eliminam as células normais. Daí a importância da modulação do ROS. Com todos os resultados alcançados até o momento, pode-se considerar a ozonioterapia como uma terapia coadjuvante capaz de reverter ou fazer mínimas complicações ao paciente crítico. Portanto, seria ideal como terapia profilática nestes tipos de pacientes. Todos os esforços dirigidos para diminuir as possibilidades de complicações sépticas ou prevenir a septicemia nestes casos, constituem um novo avanço dentro das ciências médicas (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.10 TOXICOLOGIA**

Nos últimos anos, o ozônio tem sido reconhecido em diversas publicações como um importante contaminante do ar ambiental com potente poder oxidante, capaz de produzir efeitos adversos à saúde, quando colocados em contato com as vias aéreas através da inalação, tanto de humano como de animais, podendo causar alterações em diferentes órgãos (CEPERO; et al., 2007).

##### **4.10.1 Sistema respiratório**

As alterações na morfologia do pulmão constituem um sinal precoce dos efeitos tóxicos do O<sub>3</sub> quando administrado por via inalatória, embora as doses requeridas para produzir tais alterações variem entre as diferentes espécies. Alguns

estudos têm como objetivo esclarecer se os resultados em animais podem ser correlacionados com os efeitos nos seres humanos (CEPERO; et al., 2007).

A exposição de *Macaca Rhesus* ao ozônio ( $300\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), durante determinado período produziu lesões no epitélio nasal com necrose das células ciliadas, diminuição dos cílios e ocorrendo hiperplasia das células Claras. Também foram observadas hiperplasia e hipertrofia das células epiteliais cubóides não ciliadas dos bronquíolos, onde também se produz acumulação de macrófagos no lúmen, efeitos estes que não se observa no grupo de macacos utilizados como controle no tratamento (CEPERO; et al., 2007).

Em outro estudo, ratas adultas foram expostas ao  $\text{O}_3$  ( $500\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) durante algumas semanas e apresentaram lesões localizadas nos alvéolos, caracterizadas pelo aumento no número e tamanho das células epiteliais tipo I, além do aumento no número das células epiteliais tipo II, assim como macrófagos alveolares e tissulares, um sinal típico de inflamação. Outro trabalho, também realizado em ratas demonstrou lesões do epitélio mesmo em concentrações mais baixas de ozônio ( $240\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Quando as ratas foram expostas a concentrações maiores ( $800\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) de forma contínua, ocorreu um aumento na atividade do citocrome P450 2B1 pulmonar, no entanto também se observou hipertrofia das células Claras e das cuboidais não ciliadas dos bronquíolos terminais (CEPERO; et al., 2007).

Os resultados anteriores sugerem que a exposição ao ozônio pode ativar o metabolismo dos xenobióticos nas células epiteliais pulmonares e que a exposição ao  $\text{O}_3$  por via inalatória provoca metaplasia das células alveolares, com o aparecimento de um tipo de célula que mostra características intermediárias entre as células alveolares tipo I e II. Os danos tissulares do epitélio das vias aéreas associados à exposição do ozônio podem ser divididos em três fases: imediata, precoce e tardia (CEPERO; et al., 2007).

A fase intermediária se dá pelos efeitos do ozônio durante as primeiras horas de exposição e se caracteriza pelas reações de gás com os aminoácidos, as proteínas e os ácidos graxos insaturados. A reação com os ácidos graxos insaturados produz água, aldeídos, ozonídeos, ácidos orgânicos, hidroxihidroperóxidos com cadeia longitudinal variável, os quais iniciam a liberação de eicosanóides pelas células

epiteliais das vias aéreas dos seres humanos. Está demonstrado que os produtos da ozonólise podem ativar sistemas enzimáticos tão importantes como as fosfolipases de membrana, assim como também as ciclooxigenases (COX) em nível citoplasmático. As fosfolipases são as responsáveis pela liberação de ácido araquidônico e seu subsequente metabolismo pela COX e pelas lipoxigenases (LOX) que produzem as prostaglandinas e os leucotrienos, importantes mediadores inflamatórios (CEPERO; et al., 2007).

A fase precoce ocorre após o período de 2 a 24h após a exposição de O<sub>3</sub> pela inalação e se caracteriza pela infiltração de leucócitos polimorfonucleares. As células epiteliais junto com as outras células presentes podem sintetizar e liberar fatores quimiotáticos que induzem à ativação e migração de neutrófilos, com a concomitante liberação de eicosanóides como os leucotrienos BB<sub>4</sub> e as prostaglandinas PGF<sub>2α</sub>. Também se elevam as concentrações de citocinas como consequência da resposta inflamatória ao O<sub>3</sub>, entre elas, a IL-1 e o TNF-α, que por sua vez ativam outras como IL-6, IL-8, assim como a proteína-2 inflamatória do macrófago. Além disso, durante este período a elastase e a catepsina G também são liberadas. A elastase é um potente indutor de secreção de muco e de formação de quimiocinas (IL-8), e tem sido demonstrado que os neutrófilos estão elevados nos lavados brônquialveolares de pessoas expostas ao O<sub>3</sub> (CEPERO; et al., 2007).

A fase tardia se caracteriza pela infiltração de eosinófilos (importante na asma) e monócitos (importante nas bronquites). Nesta fase, ocorrem alterações evidentes na transcrição de IL-6 e IL-8, nas concentrações de RNAm e na síntese de proteínas. Também ocorre liberação de eicosanóides, citocinas, fator transformador de crescimento-β e o fator estimulador de colônia de granulócitos macrófagos. Observa-se aumento da síntese de proteínas estruturais tais como a fibronectina e o colágeno que conduzem ao desenvolvimento de fibrose pulmonar, assim como antiproteases, importante para a reparação do tecido. No entanto, nesta fase, também são ativadas nos pulmões as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), peroxidase e glutathione redutase, que em certa medida, compensam os efeitos prejudiciais por seu caráter citoprotetor (CEPERO; et al., 2007).

As alterações morfológicas que ocorrem no pulmão como consequência da resposta a exposição de O<sub>3</sub> por via inalatória, repercute na função respiratória tanto

de animais quanto de humanos, apresentando manifestações como alterações como inflamação das vias aéreas, acumulação de muco nas vias aéreas, aumento da hiperreatividade bronquial e da permeabilidade do epitélio pulmonar. Face ao exposto, deve-se evitar a exposição do ozônio pela via respiratória (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.10.2 Sistema imune**

O efeito da exposição do O<sub>3</sub> por via inalatória durante períodos curtos foi investigado com relação à produção de anticorpos e seus efeitos sobre o timo. Após experimentos, observou-se um efeito imunossupressor do O<sub>3</sub> que corresponde com a indução de uma resposta inflamatória (edema e aumento de peso dos pulmões), o que permite concluir que esses efeitos eram devido a uma alteração funcional da resposta das células T pelo O<sub>3</sub>, já que a resposta a outros antígenos não dependentes das células T foi normal (CEPERO; et al., 2007).

Em outros experimentos, em que ratos foram expostos ao O<sub>3</sub> durante 20h diárias por 28 dias, observou-se atrofia do timo, enquanto os nódulos linfáticos do mediastino mostraram uma resposta hiperplásica. A atrofia do timo foi evitada quando as glândulas suprarenais foram retiradas antes da exposição ao O<sub>3</sub>. Esse achado sugere que os hormônios esteroidais ou algum fator proveniente das glândulas suprarenais, estão envolvidos no efeito depressor do ozônio sobre o timo (CEPERO; et al., 2007).

Estudos demonstraram que a sensibilização aumentada a alérgenos provocadas por inalação de O<sub>3</sub>, pode ser acompanhada pela ativação de mecanismos reguladores que modificam a resposta imune, já que a exposição ao ozônio pode interferir na produção de IgE. Avaliou-se também o efeito do O<sub>3</sub> administrado por insuflação retal em modelos de choque anafilático agudo e tardio, e observou-se que no primeiro caso o ozônio é efetivo, mas no caso tardio ocorre apenas aumento da sobrevivência. Isto demonstra que a insuflação retal também exerce efeito antianafilático (CEPERO; et al., 2007).

Contudo, efeitos de hipersensibilidade e hiperreatividade aos alérgenos são observados em humanos expostos ao ozônio por via inalatória e especialmente, naqueles que padecem de asma alérgica. Podemos assinalar que o ozônio inalado

provoca nas vias respiratórias de animais um aumento da reatividade aos alérgenos e outros agentes broncoconstritores aspirados. Este efeito está bem comprovado em várias espécies, incluindo a humana, e se caracteriza por uma diminuição das doses necessárias de alérgenos, assim como por uma aumento na broncoconstrição e nas reações anafiláticas na pele ou induzida (CEPERO; et al., 2007).

Embora tenham obtido resultados satisfatórios com a aplicação de ozônio por outras vias que não a inalatória, mais estudos pré-clínicos são necessários, administrando-se  $O_3$  por outras vias alternativas para esclarecer se o  $O_3$  mantém ou não sua capacidade para aumentar a hipersensibilidade alérgica e a hiperreatividade bronquial induzida por alérgenos, e se estas ocorrem em mais pessoas de um grupo exposto ao ozônio que um grupo controle exposto só ao alérgeno (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.10.3 Teratogenicidade**

Os estudos realizados sobre este tópico são limitados a animais (ratos e camundongos), e evidenciaram que a exposição perinatal reduz a sobrevivência dos recém-nascidos, além de efeitos embriotóxicos por exposição crônica do casal ao  $O_3$ . A exposição de ratas gestantes ao ozônio apresentou diminuição significativa às implantações, um aumento notável de reabsorção embrionária, elevada incidência de aborto espontâneo e uma prole com baixo peso ao nascer e retardo no crescimento. Também foram encontradas lesões em cerebelo na cria das ratas grávidas que foram expostas ao  $O_3$  inalado durante a gestação (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.10.4 Estudos sobre genotoxicidade e carcinogenicidade do ozônio**

Foram apresentadas provas de que os danos induzidos pelo  $O_3$  ao DNA (ruptura de cadeia) em leucócitos humanos do sangue periférico é um efeito reversível, o que indica que as células se recuperam rapidamente do efeito genotóxico induzido pelo tratamento com o gás. Este efeito genotóxico não se manifesta quando há uma concentração adequada de antioxidantes no meio circundante da gestação (CEPERO; et al., 2007).

Com relação à carcinogenicidade, os estudos sobre indução de tumores e do potencial carcinogênico do  $O_3$ , quando administrado por via inalatória, têm



demonstrado a indução de adenomas pulmonares apenas em camundongos. Contudo, não existem comprovações de indução de carcinogenicidade em camundongos, ratos e hamsters nos estudos realizados. Em seres humanos, a carcinogenicidade do ozônio tampouco tem sido demonstrada, mas são necessárias mais investigações sobre este tópico utilizando-se outras vias de administração (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.11 MÉTODOS E VIAS DE APLICAÇÃO DO OZÔNIO**

O ozônio pode ser aplicado por diferentes vias, sendo local ou parenteral, sem efeitos adversos, mas sempre evitando a inalação do gás (CEPERO; et al., 2007). Algumas são designadas para tratamentos de problemas específicos de saúde, enquanto outras apresentam ação mais generalizada (ALTMAN, 2007). De todas as vias de administração de ozônio, a mais utilizada tem sido a endovenosa (através da autohemoterapia maior) e a insuflação retal. Em muitos casos usa-se aplicações em combinação, como por exemplo: local + retal; local + autohemoterapia maior, retal + autohemoterapia maior, etc. A combinação dos tratamentos exerce um efeito sinérgico importante para a maioria dos pacientes (CEPERO; et al., 2007).

A injeção direta de mescla de ozônio-oxigênio por via endovenosa foi proposta por Payr em 1935, cirurgião austríaco pioneiro no uso da ozonioterapia. O ozônio que é mais solúvel que o oxigênio no sangue, se dissolve e reage rapidamente com ele, enquanto que o oxigênio atinge o ventrículo direito e, em seguida, a artéria pulmonar. Devido à pouca solubilidade do oxigênio, às vezes o plasma pode não solubilizar seu excesso com o qual se forma um êmbolo gasoso (CEPERO; et al., 2007).

Assim, devidos aos riscos que podem ocorrer (dor torácica aguda, tosse, lipotimia, tremor, calafrios, febre, embolia pulmonar ou cerebral) não se recomenda a administração direta de gás por via endovenosa, e é sugerida a aplicação por autohemoterapia maior ou menor. É importante mencionar que todos os efeitos adversos provocados pela administração endovenosa de mescla de ozônio-oxigênio, não são devido ao ozônio, e sim à embolização pelo oxigênio (CEPERO; et al., 2007).

##### **4.11.1 Autohemoterapia maior**

A autohemoterapia maior (AHT-M) é um tipo de tratamento sanguíneo extracorpóreo (ALTMAN, 2007). Na aplicação da técnica de AHT-M se extrai previamente um determinado volume de sangue do próprio paciente (habitualmente entre 100 e 200mL), (CEPERO; et al., 2007; YUTSIS, 2003), o qual é vertido em um frasco de vidro com solução anticoagulante (citrato de sódio 3,8%). A seguir, se extrai o gás do ozonizador e no próprio frasco se mistura lentamente ao sangue, durante alguns minutos. Concluído este processo, o sangue em questão é transfundido novamente para o paciente (CEPERO; et al., 2007).

Geralmente, ao terminar o preparo da ozonização do sangue, este pode mudar sua coloração, apresentando-se mais brilhante, semelhante a uma sangue arterial. O volume do gás utilizado no procedimento não deve exceder o volume de sangue extraído, a fim de evitar certo grau de hemólise que pode ocorrer. Devem ser tomadas todas as medidas de assepsia para realização do procedimento, que dura cerca de 30 minutos (CEPERO; et al., 2007).

A concentração de O<sub>3</sub> a ser utilizada poderá estar entre 15 e 70mg/L, com um volume de gás entre 50 e 200mL. As aplicações podem ser diárias ou em dias alternados, o número de sessões de tratamento e as doses do ozônio vão depender da enfermidade e do estado do paciente. Pode-se aumentar a doses de ozônio a cada cinco sessões, para um total de 15 a 20 sessões. Está comprovado experimentalmente que a partir da 12<sup>o</sup> sessão já se encontram ativados os sistemas de defesa antioxidantes (CEPERO; et al., 2007).

É importante frisar que não devem ser utilizadas bolsas plásticas para realização do procedimento, pois elas contém cerca de 50 a 55% de cloro de polivinila misturado com diferentes aditivos, entre os quais se encontram os ftalatos que podem ser liberados no sangue, o que representa uma contaminação mínima permitida. Está demonstrado que o ozônio aplicado por AHT-M (com frasco de vidro) não modifica nem altera a função de enzimas nem de indicadores bioquímicos relacionados aos glóbulos vermelhos (CEPERO; et al., 2007).

Assim como a insuflação retal, a AHT-M ativa o metabolismo das células vermelhas do sangue, aumenta a produção de ATP e de liberação de oxigênio, modula e ativa o sistema imunitário com liberação de citocinas (interferon e

interleucinas), e aumenta a capacidade antioxidante do organismo. Por estas razões, tem sido utilizado com sucesso no tratamento de uma grande variedade de problemas de saúde, incluindo herpes, artrite, câncer, desordens de circulação, e infecção por HIV (ALTMAN, 2007).

#### **4.11.2 Autohemoterapia menor**

Esta técnica consiste em extrair o sangue do paciente, misturar com ozônio na mesma seringa de extração do gás e posteriormente, injetá-la ozonizada na via intramuscular. A diferença do método anterior está no volume de sangue utilizado que é muito menor (entre 5 a 10 mL) (ALTMAN, 2007; CEPERO; et al., 2007; YUTSIS, 2003). A concentração de ozônio pode ser igual a da AHT-M, mas com um volume de gás entre 5 e 10mL. É um procedimento fácil de realizar, atóxico e muito econômico (CEPERO; et al., 2007).

O sangue e o ozônio se mistura tornando-se uma espécie de “autovacina”, derivada das células sanguíneas do paciente, e age de forma específica e eficaz no tratamentos de diversos problemas de saúde (ALTMAN, 2007). O sangue é injetado sem agentes anticoagulantes, ao infiltrar-se no tecido muscular se coagula devido a ativação das plaquetas e protrombinas, e muito processos que podem derivar-se como a fibrinólise, a reabsorção de soro pelos vasos linfáticos e uma ligeira reação inflamatória. Os compostos quimiotáticos liberados no lugar da punção podem estimular a infiltração local de monócitos e neutrófilos, os quais liberam interleucinas e interferons o sistema linfático e regula a resposta fisiológicas das citocinas (CEPERO et al., 2007). É utilizado principalmente para tratamento de acne, alergias, furúnculos e associado às terapias tradicionais contra o câncer (ALTMAN, 2007).

#### **4.11.3 Intra-arterial**

Utiliza-se 20mL com a mescla de ozônio-oxigênio na concentração de 20mg/L e se punciona a artéria femoral. Devido a pressão positiva na artéria o sangue retorna a seringa e eleva o êmbolo, onde se mistura ao O<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> alí presentes e logo, lentamente, se reintroduz este sangue ozonizado pela artéria femoral. Depois de alguns minutos, se obtém uma boa vasodilatação e hiperemia. Não existem relatos de embolismo, mas como não apresenta nenhuma vantagem em comparação com a

AHT-M ou com a aplicação retal, e tendo em conta que sucessivas punções arteriais devem ser evitadas, esta via de aplicação de ozônio está obsoleta (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.11.4 Intravenoso (IV) em solução salina**

O método de aplicação de ozônio intravenosa em solução salina usa-se do gotejamento de líquido contendo a mistura de oxigênio e ozono (em oposição à injeções IV diretas de oxigênio-ozono) e parece ser livre dos perigos de embolia, sendo considerado segura e eficaz. Deve-se introduzir a mistura oxigênio-ozônio que é borbulhado numa quantidade prescrita de solução salina (geralmente utiliza-se entre 200 a 400mL de solução fisiológica estéril a 0,9% de cloreto de sódio). A solução salina ozonizada é infundida lentamente nos pacientes através da punção de uma veia, como um gotejamento IV da solução salina (ALTMAN, 2007).

Esta via apresenta aplicações clínicas como infecções sanguíneas bacterianas (bacteremia), doenças reumáticas, condições inflamatórias, diabetes *mellitus* e câncer. No entanto, esse método recebe algumas críticas com relação ao seu uso, uma vez que os níveis de ozonização devem estar muito baixos e adaptados, para evitar a formação de ácido hipoclorídrico (NaOCl), que com o tempo, pode causar danos venosos, como flebite e podem induzir a coagulação intravascular. Além disso, fala-se em se tratar mais de um placebo do que de um tratamento real (ALTMAN, 2007).

#### **4.11.5 Intraperitoneal**

Outro método altamente promissor ainda experimental é a administração de ozônio no peritônio, uma membrana fina que reveste as cavidades abdominal e pélvica e cobrem a maioris das vísceras abdominais (ALTMAN, 2007). A via intraperitoneal é utilizada em pacientes com peritonites (ALTMAN, 2007; CEPERO; et al., 2007), e tem sido utilizado no tratamento de hepatocarcinomas e câncer de ovário (ALTMAN, 2007). É realizada através de um catéter de silicone implantado na cavidade, em conjunto com a autohemoterapia maior, e é acompanhado de lavagens com água ozonizada. Na prática clínica, administra-se entre 200 e 300mL de mescla

de ozônio-oxigênio em concentrações entre 10 a 20mg/L. Não há registro de risco de embolismo pois o oxigênio é reabsorvido lentamente (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.11.6 Intramuscular**

Este método é utilizado nas afecções inflamatórias que envolvem o sistema osteomioarticular. Estudos relatam sua utilidade em pacientes portadores de carcinomas, particularmente associado a autohemoterapia menor (CEPERO; et al., 2007). A injeção intramuscular de ozônio não difere da técnica de medicação intramuscular convencional. Para sua aplicação, se desinfecta a área selecionada para puntura e se injeta o gás. Recomenda-se que a injeção seja aplicada lentamente, a fim de evitar provocar dor no paciente. Em alguns casos pode-se aplicar em ambos os glúteos numa mesma sessão de tratamento (CEPERO; et al., 2007). A concentração de ozônio aplicado se encontra entre 10 e 25mg/L, com um volume entre 10 e 20mL (ALTMAN, 2007; CEPERO; et al., 2007). Pode-se realizar 20 a 30 sessões de ozonioterapia (uma por dia), e recomenda-se não injetar outro medicamento na zona onde se aplicou o ozônio, durante a próxima hora (CEPERO; et al., 2007).

Esta técnica pode ser utilizada para tratamento de hérnias discais, através da aplicação de ozônio na musculatura paravertebral, apresentando bons resultados (80%). Este procedimento também pode ser aplicado em pontos gatilhos de pacientes com mialgia, para diminuição da dor (CEPERO et al., 2007), além de ser indicado para processos alérgicos e inflamatória (ALTMAN, 2007).

Neste caso, o paciente é colocado em decúbito ventral e deve-se palpar os processos espinhosos para se identificar o espaço correspondente ao disco herniado. Mede-se aproximadamente 2cm de cada lado do processo, sendo o nível de musculatura paravertebral. Injeta-se bilateralmente de forma intramuscular no espaço intraespinhoso correspondente a topografia da hérnia, cerca de 5 a 10mL de ozônio a uma concentração de 10 a 20mg/L. A aplicação deve ser realizada lentamente, com agulha fina (27G x 1½”), entre 2 a 3 vezes por semana (CEPERO; et al., 2007).

Os resultados tem sido satisfatórios do ponto de vista dos sintomas clínicos (melhora da dor e parestesia), assim como os estudos de imagem. Os prováveis

mecanismos envolvidos nos resultados positivos alcançados com a ozonioterapia, são os seguintes:

1. Liberação de endorfina que bloqueiam a transmissão do sinal doloroso ao tálamo e ao córtex;
2. Hipoestimulação ligada a degeneração oxidativa dos nociceptores-C (o peróxido de hidrogênio e os lipoperóxidos podem influenciar);
3. Ativação do sistema antinociceptivo descendente;
4. Estimulação simultânea e psicogênica do sistema analgésico central induzido pela injeção de gás (efeito placebo);
5. Oxigenação localizada e analgesia que permite o relaxamento do músculo e a vasodilatação. O processo reativa o metabolismo muscular favorecendo a oxidação do lactato, neutralizando a acidose, aumentando a síntese de ATP, a homeostase de cálcio e a reabsorção do edema.

#### **4.11.7 Intradiscal**

É um tratamento pouco invasivo com mínimos efeitos adversos e baixo custo, sendo uma alternativa recomendada antes do procedimento cirúrgico. Embora ainda não esteja claro como o ozônio atua, acredita-se que seja dissolvido líquido intersticial e reaja rapidamente para formar um conjunto de ROS, tal como peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila. Estes radicais podem reagir com carboidratos, proteoglicanos e colágenos (tipo I e II), componentes majoritários do núcleo pulposo, produzindo seu rompimento.

A reabsorção destes produtos hidrolíticos e da água pode conduzir a redução ou desaparecimento do material herniado. Ao diminuir a irritação mecânica, decresce a sensibilidade dos nervos axonais, mas ainda persiste a excitabilidade dos nociceptores por substâncias endógenas algésicas liberadas durante a isquemia (congestão do plexo venoso peri-radicular) ou pela infamação neural presenteno gânglio espinhal e nas raízes nervosas.

Assim, existe um mecanismo de compressão e uma reação inflamatória que produz dor crônica por liberação do ROS, prostaglandina E<sub>2</sub>, serotonina, bradicinina,

citocinas (IL-1, IL-6), substância P, fosfolipase A<sub>2</sub>, etc., causando edema, possivelmente uma desmineralização e um aumento da excitação dos nociceptores (CEPERO; et al., 2007).

Normalmente, a dor produzida pela hérnia desaparece ao se controlar as desordens inflamatórias existentes. Possivelmente o efeito do ozônio se realiza por passos: primeiramente se desaparece o edema, com melhora da circulação sanguínea e das condições metabólicas, com uma posterior modulação do fator transformador de crescimento  $\beta$ 1 (modula a expressão de integrinas e estimula a síntese de proteínas como colágeno e glicosaminoglicanos) e do fator de crescimento básico de fibroblastos que favorece a reorganização do núcleo pulposo residual, embora devam realizar-se estudos histopatológicos para sua verificação (CEPERO; et al., 2007).

Para realizar o procedimento o paciente pode estar em decúbito ventral ou lateral. Não é necessário sedação, mas deve-se realizar uma adequada preparação da pele como assésia do local. Para hérnias lombares, primeiramente se infiltra um anestésico local e se insere a agulha, lateral à linha média sobre o espaço identificado, a uma distância de 8cm e um ângulo de 45° com a pele.

Se infiltra lentamente o volume de ozônio de 15mL a uma concentração de 10 a 20mg/L. Para o tratamento das hérnias cervicais, o paciente encontra-se em decúbito supino e se introduz a agulha na borba anterior do músculo esternocleidomastóideo, sobre o segmento a ser tratado. Infiltra-se lentamente o volume de ozônio de 10mL a uma concentração de 10 a 20mg/L, e deve ser feito sob fluoroscópico (CEPERO; et al., 2007).

Este procedimento não cria cicatrizes nem aderências que interfere em cirurgias posteriores, caso o paciente não se beneficie com o tratamento. Por seu grande poder germicida, evita o aparecimento de discites, e não existe risco de provocar fibroses (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.11.8 Intra-articular**

A aplicação de ozônio intra-articular apresenta experiências muito positivas como resultado da técnica em pacientes com queixa de artropatia de ombro e joelho

(osteoartrites, artrites reumatóides, sinovites, etc.) (ALTMAN, 2007; CEPERO; et al., 2007). Com o uso do ozônio intra-articular, é possível eliminar o emprego de anestésicos locais e corticóides, que são de grande uso no tratamento dessa afecções, observando um rápido alívio da dor, descongestão e desaparecimento do edema, redução da temperatura local e aumento da mobilidade. Em alguns casos, utiliza-se o tratamento com ozônio associando-se as via intra-articular e intramuscular (CEPERO; et al., 2007).

Para realização do procedimento deve-se realizar uma asspesia prévia da região. Utiliza-se uma concentração de ozônio entre 10 e 15mg/L, e o volume de gás está relacionado ao tamanho da articulação, variando de 1 a 20mL. O número de sessões depende da evolução do paciente, podendo-se realizar até duas vezes por semana (CEPERO; et al., 2007).

Não existem trabalhos relatando as ações do ozônio sobre o líquido sinovial, mas acredita-se que o ozônio após ser dissolvido no líquido sinovial, pode reagir com proteínas livres, enzimas, condrócitos e proteoglicanos produzindo: inativação e inibição da liberação de enzimas proteolíticas e ROS; estimulação da proliferação de condrócitos e fibroblastos, com aumento da síntese da matriz e possivelmente de cartilagem articular; indução da síntese de enzimas antioxidantes; provável inibição de bradicinina e prostaglandinas inflamatórias, assim como uma modulação do sistema imune (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.11.9 Subcutânea**

Esta técnica é utilizada para tratamento dos transtornos circulatórios periférico, através da esclerose de microvasos periféricos em membros inferiores. Para realização deste procedimento, o paciente deve estar em decúbito apropriado para localizar os microvasos à serem tratados, e manter os membros inferiores elevados em torno de 45° (CEPERO; et al., 2007).

Proceder com prévia assepsia da área tratada, canalizar os microvasos e depois injetar o gás lentamente. As sessões podem ser realizadas duas a três vezes por semana, dependendo das condições do paciente. As concentrações de ozônio variam de 20 a 30mg/L, injetando-se pequenos volumes de gás em cada microvarise.



O tratamento é algo doloroso, e não deve-se injetar mais de 50mL de ozônio por sessão (CEPERO; et al., 2007).

Se o acesso venoso for eficaz, observar o desaparecimento das microvarizes em questão e de seus ramos. Em alguns casos, basta uma aplicação perivascular para alcançar os efeitos desejados. No fim da sessão do tratamento, coloca-se uma faixa elástica compressiva que deve ser amntida por 24h, para garantir a efetividade do procedimento (CEPERO; et al., 2007).

As injeções subcutâneas também podem ser aplicadas lentamente na periferia de úlceras e escaras para favorecer a epitelização. A concentração utilizada é de 5 a 10mg/L com pequenos volumes de gás (cerca de 1mL). Também pode ser utilizado para fins estéticos para o tratamento de lipodistrofias, utilizando-se as mesmas concentrações e volumes citados, não devendo-se ultrapassar mais de 100mL de ozônio por sessão (CEPERO; et al., 2007).

Em oftalmologia, nos casos de ceratite, úlceras de córnea, conjuntivites e queimaduras oculares, pode-se utilizar aplicação subconjuntival de ozônio. Aplica-se previamente gotas de colírio anestésico. A concentração de ozônio recomendado é de 30mg/L e 2mL de volume. Injeta-se o gás lentamente em ambas as conjuntivas (superior e inferior). Também pode injetar-se na conjuntiva 1mL de sangue previamente ozonizado com 1mL de ozônio a 40mg/L. A repetição do tratamento vai depender da evolução do paciente (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.11.10 Intratonsilar**

A aplicação intratonsilar de ozônio tem sido utilizada em pacientes com amigdalites. Injeta-se de 1 a 5mL de ozônio a 40-50mg/L, em cada amígdala, durante 4 a 5 sessões. Este procedimento é muito mais seguro que o lavado tonsilar com ozônio, já que neste o paciente pode aspirar o gás (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.11.11 Insuflação auricular**

A aplicação de ozônio no ouvido é a mais recente descoberta popular para o uso do ozônio. Esse método é baseado na ideia de que o alguns compostos químicos

produzidos por uma reação pós aplicação do ozônio são absorvidos no canal do ouvido através de microcapilares do canal do ouvido (ALTMAN, 2007).

Deve ser realizado em local adequadamente ventilado, para que o paciente não inale o ozônio. A aplicação é feita através de uma cateter de silicone ligado ao gerador de ozônio, que se conecta a um umidificador de vidro, de onde sai outro cateter conectado a uma estetoscópio adaptado, que libera o ozônio para interagir com tecidos da superfície do tímpano. Os compostos químicos produzidos pela interação entre o meio e o interior do ouvido, prosseguem pela tuba auditiva para dentro dos seios paranasais, cérebro e corrente sanguínea (ALTMAN, 2007).

O procedimento dura cerca de 1 a 2 minutos, e pacientes doentes devem usá-lo uma ou duas vezes por semana para manutenção da saúde. Embora este método não apresente estudos clínicos, a aplicação auxilia no tratamento de infecções de ouvido, mastoidites, zumbido, sinusite, cefaléias, problemas auditivos, influenza, bronquite e asma. No entanto, alguns médicos questionam se um curso prolongado e repetido do tratamento é seguro, considerando a delicadeza e baixos níveis de antioxidantes em tais estruturas auriculares (ALTMAN, 2007).

#### **4.11.12 Insuflação retal**

Assim como a autohemoterapia maior, a insuflação retal é uma das vias de aplicação de ozônio mais utilizadas. É também conhecido como “enema de ozônio” e é empregado para fins terapêuticos, apresentando-se efetiva em afecções como colites, fístulas e câncer retal. No entanto, experiências em animais demonstraram que o ozônio por via retal não apresenta apenas efeito local, mas também sistêmico (CEPERO; et al., 2007).

O ozônio é absorvido pelo intestino e pode permanecer em qualquer lugar corpo por 10 ou 20 minutos (ALTMAN, 2007; YUTSIS, 2003). A molécula se dissolve rapidamente no conteúdo luminal (ALTMAN, 2007; CEPERO; et al., 2007), onde existem mucoproteínas e outros produtos de secreção com marcada atividade antioxidante, além de material fecal.

O ozônio, uma vez dissolvido, reage rapidamente com estas substâncias produzindo espécies reativas de oxigênio e produtos de peroxidação lipídica (ao reagir

com resíduos de ácidos graxos insaturados não absorvidos). Estes compostos formados, juntos com o oxigênio aravessam a mucosa muscular e entram na circulação pelos capilares venosos e linfáticos (CEPERO; et al., 2007).

Esta técnica não invasiva tem a vantagem de poder ser utilizada sem risco algum em pacientes pediátricos, portadores de diversas enfermidades que requerem as ações terapêuticas do ozônio (ALTMAN, 2007, p. 48; CEPERO; et al., 2007, p. 123). Neste procedimento, coloca-se o paciente em decúbito lateral e aplica-se o ozônio lentamente através de uma sonda plástica de 30 a 40cm de comprimento, previamente lubrificada e introduzida por via anal, cerca de 10 a 15cm de seu comprimento. Para aplicar o gás, utiliza-se seringas de 50 ou 60mL, sendo que durante o intervalo para extração do gás pela seringa, a sonda deve-se ser mantida fechada. Após terminar o procedimento, a sonda deve ser retirada lentamente, para evitar que o gás seja expelido. Se o volume a ser administrado for feito lentamente não deve haver aumento do peristaltismo, e o paciente deve reter o gás aplicado por cerca de 5 minutos depois de sua aplicação (CEPERO; et al., 2007).

Normalmente a administração da dose se dá de forma ascendente, sendo a concentração do ozônio variando de 20 a 40mg/L e o volume de 100 a 200mL, embora possa ser administrado um volume maior. Em geral, pode-se aplicar 20 sessões, e recomenda-se que o paciente tenha defecado antes do procedimento, pois o conteúdo fecal pode interferir na absorção do gás. Esta via de aplicação pode combinar-se com outras formas de administração de ozônio (CEPERO; et al., 2007).

Trta-se de uma valiosa técnica de aplicação de de ozônio-oxigênio, devido às várias propriedades únicas no intestino grosso, especialmente pela sua enorme capacidade de reabsorção, entre outras propriedades que são relevantes para a ação do ozônio, como presença de tecido linfático, extensada rede de circulação sanguínea com conexão hepática, além da presença da riquíssima flora intestinal que incluem microorganismos patogênicos, que, se não bem estabelecida, podem desencadear uma série de doenças, sendo com frequencia, subestimadas pela medicina tradicional (ALTMAN, 2007).

#### 4.11.13 Bolsa

Este procedimento requer uma bolsa ou câmara plástica, em cujo interior se coloca a extremidade com a lesão, previamente umidecida com água ozonizada. Tanto a bolsa quanto a câmara devem ser hermeticamente seladas com esparadrapos, para se evitar qualquer possível escape de ar. A câmara plástica conta com dois orifício, uma para entrada de ozônio e outra para aspiração a vácuo, a fim de retirar o ozônio que já tenha sido utilizado. O paciente deve permanecer por cerca de 20 minutos com a extremidade introduzida dentro da câmara. Ao terminar a sessão, deve-se limpar a lesão com água ozonizada e depois cobri-la com curativo estéril. A concentração de ozônio pode variar entre 20 e 70mg/L, e a frequência do tratamento vai depender da evolução do paciente, podendo ser realizada diariamente. Para obter resultados melhores e mais rápidos, é necessário combinar o tratamento à outras vias de administração de ozônio (CEPERO; et al., 2007).

Segundo Martin (1997), a cura da lesão se dá em três fases. Na fase I, prevalece o estado de inflamação (presença de neutrófilos, macrófagos, mastócitos, plaquetas, bactérias e toxinas), o qual se reduz após a aplicação de ozônio (usando-se aplicações elevadas entre 50 e 70mg/L). Dependendo da gravidade e cronicidade da infecção presente, se promove logo a fase II, que dura cerca de 2 semanas durante as quais ocorre a granulação. A aplicação de ozônio a concentrações progressivamente baixas (de 40 a 20mg/L), não só previne a reinfecção, mas também estimula a proliferação celular, a síntese de fibronectina, colágeno, ácido hialurônico, entre outros. Durante esta fase também estão presentes os macrófagos, mas há uma ativa proliferação de fibroblastos e queratinócitos. Na fase III ocorre a cura da lesão e pode tomar um tempo prolongado, particularmente me idosos e paciente diabéticos. Deve-se levar em conta que uma liberação não controlada de fator transformador de crescimento  $\beta 1$  (TGF  $\beta 1$ ) pode estimular uma fibrogênese excessiva com formação de quelóide, e por isso, deve-se com baixas concentrações de ozônio (20 a 10mg/L) (CEPERO; et al., 2007).

#### 4.11.14 Subatmosférico

É uma variante das aplicações locais em que se utiliza vácuo. Este método permite a aplicação de gás em área de difícil acesso ou não especificamente

localizadas nas extremidades, tais como úlceras por decúbito, fístula, ceratites, infecções cutâneas, herpes, entre outras (ALTMAN, 2007; CEPERO et al., 2007). O vácuo aplicado favorece uma vasodilatação localizada, com ação mais rápida. Para realização dessa técnica é necessário dispor de utensílios plásticos de diferentes formas e tamanhos, com dois orifícios: um para aplicação do vácuo para fixação do dispositivo na pele e outro por onde entra o ozônio (CEPERO et al., 2007).

A lesão deve estar previamente umedecida com água ozonizada e a concentração de ozônio para aplicação varia entre 20 e 60mg/L, sendo a sessão com duração de 10 minutos. As concentrações mais elevadas são utilizadas para assepsia das lesões, e logo depois deve-se diminuí-la para favorecer a cicatrização (CEPERO; et al., 2007).

Esta técnica pode ser utilizada para o tratamento de cáries e lesões orais e de casos oftalmológicos (ceatites, úlceras de córnea, conjuntivites e queimaduras oculares). Nestes últimos casos, usa-se ozônio em concentrações entre 30 e 40mg/L, durante dois a cinco minutos, podendo ser realizado duas a três vezes por semana, dependendo da evolução do paciente (CEPERO; et al., 2007).

#### **4.11.15 Vaginal**

Para insuflação vaginal se introduz um catéter plástico na vagina, ao qual se conecta uma válvula de saída ao ozonizador. Utiliza-se concentrações de ozônio entre 30 a 40mg/L e um volume entre 300 a 800mL, e a frequência do tratamento irá depender da evolução do paciente. Deve-se tampar com um curativo o orifício de saída da vagina para evitar o escape de ozônio. É indicado para vulvovaginites, vaginoses e cervicites. Os resultados são melhores quando se associa à lavagem vaginal com água ozonizada e ao uso de óleo ozonizado (CEPERO; et al., 2007). Por se tratar de um método considerado seguro e eficaz, os médicos indicam o uso desta via para tratar problemas ginecológicos como infecções fúngicas (tais como cândida) e uretrites. No entanto, este método não é recomendado na gravidez (ALTMAN, 2007).

#### **4.11.16 Uretral**

A aplicação de ozônio é utilizada em paciente com com infecções resistentes a tratamentos convencionais tanto na bexiga como na uretra. Deve-se cumprir com todas as medidas de assepsia, e introduzir lentamente entre 50 a 100mL de gás através de um catéter fino de silicone (previamente lubrificado) até a bexiga ou simplesmente para a uretra. As concentrações de ozônio são geralmente entre 10 a 15mg/L, e pode-se combinar o tratamento à administração de água ozonizada (CEPERO; *et al.*, 2007, p. 129). Assim com a via vaginal, a uretral também é contraindicado na gravidez (ALTMAN, 2007).

#### **4.11.17 Água Ozonizada**

A utilização de água ozonizada foi a primeira experiência relacionada com o uso médico do ozônio. A preparação da água ozonizada é um processo físico de dissolução do ozônio na água. A pureza da água é um fator importante para sua maior efetividade germicida, para isso recomenda-se utilizar água desmineralizada, bidestilada ou água para injeção. Uma água de má qualidade reduz a concentração do ozônio e acelera a desintegração do gás (CEPERO; *et al.*, 2007).

Para sua preparação, deve-se borbulhar ozônio continuamente na água e o excesso de gás se converte em oxigênio. A solubilidade do ozônio na água dependem da sua temperatura (quando fria aumenta a solubilidade) e da pressão permanente do ozônio. A estabilidade do ozônio na água não se deve apenas à sua natureza metaestável, mas também à sua grande reatividade com íons ou moléculas orgânicas que podem estar presentes na água. Portanto, o tempo de vida média de ozônio na água bidestilada é superior à da água desionizada, que por sua vez é maior que a água monodestilada (CEPERO; *et al.*, 2007).

Em alguns países utiliza-se dissolução de ozônio em solução salina (0,9% NaCl) por via endovenosa para tratamentos de muitas enfermidades, com bons resultados. As concentrações de ozônio no líquido são baixas (1 a 4mg/L), com doses de ozônio entre 0,1 a 0,4mg, mas deve-se ter cuidado com esta via pela possibilidade de formação de ácido hipocloroso, que pode causar inflamação e flebite (CEPERO *et al.*, 2007).

#### **4.11.18 Óleo ozonizado**

O óleo ozonizado tem sido utilizado no tratamento de afecções cutâneas por mais de um século. O ozônio é adicionado ao óleo de oliva que pode ser utilizado com bálsamo ou pomada, com baixa dose de exposição (ALTMAN, 2007).

Se uso é indicado no tratamento de dermatites, infecções cutâneas bacterianas (doenças estafilocóccicas como celulites, impetigo, ectima, síndrome da pele escaldada), infecções fúngicas (onicomicose e “pé de atleta”), fístulas, escaras, úlceras de perna, gengivites, herpes simplex, hemorróida, vulvovaginites, picadas de abelhas e de insetos, acne, furúnculos e carbúnculos, infecções das glândula sudorípara (hidradenite supurativa) e infecções cutânea por leveduras (*Candida albicans*), também é útil para feridas pós- cirúrgicas. Médicos cubanos têm utilizado cápsula com óleo ozonizado para tratamento de gastroduodenais com úlceras pépticas, gastrites e giardíase (ALTMAN, 2007).

#### **4.11.19 Inalação Em Óleo**

O ozônio apresenta efeitos inalatórios tóxicos, podendo provocar comprometimentos pulmonares, citados anteriormente. No entanto, em certos casos, a inalação de ozônio se faz necessária, e nessa situação, alguns médicos utilizam da inalação do ozônio filtrado em óleo de oliva (ALTMAN, 2007).

O borbulhamento provocado pelo ozono e oxigênio no azeite de oli, produz um gás diferente ( $C_{10}H_{18}O_3$ ), que pode ser inalado com segurança através das narinas. O paciente deve inalar diretamente os vapores, a partir do azeite, através de uma cânula nasal ou máscara de oxigênio. Um tratamento típico demora aproximadamente 20 minutos, sendo indicado para tratamentos de alergias, asma, sinusites e outros problemas respiratórios. Uma advertência importante é que este método nunca deve ser usado sem azeite de oliva e com em altas concentrações de ozônio (ALTMAN, 2007).

#### **4.12 CONTRAINDICAÇÕES**

Existem poucos estudos a respeito dos efeitos adversos (náusea, cefaléia e astenia) da ozonioterapia, devido à sua baixa ocorrência. Em geral, é uma terapia muito segura, se realizada corretamente e com as doses recomendadas, além de ser econômica, de fácil aplicação e bem aceita pelos pacientes (CEPERO; et al., 2007).

No entanto, como ozônio é um poderoso oxidante, pacientes com déficit da enzima glucose-6-fosfatodesidrogenase (G-6PD), não devem receber o tratamento, pois poderá ocorrer uma oxidação das hemácias, causando hemólise, por não possuir este sistema de protecção contra a oxidação. Também não é recomendada a aplicação da terapia durante a gravidez, principalmente nos primeiros meses, para excluir qualquer risco de teratogenicidade, embora seja muito pouco provável, e nos casos de hipertireoidismo e insuficiência cardíaca descompensada (CEPERO; et al., 2007).



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ozonioterapia representa uma das técnicas mais valiosas em nosso arsenal terapêutico. Sua eficácia deriva da capacidade única do ozônio de induzir uma oxidação letal no citoplasma bacteriano, modificando os ácidos graxos poli-insaturados da parede bacteriana, o que lhe confere ações microbicida, bactericida, fungicida e parasiticida. Além disso, o ozônio exibe propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, atenuando sintomas ao regular o metabolismo celular e promover a oxigenação tecidual. A ausência de efeitos colaterais e sua biocompatibilidade conferem ao ozônio um perfil terapêutico que permite a praticamente todas as pessoas se beneficiarem de sua eficácia.

Considerando a alta sensibilidade da maioria das bactérias ao ozônio e a diversidade de doenças infecciosas identificadas na medicina, a ozonioterapia se destaca como uma proposta de grande relevância como coadjuvante no tratamento. No entanto, a necessidade de realizar estudos adicionais que esclareçam as concentrações apropriadas e os períodos de administração do ozônio é evidente, com o intuito de sugerir abordagens terapêuticas biologicamente efetivas e cada vez menos traumáticas para a prática médica.

É importante ressaltar que a ozonioterapia atualmente é reconhecida pelo sistema de saúde de diversos países, incluindo Alemanha, Suíça, Áustria, Itália, Cuba, Ucrânia, Rússia, Grécia, Israel, Egito e Austrália, e é praticada em 13 estados dos Estados Unidos (Arkansas, Washington, Califórnia, Colorado, Novo México, Texas, Oklahoma, Geórgia, Nova York, Carolina do Norte, Ohio, Minnesota e Nevada). Em grande parte desses países, os procedimentos de ozonioterapia são reembolsados por seguros médicos. Ressalta-se ainda que, desde a década de 1980, na Alemanha, a ozonioterapia é incluída nos tratamentos cobertos pelos seguros-saúde, o que demonstra um nível de reconhecimento sério e estabelecido para o método.

Cuba, conta com 39 Centros Médicos Clínicos de Ozonioterapia dentro de seus maiores hospitais, incorporando a terapia nas suas rotinas de atendimento. Nesses Centros Médicos são aplicados, investigados e documentados todos os aspectos relativos ao método. Nas últimas duas décadas, em Cuba foram produzidos um grande número de trabalhos sobre a Ozonioterapia, com rigor científico e

publicados em revistas indexadas, coordenados pelo Centro de Investigaciones del Ozono em Havana.

Na Rússia, a Ozonioterapia é utilizada em quase todos os hospitais governamentais, aprovada pelo Ministério da Saúde. Na Ucrânia, a prática também é aprovada pelo Ministério da Saúde. Aproximadamente 15.000 médicos utilizam este método na Europa atualmente e somente na Alemanha são realizados sete milhões de tratamentos todos os anos. Na década de 1980, a Sociedade Médica Alemã de Ozonioterapia elaborou um estudo para avaliar a segurança da Ozonioterapia. Participaram 644 médicos praticantes de Ozonioterapia, envolvendo 384.775 doentes, em que foram realizados 5.579.238 tratamentos. Somente 40 casos com efeitos colaterais discretos foram observados, sendo a Ozonioterapia considerada, desde então, uma das mais seguras terapias médicas.

Na Itália, a Ozonioterapia é recomendada pelo Governo para tratamento de hérnia de disco e lombalgias antes que o paciente seja submetido à cirurgia, com taxas de recuperação entre 60 e 95%, evitando cirurgias dispendiosas. Na Grécia o governo remunera os procedimentos de Ozonioterapia. Na Espanha, a Ozonioterapia vem sendo gradativamente incorporada aos hospitais públicos, utilizada como terapia complementar em Oncologia para diminuir os efeitos colaterais da radioterapia.

Existem, no mundo inteiro, muitas associações de profissionais médicos e profissionais interessados e ativos na prática da Ozonioterapia. A mais antiga é a International Ozone Association (IOA), fundada em 1971, que desde o seu quinto congresso mundial em 1981 sempre dedica parte de seus congressos ao uso medicinal do ozônio. A mais importante, no entanto, é a original Sociedade Médica Alemã para Ozonioterapia, fundada em 1972, que conta hoje com mais de 1.500 sócios. Há outras sociedades nacionais em diversos países da Europa. A IMEOF (International Medical Ozone Federation) é a federação internacional que agrega a maioria das sociedades mundiais. Todas essas sociedades promovem congressos, jornadas e cursos de Ozonioterapia com regularidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOZ – Associação Brasileira de Ozonioterapia. Disponível em: <http://www.aboz.org.br/Web/>. Acesso em: 10 Jun. 2022.

ALTMAN, N. The oxygen prescription: the miracle of oxygen therapies. **3.ed. Rochester: Healing Arts Press**, 2007. 367p.

ANDREULA, C. F.; et al. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. **American Journal of Neuroradiology**, v. 24, n. 5, p. 996-1000, 2003.

ARITA, M.; et al. 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.

ARMOGIDA, M.; NISTICÒ, R.; MERCURI, N.B. Therapeutic potential of targeting hydrogen peroxide metabolism in the treatment of brain ischaemia. **British Journal of Pharmacology**, Rome, v.166, p.1211–1224, 2012.

BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, Salvador, v.29, n. 1, p. 113-123, 2006.

BOEREMA, I.; et al. Life without blood: a study of the influence of high atmospheric pressure and hypothermia on dilution of the blood. **J Cardiovasc Surg**, v.1, p.133-146, 1960.

BURK, R.F.; REITER, R.; LANE, J.M. Hyperbaric oxygen protection against carbon tetrachloride hypertoxicity in the rat. **Gastroenterology**, 90:812-18, 1986.

CEPERO, S.A.M.; et al. Ozono: aspectos básicos y aplicaciones clínicas. 1.ed. **Havana: Editora Cenic**. 271p, 2008.

EFRAIN, O. et al. Conceitos de Medicina Hiperbárica de Baixa Pressão. **Livraria Santos Editora**, 2008.

ESBÉRARD, C.A. A célula e seu funcionamento. In: GUYTON, A.C.; HALL, J.E. (Ed.). *Fisiologia humana e mecanismos das doenças*. 6.ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**. p.8-19, 1996.

HILL, G.B.; OSTERHOUT S. Experimental effects of hyperbaric oxygen on selected clostridial species I. In-vitro studies. **J Infect Dis**, v.125, p.17-25, 1972.

HUNT, T.K. The physiology of wound healing. **Ann Emerg Med**. v.17. p.1265-73, 1988.

JONES, M.R.; FYFE, P.K. Photosynthesis: New light on biological oxygen production. **Current Biology**, v.11, n. 8, p.318-21, 2001.

KINDWALL, E. Contraindications and side effects of hyperbaric oxygen treatment. In: *kindwall hyperbaric medicine practice*. **2 nd Edition Revised. Best Publ**, p.83-97, 2002.

LAPOLLI, F. R.; et al. Desinfecção de efluentes sanitários por meio de ozonização. In: GONÇALVES, R. F. Desinfecção de efluentes sanitários. Rio de Janeiro: **RiMa Artes e Textos**, 2003.

MADER, J.T.; et al. A mechanism of the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits. **J Infect Dis**, v.142, p.915-922, 1980.

MATTOS, I.L.; et al. Peróxido de hidrogênio: importância e determinação. **Química Nova**, Bauru, v.26, n. 3, p. 373-380, 2003.

MAZARIEGOS, G.V.; et al. Hyperbaric oxygen therapy for hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children. **Liver Transplantation and Surgery**. v.5, p. 429-36, 1999.

McCABE, E. Flood your body with oxygen: therapy for our polluted world. Lexington: **Energy Publication**, 591p, 2008.

MICHALOPOLUS, G.K.; DEFRANCES, M.C. Liver regeneration. *Science*, v. 276, p. 60-6, 1997.

MOODY, E.J.; SIMON, B.A.; JOHNS, R.A. Gases terapêuticos: oxigênio, dióxido de carbono, óxido nítrico e hélio. In: HARDMAN J.G.; LIMBIRD L.E. (Ed.). Goodman & Gilman, As bases farmacológicas da terapêutica. 10.ed. Rio de Janeiro: **McGraw-Hill**, p.293-302, 2003.

PARK, M.K.; MUHVICH, K.H.; MYERS, R.A.M.; MARZELLA, L. Hyperoxia prolongs the aminoglycoside - induced postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrob Agents Chemother**, v.35, p.691-5, 1991.

RIBEIRO, L. A abordagem clínica com ozônio e hidrozonioterapia - protocolos e prática. DVD nº4. São Paulo: **Multimídia produções**, 2012.

SCHWARTZ, A.; et al. Guía para el uso medico del ozono - fundamentos terapêuticos e indicadores. Madrid: Aepromo, 315 p, 2011.

THOM, S.R.; et al., Stimulation of perivascular nitric oxid by oxygen. **Am J Physiol**, v. 284, n. H 1230, 2003.

UWAGAWA, T.; UNEMURA, Y.; YAMASAKI, Y. Hyperbaric oxygenation after portal vein embolization for regeneration of the predicted remnant liver. **J Surg Res**, v. 100, p. 63-8, 2001.

VON ARDENNE, M. Oxygen multistep therapy: physiological and technical foundations. New York: Thieme, 402p, 1987.

YUTSIS, P. Oxygen to the rescue: oxygen therapies, and how they help overcome disease and restore overall health. **Laguna Beach: Basic Health Publications**, 165p, 2003.