



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

OZONIOTERAPIA: SUAS DIVERSAS APLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA ÚLCERA VENOSA

Patrícia de C. Severo Fabrícia Müller Josiane S. M. Carvalho

Departamento de Farmácia - União Metropolitana para Educação e Cultura-UNIME, Brasil.

Resumo

A ozonioterapia é uma metodologia aprovada e aplicada em vários países, para várias finalidades clínicas, incluindo as lesões de membros inferiores, como as úlceras venosas. No Brasil, a odontologia já utiliza esse recurso amplamente. Em 2018, através da portaria 702 do Ministério da Saúde, a ozonioterapia foi regulamentada como Prática Integrativa, para os pacientes do SUS em algumas situações muito específicas e sob caráter experimental e alternativo. Como vantagens, são registradas reduções importantes no tempo de recuperação, maior efetividade e maior adesão do paciente, com menor custo total do tratamento. Este estudo tem por objetivo reunir informações sobre a metodologia, países que já utilizam, as finalidades clínicas já descritas, discutir as vantagens em relação ao tratamento convencional, em especial nos pacientes portadores de lesões de membro inferior, como a úlcera venosa, assim como as suas restrições de uso. Como metodologia, este artigo é uma revisão baseada em trabalhos publicados sobre o ozônio, formas de preparo, as apresentações farmacêuticas mais empregadas e vias de administração, a ozonioterapia em estudos experimentais, em aplicações clínicas e relatos de caso, mecanismo(s) de ação, efeitos adversos, possíveis limitações do uso e custos do tratamento. Foram pesquisados artigos entre os anos de 2000 e 2019, através dos portais: Scielo, Pubmed, Lilacs, MedLine e Google Acadêmico, assim como publicações de Mestrado/Doutorado, em português, espanhol e inglês. Os descritores usados foram: ozônio, ozonioterapia, cicatrização, feridas crônicas, úlcera venosa, ozone therapy, healing, venous ulcer. Os critérios de exclusão foram: estudos que não correspondessem exatamente

aos critérios citados e trabalhos cujas informações não complementassem os já selecionados. Como resultados foram selecionados 42 trabalhos, dos quais seis são documentos do Ministério da Saúde, Conselhos Federais, Sociedades ou Associações. Os demais são estudos clínicos, relatos de casos e estudos experimentais. De forma marcante, são apresentados dados da melhora dos aspectos investigados, com relatos de elevada aceitação dos pacientes e redução significativa dos custos do tratamento.

Palavras-chave: ozônio, ozonioterapia, cicatrização, feridas crônicas, úlcera venosa, ozone therapy, healing, venous ulcer.

Contatos:

Patriciasevero, fabriciamfarm, jomartins
carvalho{@hotmail.com}

1. Introdução: Úlcera crônica de membro inferior

A úlcera crônica de membro inferior é uma enfermidade que acomete pessoas no mundo inteiro, conforme dados de Aguiar et al. [2016], 1 a 2% da população mundial, com prevalência de 4% em pessoas acima de 65 anos. A úlcera de perna, em aproximadamente 75% dos casos, é causada pela insuficiência venosa crônica. A úlcera venosa é uma anomalia no fluxo sanguíneo, em que o organismo, na tentativa de reestabelecer o equilíbrio, promove o aumento da pressão venosa, sem sucesso, o que causa o refluxo sanguíneo e o acúmulo do sangue na região próxima ao maléolo medial ficando assim o local mais



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

susceptível ao desenvolvimento da ferida por um simples atrito, desencadeando assim a lesão [Guimarães e Nogueira 2010].

Na maioria das vezes o início é lento, devendo questionar o histórico de trombose venosa profunda não diagnosticada, edemas em gestação, imobilização de membro inferior por engessamento ou repouso em leito prolongadamente. A úlcera venosa deve ser diferenciada das demais causas de úlceras dos membros inferiores, como: insuficiência arterial, neuropatia, artrite reumatoide, anemia falciforme, linfedema, por exemplo, as quais não cicatrizam dentro de seis semanas. Há dor em grau variável, que geralmente piora ao final do dia e melhora com a elevação do membro, edema de tornozelo, eritema e descamação ao redor da úlcera.

É possível a ocorrência de infecções bacterianas por *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente [Abbade et al. 2006; Aguiar et al. 2005; Reis 2013; Silva et al. 2009; Vicentim et al. 2009]. Em Jequié, Bahia, um estudo mostrou predominância do sexo feminino, na maioria da cor branca, com idade média de 72 anos (60 a 84) [Aguiar et al. 2016].

Por serem doenças de difícil cicatrização, requerem muita paciência, persistência, adesão total ao tratamento, equipe multidisciplinar treinada e sensibilizada, afastamento das atividades laborais ou mesmo aposentadoria, compreensão e participação dos familiares. Tudo isso gera altos custos emocionais e financeiros, e impacta definitivamente no orçamento familiar, do sistema público de saúde ou do sistema suplementar de saúde [Santa'ana 2011].

A escolha do produto tópico deve promover uma cobertura simples, de baixo custo e que não promova a adesão da ferida no curativo. Em Goiás, 58 pacientes foram estudados, com um total de 102 feridas, entre outubro de 2009 e julho de 2010 [Santa'ana 2011]. Desses, mais de 50% tinham histórico de recidiva, 8/58 pessoas possuíam lesões nos dois membros inferiores; foi observado também que 37/58 possuíam apenas uma lesão, 7/58 possuíam mais de 3 úlceras e 24/58 conviviam com essa realidade há pelo menos 10 anos.

Este estudo tem por objetivos trazer informações históricas e atuais sobre a ozonioterapia: formas de obtenção e uso, mecanismo(s) de ação, a crescente utilização em situações clínicas distintas e a comprovação *in vivo* da sua eficácia. Também nos preocupamos em abordar as possíveis limitações de uso, efeitos tóxicos e teratogênicos e comparação de inclusive nas úlceras crônicas de membros inferiores, que causam tanto sofrimento aos pacientes.

2. Metodologia

Este artigo é uma revisão baseada em trabalhos publicados sobre o ozônio, suas formas de preparo, as apresentações farmacêuticas mais empregadas e vias de administração, a ozonioterapia em estudos experimentais, em aplicações clínicas e relatos de caso, mecanismo(s) de ação, efeitos adversos, possíveis limitações do uso e custos do tratamento. Foram pesquisados artigos entre os anos de 2000 a 2019, através dos portais: Scielo, Pubmed, Lilacs, MedLine e Google Acadêmico, assim como publicações de Mestrado ou Doutorado, em português, espanhol e inglês. Os descritores usados foram: ozônio, ozonioterapia, cicatrização, feridas crônicas, úlcera venosa, ozone therapy, healing, venous ulcer. Os critérios de exclusão foram: estudos que não correspondessem exatamente aos critérios citados e trabalhos cujas informações não complementassem os já selecionados.

3. Resultados

Em um total de 42 estudos selecionados para esta revisão, seis são documentos do Ministério da Saúde ou de Conselhos Federais ou Sociedades e Associações. O quadro 1 mostra a quantidade de referências selecionadas de acordo com o período da busca, com destaque para o aumento nos últimos anos, o que mostra maior interesse sobre o tema e a necessidade de mais esclarecimentos.



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

Quadro 1: Quantidade de referências selecionadas para esta revisão por período (total=42)

2000 a 2010	2011 a 2016	2017 a 2019
12	13	17

3.1. Ozonioterapia: um potente recurso terapêutico.

A história do ozônio (O_3) está atrelada ao químico alemão Cristian Friedrich Schönbein (1799-1868). Com essa descoberta, Dr. Werner Von Siemens (1816 a 1892) criou um aparelho para produção de ozônio através de descargas elétricas sobre os átomos de oxigênio, conhecido como gerador de alta frequência, em 1857. Em 1914 o O_3 é usado para fins terapêuticos na primeira guerra mundial (1914 a 1918), em soldados com gangrena, abscessos e fraturas, de forma bem sucedida. Em 1975 se iniciou o uso terapêutico no Brasil [Oliveira 2011; Ferreira et al. 2013].

A ozonioterapia tem indicações em diversas patologias humanas (oncológicas, gerontológicas, dermatológicas, odontológicas) e veterinárias, isoladamente ou como coadjuvante, tendo destaque para as doenças infecciosas agudas e crônicas, tratamentos estéticos, queimaduras de primeiro e segundo grau, psoríase, herpes-zoster e no tratamento de feridas de difícil cicatrização, como o pé diabético [Ferreira et al. 2013; Morette 2011].

O O_3 é um gás triatômico mais instável o O_2 . Uma molécula de oxigênio (O_2) sofre uma quebra sob a ação de raios UV ou pela descarga elétrica e promove a dissociação dos átomos de oxigênio. Em seguida cada átomo reativo se conjuga a outra molécula de O_2 , dando origem ao ozônio (O_3) [Morette 2011].

Em países como Alemanha, Portugal, Espanha, França, Cuba, Grécia, Itália, China, Japão, Egito, Turquia, Rússia, Estados Unidos da América, a ozonioterapia já é regulamentada para muitas finalidades. No Brasil, apesar do uso ter iniciado há 44 anos, ainda não é uma realidade amplamente aprovada pelos conselhos de saúde. O Conselho Federal de Odontologia reconheceu a ozonioterapia (resolução CFO 166/2015), o Conselho Federal de Enfermagem

aprovou o relatório da Comissão de Ozonioterapia (março/2019). O Conselho Federal de Medicina Veterinária e o de Medicina (CFM) ainda não reconheceram, com a justificativa de que os resultados existentes são frágeis, classificando a tecnologia como experimental. Em 2018, o Ministério da Saúde incluiu a ozonioterapia nas Práticas Integrativas e Complementares do SUS para as áreas de odontologia, neurologia e oncologia, sob recomendação médica e assinatura de termo de consentimento pelo paciente.

A obtenção do óleo ou da água ozonizada se dá através do borbulhamento do ozônio no líquido. O óleo pode ser de girassol, oliva, coco, gergelim ou outras fontes de ácidos graxos insaturados, como os ácidos oleico, eicosapentanoico ou o docosahexaenoico [Silva e Silveira 2017]. O óleo é ozonizado sob pressão e deve ser armazenado em recipiente de vidro para evitar a sua degradação e contaminação, assim permanecendo por até dois anos. Os ácidos graxos insaturados ozonizados se transformam em moléculas de 1,2,4-trioxolano, com propriedade de acelerar a cicatrização de feridas. O óleo também serve como barreira de proteção [Xiaoqi, W 2018].

As formas de administração podem ser óleo, pela via tópica; a via de insuflação retal é indicada para doença de Crohn, colite, síndrome do intestino irritável, imunostimulação, adjuvantes contra o câncer, hepatites A, B e C; auto-hemoterapia, onde parte do plasma do paciente recebe entre 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$ da mistura O_3/O_2 (*ex vivo*) e é reinfundido pela via intravenosa para tratamento de doenças arteriais, infecções, artrite reumática, imunostimulação e em oncologia; a via intrarticular, na situações de osteoartrose; a via intralesional, que é indicada para feridas externas [Anzolin et al, 2018; Penildo et al. 2010]. Outras vias possíveis são a administração intramuscular direta, intradiscal paravertebral, insuflação em mucosas nasal, tubal, vaginal, oral, vesical, pleural e peritoneal [Smith et al. 2017]

Em meio aquoso, o ozônio tem um tempo de meia vida de aproximadamente 55 minutos [Oliveira 2007]. Quando preparado a 20°C , sua meia vida aumenta para 10 horas. Assim, se recomenda que seja preparado na hora do uso. Temperatura, pH do meio, volume e fluxo utilizado interferem na velocidade da degradação do



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

ozônio. O ozônio é um importante agente oxidante. Ele reage bem com compostos insaturados (anéis aromáticos, por exemplo), quebram ligações C-C com velocidades diferentes a depender da composição química da molécula alvo: na presença do cloro é mais lento do que na presença de hidroxila. Em meio aquoso, o principal agente iniciador da degradação é o ânion hidroxila (HO^\cdot). Assim, a união do O_3 com o HO^\cdot gera ânion radical superóxido (O_2^\cdot) e do radical hidroperoxila (HO_2^\cdot) e alguns outros compostos intermediários, em um processo complexo, que culmina com a formação de radical hidroxila (OH^\cdot). Compostos orgânicos também podem promover a reação e gerar compostos radicais orgânicos ROO que vão participar das demais etapas do processo bioquímico. Ao final, três moléculas de ozônio geram dois radicais hidroxilas e quatro moléculas de O_2 [Di Mauro et al. 2019]. O ozônio tem afinidade aos grupamentos sulfidril, como no glutathione. Reage também com aminoácidos (metionina, triptofano, cisteína), ácidos nucleicos, ácidos graxos poli-insaturados e fosfolípidos e lipoproteínas da parede bacteriana com a formação das espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), hidroperóxido e produtos de peroxidação lipídica, como radical lipoperoxil, malonildialdeído, isoprostanos e 4-hidroxinonenal 4-HNE) [Penido et al. 2010; Smith et al. 2017; Di Mauro et al. 2019].

Os derivados do ozônio desencadeiam um quadro de stress oxidativo, o qual estimula a ativação de fatores de transcrição, como o Fator 2 relacionado ao fator eritróide (Nrf2). Em seguida há o aumento da concentração de elementos antioxidantes, como as enzimas superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione S-transferase (GST), catalase, hemeoxigenase-1, proteínas de choque térmico 32 e 70 (HSP) e enzimas da fase II do metabolismo de drogas. Tais compostos funcionam como rastreadores de radicais livres em nosso organismo, os quais são importantes na fisiopatologia de muitas condições clínicas [Travagli et al. 2010; Smith et al. 2017].

Estudos apontam as HSP como importantes agentes citoprotetores em inflamações, doenças degenerativas, câncer e envelhecimento e o ozônio como modulador da atividade da enzima prostaglandina endoperoxidase sintase. Ainda, vem sendo mostrada a redução da

quantidade do radical malonildialdeído, um marcador de lesão de membrana celular.

O ozônio aumenta a respiração mitocondrial, a expressão de fosfofrutoquinase e 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), desvio à direita do efeito Bohr e maior dissociação do oxigênio aos tecidos, em especial nas áreas isquêmicas. Há também aumento da produção de prostaciclina e da expressão de óxido nítrico sintetase, com aumento de óxido nítrico, ambos agentes vasodilatadores. Em medula óssea, com aplicações repetidas, também se observa estímulo à eritrogênese.

Estudos com camundongos sobre isquemia/reperfusão mostram que há benefícios no tratamento de complicações cerebrais, hepáticas, renais, pós-transplante e pancreáticas. Nos estudos *in vivo* pós-transplante renal, observou-se que O_3 inibiu a produção de endotelina-1, um agente vasoconstritor [Smith et al, 2017].

A ozonioterapia vem mostrando capacidade de estimular a produção de compostos vasoativos e fatores de crescimento. Clavo et al. [2004], publicaram estudo sobre a ozonioterapia em situação de isquemia muscular, em que 22 pacientes e 3 voluntários sadios foram submetidos a infusões intravenosas e avaliados de forma prospectiva. Foi observado que o fluxo sanguíneo melhorou nos pacientes de maior idade e nos que tinham pior oxigenação muscular antes do tratamento. Em 2011, os autores estudaram os efeitos da ozonioterapia em situações de isquemia e hipometabolismo cerebral.

São atribuídos à ozonioterapia diversos efeitos biológicos, como maior oferta de oxigênio aos tecidos, redução da adesão plaquetária, estímulo do sistema de crescimento do tecido granular, melhora da passagem dos eritrócitos pelos vasos capilares, além de ter efeito como analgésico e anti-inflamatório [Silva et al. 2008].

Suas ações antiparasitárias envolvem a oxidação dos lipídeos poli-insaturados, lipoproteínas e fosfolípidos da parede celular e da membrana de bactérias aeróbias anaeróbias, gram positivas e gram negativas, fungos e protozoários, com perda da



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

proteção e maior penetração para a oxidação de glicoproteínas, glicolipídeos e bloqueio de enzimas funcionais com consequências letais para o microrganismo. Ainda, oxidação das glicoproteínas e lipoproteínas do envelope viral e redução da ligação com a célula alvo. Estudos apontam que há uma alteração da proteína de 24 KDa do nucleocapsídeo viral (p24) do HIV, que tem função de envolver as fitas de RNA e as enzimas integrase e protease [Oliveira 2007; Silva et al. 2008; Smith et al. 2017; Xiaoqi 2018]. Em estudo conduzido por Gulmen et al. [2013], camundongos foram infectados com cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA) e tratados com vancomicina (40 mg/Kg/d) associada ou não com ozonioterapia (70 µg/mL; 1 mg/Kg/d), por 10 dias. Os resultados mostraram uma importante redução da inflamação e da infecção quando há a associação.

Em uma Brief Communication, Oliver et al. [2019], estudaram métodos para a eliminação de biofilme de *Pseudomonas aeruginosa* em lentes de contato. Água destilada saturada com ozônio foi comparada com solução de clorexidina, ultrassom e duas soluções comerciais desinfetantes. Todos os meios foram eficazes em reduzir a carga bacteriana ao nível da desinfecção das lentes, mas apenas clorexidina e ozônio impediram o crescimento bacteriano subsequente. Na Croácia, Halbauer et al. [2013], analisaram o perfil bacteriano em 20 pacientes submetidos a instrumentação de esvaziamento do canal radicular antes e após a aplicação de gás ozônio por 40 segundos. Das 22 espécies de bactérias aeróbias e 14 anaeróbias identificadas, houve redução de 82% da quantidade total de bactérias, das quais a redução foi de 93% das anaeróbias e 67% das aeróbias. Dentre os gêneros identificados estavam: *Streptococcus*, *Neisseria*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, e outras aeróbias menos frequentes; *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Veilonella*, e outras anaeróbias.

Rajabi et al. [2015], em estudo comparativo *in vitro*, observaram que promastigotas de culturas de *Leishmania major* crescidas com óleo de oliva ozonizado tiveram menor taxa de sobrevivência do que quando cultivadas com glucantime. A concentração capaz de inibir o crescimento em 50% (IC50%) com o óleo foi de 0,002 mg/mL contra 165 mg/mL de glucantime.

Aghaei et al. [2019], estudaram 30 pacientes comprovadamente portadores de leishmaniose cutânea com até 3 lesões de 1 a 5 cm². 15 pacientes receberam apenas injeção intramuscular do antimonial pentavalente padrão (20 mg Sb⁵⁺/ Kg/dia, 20 dias), sendo o grupo casos-controle. Os outros 15 pacientes (casos-teste) receberam o mesmo esquema de antimonial associado com o óleo de oliva saturado com ozônio (0,5 mL/mm², 2 vezes/dia, 8 semanas). Após 8 semanas de acompanhamento semanal, viu-se que o tempo total de reepitelização do grupo teste foi significativamente menor do que o controle, com melhor aspecto da cicatrização e sem queixas relacionadas ao ozônio. Quanto aos efeitos imunológicos, foram descritos: aumento da produção de IL-2, TNF-α, IFN-γ, ativação da via do NFκ-B e fator de crescimento e transformação-β (TGF-β) pela via da tirosina quinase, aumento da produção de citocinas, estímulo do remodelamento tissular. Há inibição da produção de prostaglandina, estímulo da bradicinina e aumento da ação de monócitos, macrófagos e granulócitos [Smith, 2017].

3.2. Ozonioterapia para o tratamento de úlceras de membros associadas a diabetes ou úlceras venosas.

A seguir, alguns resumos de artigos sobre a temática:

Schwartz et al. 2019: Relato de caso de uma mulher, 48 anos, DM2 descompensada, semi-inconsciente, com necrose, lesão séptica do 4º dedo e da parte dorsal do pé direito, exposição de osso, tendão e músculo. Fez uso de ozônio em distintas formas: infusão venosa de solução salina ozonizada (2x dia), bolsa com catéter de ozônio diretamente no osso (2x dia), insuflação retal e óleo ozonizado diariamente, antibioticoterapia e controle glicêmico. Após 6 meses, a paciente recebeu alta, sem amputação e lesão totalmente cicatrizada.

Zhou et al. 2016: Estudo clínico em que 92 pacientes foram divididos em: Grupo OL (banho de ozônio prévio à laserterapia) e grupo L (laserterapia apenas) por mínimo de 12 meses. Ao final, a oclusão das lesões não foi diferente, mas a velocidade da cicatrização foi superior no grupo OL, assim como o



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

nível de satisfação dos pacientes. Os autores reforçaram que a técnica é segura e exequível.

Borrelli et al. 2015: Relatos de 40 casos (27 homens e 13 mulheres), com idade média de 70 anos, submetidos a autohemato-ozonioterapia (O_3 -AHT). Todos classificados como refratários a cirurgias e ao tratamento ortodoxo, tempo médio das lesões de 20 meses (3 a 200), área média de 19 cm^2 (0,5 a 200). Após 20 sessões em média (10 a 200), 32 tiveram uma recuperação completa com incalculável melhora da autoestima e qualidade de vida. As figuras 1 e 2 ilustram o antes e o depois do paciente 29 (assim identificado no trabalho original).

Figura 2: Úlcera de perna de um paciente com 78 anos, área de 26 cm^2 e duração de 45 meses após 40 sessões (2x por semana).



FONTE: Borrelli et al. 2015.

Solovăstru et al. 2015: Pacientes randomicamente divididos entre grupo 1, uso de spray de óleo ozonizado associado com α -bisabolol e grupo 2, controle, uso de creme contendo vitaminas A e E, talco e óxido de zinco. Ambos fizeram uso diariamente por 30 dias. O grupo 1 teve respostas melhores, tanto em tempo de cicatrização, quanto em qualidade

Figura 1: Úlcera de perna de um paciente com 78 anos, área de 26 cm^2 e duração de 45 meses (antes)



FONTE: Borrelli et al. 2015.

histológica.

Zhang et al. 2014: 50 pacientes com DM2 foram randomizados em dois grupos: Grupo A: tratamento tradicional associado com aplicação de ozônio (20-50 mL, 30 min/dia, 20 dias) e grupo B: apenas tratamento tradicional. A cicatrização foi medida e das biopsias foram dosados: Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), Fator de Transformação e Crescimento (TGF- β) e Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta (PDGF). Todos os parâmetros avaliados foram significativamente superiores no grupo tratado com ozônio.

3.3. Riscos e contraindicações

De forma geral a ozonioterapia é um recurso terapêutico de baixo risco toxicológico. Há raros relatos de hematoma, dor ou “queimação” no local da injeção, até crise vagal, perfeitamente evitados com a melhora da execução da técnica [Latini et al. 2019]. Quando em elevadas concentrações, podem gerar, náusea, vômito, irritação nas vias aéreas superiores, cefaleia, fadiga e letargia. O risco de embolia pulmonar deve sempre ser lembrado quando se faz a hemo-ozonização. Marchetti et al. [2000], relataram um óbito por embolia durante sessão de auto-hemotransfusão para tratamento de psoríase. Gatos expostos a inalação de 1 ppm do gás apresentaram redução da fase REM do sono e prolongamento da fase do sono de ondas lentas. Foi observado que, na inalação de elevadas concentrações, há a formação dos produtos da ozonização lipídica (LOPs), H_2O_2 e compostos aldeídicos. Os LOPs têm capacidade de ativar a transdução de sinais para a síntese de fosfolipase C e fosfolipase A_2 , formação de ácido araquidônico com a produção de prostaglandina, um agente inflamatório, e de tromboxano A_2 , agente vasoconstritor e agregante plaquetário [Masaru et al. 2011], além de agentes quimioatraentes de monócitos e granulócitos [Di Mauro et al. 2018].

O uso de ozonizadores que controlam precisamente a concentração de ozônio, o controle da velocidade da infusão e o treinamento adequado do profissional são recursos que aumentam a segurança ao paciente [Marques 2015; Morette 2011].



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

Xiaoqi [2018] relata que dada a segurança, é possível que seja empregado em crianças, idosos, em especial nos casos de doenças dermatológicas refratárias, ou quando não toleram os efeitos adversos dos medicamentos existentes. Em Arenas et al. [2018], crianças com paralisia cerebral por motivos isquêmicos, com idades variando de um mês a 8 anos, foram submetidas a sessões de insuflação retal e foi observado que mais de 50% delas apresentaram ganhos quanto ao tônus muscular e capacidade motora.

Quanto à capacidade embriotóxica e teratogênica, no trabalho publicado por Cepero et al. [2018], foram estudadas 49 fêmeas Wistar grávidas e que receberam ozônio por insuflação retal. Tanto os parâmetros maternos quanto os fetais foram avaliados e não se observou característica de toxicidade. A mesma autora ressalta a ampla e aclamada utilização da ozonioterapia em mulheres, tanto no consultório ginecológico, quanto obstétrico, em Cuba. Ainda, relata estudos dedicados ao tratamento de infertilidade e acompanhamento de gestantes com ameaça de aborto. Em todas as situações, há vantagens nos grupos que receberam ozônio, tanto com relação à duração da gestação e parto fisiológico, peso e tamanho dos bebês, quanto à quantidade das mulheres que conseguiram engravidar e o tempo entre o procedimento e a concepção. Ainda assim, há a necessidade de mais estudos para definir a sua categoria de risco teratogênico.

A ozonioterapia é contraindicada em gestantes, pessoas portadoras de anemia hemolítica por deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD), hipertireoidismo e em doença cardiovascular, sendo necessários exames prévios específicos para a correta tomada de decisão [Penido et al. 2010; Silva e Silveira 2017].

São muitos os esforços para que essa tecnologia altamente promissora seja empregada de forma plena, com vantagens importantes aos diversos tipos de pacientes e situações clínicas, com atenção especial à redução dos custos, do tempo para a recuperação e a simplicidade da sua realização, associada aos poucos efeitos adversos relatados, os quais podem ser perfeitamente evitados através da correta execução da

técnica, o que exige treinamento específico e atualização constante do profissional.

3.4. Análise dos custos da Ozonioterapia

Em 2017, a população brasileira era de aproximadamente 208 milhões, com expectativa de vida de 72 anos e gastos com a saúde correspondentes a 9% do PIB anual. Dessa população, 77% faziam uso do serviço público de saúde (SUS) *versus* 23% que usavam o serviço suplementar. Em 2030 a expectativa de vida será de 80 anos, com previsão de gasto com a saúde em torno de 30% do PIB. São esperadas mais doenças crônicas, incluindo as úlceras de membros inferiores, o que poderá onerar ainda mais os cofres públicos e o orçamento das famílias.

No trabalho de Ramalho [2017], intitulado “Análise Econômico-Financeira do Uso da Ozonioterapia como Parte do Tratamento de Patologias”, ela defende que a ozonioterapia reduz gastos com consultas, cirurgias, amputações de membros, curativos e medicamentos. A autora relata que, em 2017, a cada hora, o Brasil realizava 11 amputações de pacientes diabéticos (pé diabético). Em 2010, 6% da população adulta do Brasil tinha *Diabetes Mellitus* (7,6 milhões), das quais, aproximadamente 15% necessitaram realizar a mutilação. Esse estudo mostra que o tempo médio de hospitalização desses pacientes sem ozonioterapia foi de 27,7 dias, com custo total médio do SUS de R\$4.025.582.706. Com a utilização da ozonioterapia, os valores caíram para R\$3.110.611.843,20, em média e o tempo médio de hospitalização foi de 21,52 dias, como apresentado na tabela 1. Esses dados alarmantes e trágicos poderão ser bem menores quando a ozonioterapia for aprovada para essa finalidade, assim como em úlceras venosas. Até o presente, não localizamos nenhum outro estudo que aponte de forma clara e objetiva os impactos financeiros relacionados com a adoção dessa tecnologia.



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

Tabela 1: Valores médios de tempo de internação (em dias) e gastos do SUS (em Reais), em 2010.

	Sem aplicação de ozônio (2010)	Com sessões de ozônio (2010)	Diferença
Tempo médio de hospitalização em dias (variação)	27,7 (14 a 41,7)	21,52 (7,67 a 35,37)	6,18 (22,31%)
Custo total médio do SUS em reais (variação)	4.025.582.706,00 (6.027.533.172,00 a 2.023.632.240,00)	3.110.611.843,20 (5.112.562.309,20 a 1.108.661.377,20)	914.970.862,80 (22,73%)

Fonte: Ramalho. 2017.

4. Conclusão

Este trabalho reuniu informações acerca da extensa aplicabilidade da terapia com ozônio, suas vantagens, desvantagens e limitações do uso. Em todos os trabalhos incluídos neste artigo, de todos os países, experimentais ou clínicos, houve uma pujante melhora de praticamente todos os aspectos investigados.

Mesmo quando usado de forma coadjuvante, a ozonioterapia ajudou a reduzir o tempo de resolução do quadro clínico nas diversas situações, em especial, as úlceras venosas, com a aceleração da cicatrização, e a elevada aceitação dos pacientes, que rapidamente percebem os benefícios e colaboram com o tratamento. Em todos os artigos aqui incluídos para todas as situações investigadas, os relatos apontam o quanto

essa tecnologia é promissora. Seu uso aplicado às úlceras venosas ainda não foi aprovado, mas os estudos realizados conduzem para esse desfecho.

Ainda há muito trabalho a ser realizado, mais estudos clínicos abertos ou cegos, relatos de casos, estudos sobre os impactos financeiros, para realmente haver um convencimento técnico, científico e político, desfazer a ideia da fragilidade até a sua aprovação e implementação em âmbito nacional, com vistas à melhoria da qualidade do tratamento do problema e do paciente de forma global.

Em escala de bilhões de reais, há uma indubitável economia para os cofres públicos e as empresas de

saúde suplementar em permitir oficialmente que a ozonioterapia possa ser mais aplicada, para reduzir/erradicar tanto as lesões crônicas por diabetes, quanto as úlceras venosas de membros inferiores.

Agradecimentos

Agradecemos imensamente a Deus pelas oportunidades e as pessoas que incentivaram e que contribuíram para a realização deste trabalho.

Referências

- ABBADE, Luciana Patrícia Fernandes; LASTÓRIA, Sidnei, 2006. Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, São Paulo 81(6).
- AGHAEI, Maryam ; AGHAEI, Shahrzad; SOKHANVARI, Fatemeh; ANSARI, Nazli; HOSSEINI, Sayed Mohsen; MOHAGHEGH, Mohammad-Ali; HEJAZI, Seyed Hossein, 2019. The therapeutic effect of ozonated olive oil plus glucantime on human cutaneous leishmaniasis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 25-30.
- AGUIAR, de ET; PINTO, LJ; FIGUEIREDO, MA; SAVINO, Neto S., 2005. Diretrizes sobre Diagnóstico, Prevenção e Tratamento da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV) - Úlcera de Insuficiência Venosa Crônica. *Revista Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular*, 4(3), 195-200.
- AGUIAR, Aline Cristiane de Sousa et al. Azevedo; SADIGURSKY, Dora; MARTINS, Lucas Amaral; MENEZES, Tânia Maria de Oliva; SANTOS, Alana Libânia de Souza; REIS, Luana Araújo dos, 2016. Repercussões sociais vivenciadas pela pessoa idosa com úlcera venosa. *Revista Gaúcha de Enfermagem RGE, Brasil*, 37(3), 1-6.
- ANZOLIN, Ana Paula; BERTO, Charise Dallazem 2018. Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

- da osteoartrite: uma revisão sistemática. *Br J Pain*. São Paulo, 1(2), 171-5.
- ARENAS, Benjamin; CALUNGA, Jose Luis; CEPERO, Silvia Menendez; VERA, Carmen; INFANTE, Mariela; Manuel Herrera, FRANCO, Olga; A GORZELEWSKI Licia Angela, 2018. Clinical behavior of children with infantile cerebral palsy after ozone therapy. *Journal of Ozone therapy* 2(3).
- BOCCI, [Velio](#); BORRELLI, [Emma](#); TRAVAGLI, [Valter](#); ZANARDI, Iacopo 2009. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal Research Reviews*.
- BORRELLI, Emma; MONTE, Amato De; BOCCI, Velio, 2015. Oxygen ozone therapy in the integrated treatment of chronic ulcer: a case series report. *International Journal of Recentes Scientific Research*, 4132-4136 .
- BRASIL, ABOZ – Associação Brasileira de Ozonioterapia 2017, *O mundo está prescrevendo a Ozonioterapia. E o Brasil*.
- BRASIL, COFEN – Conselho Federal de Enfermagem 2018, *portaria1432 de 2018, Grupo de trabalho para estudar a regulamentação da atuação do enfermeiro em Ozonioterapia*.
- BRASIL, COFEN – Conselho Federal de Enfermagem 2019, *Relatório Final do grupo de trabalho para estudar a regulamentação da atuação do enfermeiro em Ozonioterapia*.
- BRASIL, CFM – Conselho Federal de Medicina 2018, Resolução 2.181/2018, *Resolução CFM que define ozonioterapia como prática experimental no País é publicada no Diário Oficial*.
- BRASIL, Ministério da Saúde, 2018, *Ministério da Saúde inclui 10 novas práticas integrativas no SUS*.
- CEPERO, Silvia Menendez, 2018. Ozone Therapy: Teratogenic study of ozone. Possible indications in obstetrics and gynecology [abstract]. *Journal of Ozone therapy* 2(2).
- CLAVO, Bernardino; PÉREZ, Juan L.; LÓPEZ, Laura; SUÁREZ, Gerado; LLORET, Marta; RODRIGUEZ, Victor; MACÍAS, Maiter Santana; MORERA, Jesus; FIUZA Dolores; ROBAINA Francisco; GUNDEROTH, Martina 2004. Effect of Ozone therapy on Muscle Oxygenation. *The journal of alternative and complementary medicine* 9(2).
- CLAVO B.; SUAREZ G.; AGUILAR Y.; GUTIERREZ D.; PONCE P.; CUBERO A.; ROBAINA F.; CARRERAS J. L., 2011. Brain Ischemia and Hypometabolism Treated by Ozone Therapy. *Forsch Komplementmed*, 18 283-287.
- DI MAURO, Rosaria; CANTARELLA, Giuseppina; BERNARDINI, Renato; DI ROSA, Michelino; BARBAGALLO, Ignazio; DISTEFANO, Alfio; LONGHITANO, Lucia; VICARIO, Nunzio; NICOLSI, Daniela; LAZZARINO, Giacomo; TIBULLO, Daniele; GULINO, Maria Eugenia; SPAMPINATO, Mariarita; AVOLA, Roberto; LI VOLTI, Giovanni, 2019. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3).
- FERREIRA, Sabrina; MARIANO, Ronaldo Célio; GARCIA JÚNIOR, Idelmo Rangel; PELLIZER, Eduardo Piza, 2013. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. *Revista Odontológica*, Araçatuba, 34(1).
- GUIMARÃES, JÁ. Barbosa; NOGUEIRA, LM. Campos, 2010. Directrices para el tratamiento de úlcera venosa diretrizes para o tratamento da úlcera venosa. *Revista Eletrônica Cuatrimestral de Enfermari – Enfermaria Global*, Espanha, 1696 (20), 1-13.
- GULMEN, [Senol](#); KURTOGLU, [Tunay](#); METEOGLU, [Ibrahim](#); KAYA, [Selcuk](#); OKUTAN, [Huseyin](#), 2013. Ozone therapy as an adjunct to vancomycin enhances bacterial elimination in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis. *Elsevier Inc. Published*, 185(1), 64-69.
- HALBAUER, Kristina; PRSKALO, Katica; JANKOVI, Bernard; TARLE, Zrinka; PANDURI, Vlatko; KALENI Smilja, 2013. Efficacy of Ozone on Microorganisms in the Tooth Root Canal.



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

- LATINI, Eleonora; CURCI, Enrico Roberto; MASSIMIANI, Andrea; NUSCA, Sveva Maria; TRISCHITTA, Flavia Santoboni, Donatella; VETRANO, Mario; VULPIANI, Maria Chiara, 2019. Ultrasonography for oxygen-ozone therapy in musculoskeletal diseases. *Medical Gas Research*.
- MARCHETTI, Daniela M.D.; LA MONACA, Giuseppe, 2000 An Unexpected Death During Oxygen-Ozone Therapy. *The america journal of forensic medicine and pathology*, 21(2), 144-147.
- OLIVER, Josidel Conceição; BREDARIOLI, Paula Anátalia Pereira; LEANDRO, Fabrício Damasceno; FERREIRA, Carla Beneditini Ribeiro Jorge; VEIGA, Sandra Maria Oliveira Morais; DIAS, Amanda Lateralcia Tranches, 2019, Ozone against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in contact lenses storage cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical São Paulo*, 61(23).
- OLIVEIRA, Juliana Trench Ciampone, 2007 *Revisão sistêmica de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas* 2007. 256 f. Dissertação para obtenção do título de Mestre em Enfermagem. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. São Paulo.
- OLIVEIRA, Luciane Marta Neiva de, 2011. Utilização do ozônio através do aparelho de alta frequência no tratamento da úlcera por pressão. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, Teresina, 9(30).
- PENIDO, Bruno Rocha; LIMA, Camila de Aguiar; FERREIRA, Luiz Fernando Lucas, 2010. Aplicações da Ozonioterapia na clínica veterinária. *PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia*, Londrina, 4(40).
- RAJABI, Omid; SAZGARNIA, Ameneh; ABBASI, Fatemeh; LAYEGH, Poursan, 2015. The activity of ozonated olive oil against *Leishmania major* promastigotes. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18, 915-919.
- RAMALHO, Cecília, 2017. Análise econômico-financeira do uso da Ozonioterapia como parte do tratamento de patologias. *Revista Brasileira de anestesiologia*,
- REIS, Elcivane Aparecida dos, 2013. *Abordagem fisioterapêutica na insuficiência venosa crônica – revisão*. 15f. Artigo (Especialização) - Fisioterapia Cardiopulmonar e Terapia Intensiva do Centro de Estudos Avançados e Formação Integrada- Universidade Católica de Goiás, Goiânia.
- SAGAI, Masaru; BOCCI Velio, 2011. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress. *Medical Gas Research* 1(29).
- SANT'ANA, Sílvia Maria Soares Carvalho, 2011. *Úlceras venosas: caracterização e tratamento em usuários atendidos nas salas de curativos da rede municipal de saúde de Goiânia – GO*. 165 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Enfermagem -Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
- SCHWARTZ, Adriana, BARDALES, Hilda G. Rivera; TALBOTT Blanche, 2019. Ozone therapy in the treatment of the neuroinfectious diabetic foot. Case report. *Ozone Therapy Global Journal*, 9(1), 135-143.
- SILVA; Sofia Aparecida da; SILVA, Ana Lucia Costa; CORRÊA; Ana de Lourdes, 2008. O conhecimento de profissionais da enfermagem sobre Ozonioterapia tópica em feridas. *XII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VIII Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba*, São José dos Campos - São Paulo.
- SILVA, Francisca Alexandra Araújo da; FREITAS, Consulelo Helena Aires de; JORGE, Maria Saete Bessa; MOREIRA, Thereza Maria Magalhães; ALCÂNTARA, Maria Cláudia Moreira de, 2009. Enfermagem em estomatoterapia: cuidados clínicos ao portador de úlcera venosa. *Revista Brasileira de Enfermagem – REBEn*, Brasília, 62(6), 889-893.
- SILVA, Nathercya Fernanda Felix Da; SILVEIRA, Silvaneide Bezerra AS, 2017. Ozonioterapia no tratamento de feridas crônicas. *17º congresso Nacional de Iniciação Científica*.
- SMITH, Noel L.; WILSON, Anthony L.; GANDHI, Jason; VATSIA, Sohrab; KHAN, Sardar Ali, 2017. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical Gas Research | Published by Wolters Kluwer – Medknow*.



STAES19'

Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde

SOLOVĂSTRU, Laura Gheucă; STÎNCANU, Alina; DE ASCENTII, Alessia; CAPPARÉ, Guido; MATTANA, PAOLO; VĂȚĂ, Dan, 2015. Randomized, Controlled Study of Innovative Spray Formulation Containing Ozonated Oil and α -Bisabolol in the Topical Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers. *Advance in Skin e Wound Care*, 28.

VICENTIM, Alessandra Lima; GATTI, Márcia Aparecida Nuevo; WECKWERTH, Paulo Henrique; CARVALHO, Rita de Cássia Oliveira. 2009. Etiologia da microbiota presente em úlceras venosas de usuários de bota de unna. *Revista SalusVita*, Bauru, 28(1), 65-72.

XIAOQI, Wang, 2018. Emerging roles of ozone in skin diseases. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 43(2).

ZHANG, Jing; GUAN, Meiping; XIE, Cuihua; LUO, Xiangrong; ZHANG, Qian; XUE Yaoming 2014. Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014.

ZHOU, Yi-Ting; ZHAU, Xu-Dong; JIANG, Jian Wei, 2016. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Investigative Surgery*, 29.