

A OZONIOTERAPIA COMO TÉCNICA TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR PARA AUXÍLIO NO TRATAMENTO AO VÍRUS SARS-CoV-2

OZONETHERAPY AS A COMPLEMENTARY THERAPEUTIC TECHNIQUE TO AID IN THE TREATMENT OF THE SARS-CoV-2 VIRUS

Priscila Steffany Melo Pedroso¹; Daniele de Souza Campos²; Kimberlly Saraiva Gomes Barros³; Fernando Yano Abrão⁴

RESUMO

A ozonioterapia é uma técnica que utiliza ozônio médico, produzido por um gerador de ozônio regulamentado para tratamento de várias doenças, principalmente, as infecciosas, devido à sua função bactericida, fungicida, anti-inflamatória. Essa técnica é muito antiga – com mais de 150 anos de existência – e vem sendo bastante estudada atualmente. Com o objetivo de utilizar a terapia de ozônio como tratamento adjuvante contra a Covid-19 e de mostrar quais vias de administração são mais utilizadas para esse tipo de terapia, este trabalho reuniu 10 artigos publicados em revistas internacionais para mostrar os resultados terapêuticos obtidos como tratamento complementar contra a Covid-19. Após a análise desses artigos, podemos perceber claramente o aumento significativo dos indicadores inflamatórios, indicando melhora dos pacientes, diminuição dos sintomas, melhora da circulação sanguínea e aumento da oxigenação. Reações adversas significativas não foram relatadas, apenas algumas reações leves e reversíveis com o uso de medicamentos. Conclui-se que a terapia de ozônio, independente da forma de administração, seja ela auto-hemoterapia, solução salina ou insuflação retal, ajuda a melhorar o quadro de pacientes com Covid-19 moderados e graves, se usada como tratamento concomitante ao uso da terapia medicamentosa padrão aplicada nas unidades de saúde, diminuindo os riscos de intubação, a quantidade de pacientes nas UTIs e o índice de morte.

Palavras-chave: Ozonioterapia. Covid-19. Administração. Tratamento. Adjuvante.

ABSTRACT

Ozone therapy uses medicinal ozone to treat infectious and inflammatory disorders. The technique is ancient, but is in focus. The purpose of this study is to evaluate ozone therapy in the treatment of Covid-19 and point out its routes of administration. Using a systematic review, 10 articles were obtained. The indicators showed reduction of inflammatory symptoms, improved blood circulation and oxygenation. No significant adverse reactions were reported. Ozone therapy improves patients with drug-associated Covid-19, reducing the risk of intubation and decreasing the mortality rate. The main routes of administration used are autohemotherapy, saline solution, and rectal insufflation.

Keywords: Ozone therapy. Covid-19. Management. Treatment. Adjuvant.

¹ Priscila Steffany Melo Pedroso – Discente do curso de Farmácia – E-mail: priscila_steffanymelo@hotmail.com

² Daniele de Souza Campos - Discente do curso de Farmácia – E-mail: danieledesouzacampos@gmail.com

³ Kimberlly Saraiva Gomes Barros - Discente do curso de Farmácia – E-mail: kimberlly.barros@gmail.com

⁴ Fernando Yano Abrão – Professor Mestre do curso de Farmácia – E-mail: fernando.abrao@facunicamps.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A ozonioterapia ou terapia de ozônio é um meio de tratamento não farmacológico muito antigo, com mais de 150 anos de história. É conhecida por sua eficácia, principalmente, em doenças infecciosas, tendo como demonstração vários estudos realizados em Cuba, Itália, Alemanha, Rússia e Espanha. Existem comprovações fundamentadas na medicina destes mesmos países, as quais garantem que ela têm propriedade modulatória da dor e inflamação, além de ser reconhecida sua atividade bactericida, fungicida e antiparasitária (ÇOLAK *et al.*, 2021; FERNÁNDEZ-CUADROS *et al.*, 2021; SHAH *et al.*, 2020).

Essa terapia consiste na mistura de 97% de gás oxigênio (O₂) e 3% de gás ozônio (O₃), constituída a partir de um gerador de ozônio devidamente regulamentado por órgãos competentes. A molécula de ozônio é formada por três átomos de oxigênio, os quais compartilham do mesmo elétron, portanto, a molécula possui uma instabilidade e sua capacidade de estímulos biológicos atribui-se a isso. A instabilidade dessa molécula ocorre devido às suas condições mesoméricas. Alguns cientistas acreditam que a volatilidade desses estados são a causa da capacidade que esta molécula tem de provocar respostas biológicas positivas. A solubilidade da molécula de ozônio chega a ser dez vezes maior que a molécula de oxigênio, possuindo a solubilidade de 0,57g/L em temperatura de 20°C. Essa solubilidade confere ao ozônio a capacidade de reação instantânea com qualquer composto solúvel e biomoléculas que estejam presentes nos fluidos biológicos (HERNÁNDEZ *et al.*, 2020; SMITH *et al.*, 2017).

Existem várias formas de administração da ozonioterapia, e algumas delas são citadas em estudos: a auto-hemoterapia ozonizada, a injeção via intramuscular e intradiscal, para vertebrais, insuflação retal e vaginal e solução salina ozonizada intravenosa. A terapia deve ser conduzida por profissionais da saúde especializados e treinados para sua realização (SHAH *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2021b).

Considerada uma terapia segura, a ozonioterapia tem um índice de efeitos colaterais baixíssimo com estimativa de 0,0007% e os efeitos que, geralmente, se manifestam são as dores de cabeça, náuseas, euforia e fadiga. Devido a essa seguridade, a seus efeitos terapêuticos e ao baixo custo, a terapia de ozônio começou a ser utilizada para o combate de mais de 50 patologias, como doenças degenerativas, distúrbios neurológicos, geniturinários e ortopédicos. Inclusive, é muito utilizada na Europa para tratamento médico complementar e mostrou-se favorável em vários casos de doença pulmonar obstrutiva crônica (HERNÁNDEZ *et al.*, 2020; ÇOLAK *et al.*, 2021; ARAIMO *et al.*, 2020).

Alguns autores e pesquisadores ressaltaram a existência do poder de inibição da replicação viral, com isso, começaram a pensar que a ozonioterapia poderia ser utilizada como tratamento adjuvante para a atual doença do século: a Covid-19, uma vez que, o O₃ possui propriedade vasodilatadora, ajudando assim, a melhorar o transporte de oxigênio para os tecidos diminuindo riscos de hipóxia (ARAIMO *et al.*, 2020; FERNÁNDEZ-CUADROS *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2021a).

O novo coronavírus causa a doença conhecida como Covid-19, pertencente à família “coronavírus”, a qual afeta, principalmente, os animais. Existem vários tipos diferentes desses vírus descobertos em animais e apenas 7 deles em humanos. Esta infecção surgiu no ano de 2019 na cidade de Wuhan, na China (FERNÁNDEZ-CUADROS *et al.*, 2021).

Além disso, os primeiros casos de Covid-19 foram comprovados em pessoas que estiveram no mercado popular da cidade de Wuhan, pois eram vendidos vários tipos de animais selvagens vivos, que poderiam ter estado doentes, passando o vírus para as pessoas que ali estavam (ÇOLAK *et al.*, 2021). Após esses primeiros casos, foram identificadas pessoas que nunca haviam estado naquele ambiente, apresentando um quadro de sintomas semelhantes, identificando que o vírus tinha se adaptado e estava sendo transmitido entre humanos (HERNÁNDEZ *et al.*, 2020).

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 (Síndrome Aguda Respiratória do Coronavírus 2019) continua a afetar o mundo e, por mais que a vacinação esteja ocorrendo em todo o mundo, o surgimento de novas cepas do vírus fez com que todo o mundo ficasse em alerta. Sua transmissão acontece através da inalação de gotículas de saliva que ficam suspensas no ar, quando a pessoa contaminada com o vírus tosse ou espirra, a apresentar comumente alguns sintomas principais: febre, tosse seca e dores no corpo. Embora alguns casos possam ser assintomáticos ou apresentar sintomas leves, também foi relatado que 20% dos pacientes hospitalizados, que apresentam quadro clínico mais grave, podem desenvolver a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (SHARMA *et al.*, 2021a).

Assim como qualquer doença com alta transmissibilidade, a Covid-19 pode causar a morte, quando evolui para uma situação mais grave, como a pneumonia, por exemplo. No entanto, o óbito por Covid-19 é mais frequente entre pessoas que possuem doenças crônicas, isso porque possuem o sistema imunológico mais comprometido (SHAH *et al.*, 2020).

Atualmente, ainda não existe nenhum medicamento antiviral de uso específico aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), ainda não há um tratamento eficaz e exclusivo para a infecção por SARS-CoV-2. Especialistas e cientistas em todo o mundo trabalham assiduamente para encontrar uma

forma eficiente para o enfrentamento da doença Covid-19, sendo desenvolvidos medicamentos e vacinas específicas para o combate ao vírus (OMS, 2020, 2021; CFF, 2020).

Alguns medicamentos foram utilizados, inicialmente na pandemia, como tratamentos adjuvantes para a melhora do paciente acometido pela doença, como a cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ), entretanto, estudos *in vivo* mostraram que esses medicamentos não previnem e não melhoram o quadro das pessoas infectadas por SARS-CoV-2, e que o uso indevido pode ocasionar toxicidade cardíaca e hepática (FALAVIGNA *et al.*, 2020; CAVALCANTI *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020).

A Ozonioterapia é uma técnica complementar e integrativa utilizada em alguns países como tratamento adjuvante para o combate ao SARS-CoV-2 devido ao ozônio (O₃) e suas capacidades imunomoduladoras, anti-inflamatória, melhora da circulação periférica e da oxigenação, além de facilitar o transporte de oxigênio (O₂) (SHARMA *et al.*, 2021b; FERNÁNDEZ-CUADROS *et al.*, 2021).

Devido à existência recente desse novo vírus SARS-CoV-2 e de suas cepas, não existem muitos estudos relacionados à utilização da ozonioterapia no tratamento adjuvante da Covid-19, por esse motivo, o intuito deste estudo foi realizar uma revisão narrativa com base em ensaios clínicos randomizados, em relatos de casos, casos controle e estudos de coorte, analisando o uso da ozonioterapia como alternativa adjuvante para o tratamento de Covid-19, juntamente com as formas de administração mais utilizadas, as quais foram a auto-hemoterapia ozonizada, insuflação retal e solução salina ozonizada, a mostrar que esse tipo de tratamento pode auxiliar na recuperação dos pacientes. Através deste, podemos agregar conhecimento a profissionais de saúde, a despertar neles o senso crítico.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata de uma revisão narrativa e para realização desta produção, foram utilizados artigos sobre a ozonioterapia para o tratamento de Covid-19 e sobre a importância desta terapia como forma adjuvante sendo administrada em forma de auto-hemoterapia ozonizada, insuflação retal e a substância salina ozonizada.

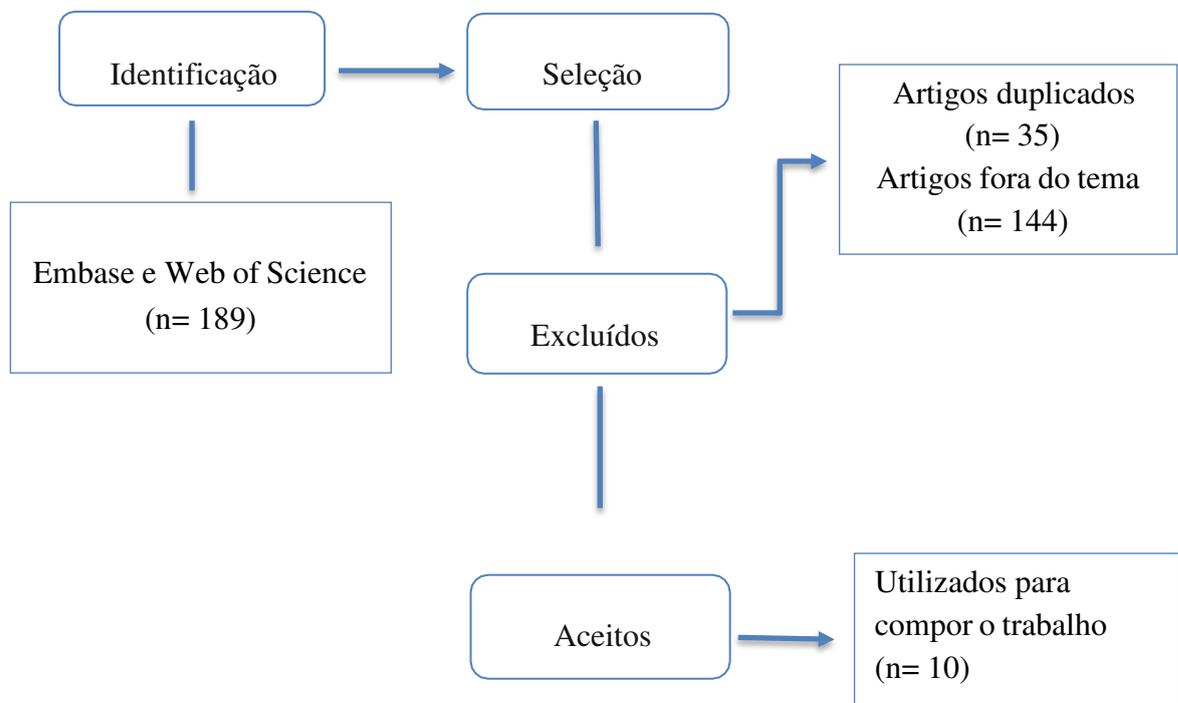
O desenvolvimento deste estudo foi elaborado com base nas etapas a seguir: definição do tema, escolha dos artigos, critérios de inclusão e exclusão, pré-seleção, verificação dos estudos pré-selecionados, escolha dos artigos que foram incluídos na revisão, compreensão dos resultados dos artigos e descrição da revisão narrativa.

Foi definido, primeiramente, o assunto a ser trabalhado, o qual foi intitulado “A utilização da ozonioterapia para tratamento adjuvante do Covid-19 e as formas de administração utilizada”. Tendo assim a elaboração de perguntas que nortearam a pesquisa, que foram “O que é ozonioterapia?”, “Como sua utilização pode ajudar no tratamento do Covid-19?” e “Quais são suas formas de administração?”.

Para a seleção dos artigos, foi utilizado software Rayyan (Ouzzani *et al.* 2016) ferramenta utilizada como fonte de pesquisas do tipo revisão sistemática e metanálise. Foram definidos após o levantamento, os seguintes descritores que nortearam a pesquisa dos artigos “ozone therapy” AND “coronavirus disease 2019” nas bases de dados Embase e Web of Science.

Posteriormente, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão. Como critério de inclusão foi determinado que os artigos selecionados deveriam ser dos últimos 2 anos, de 2020-2021. Os critérios de exclusão definidos foram: artigos dos anos anteriores, artigos de revisão e que não se enquadraram dentro da proposta oferecida pelo tema. Abaixo, o fluxograma de seleção e busca dos artigos para estudo.

Figura 1. Fluxograma de seleção e busca dos artigos



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de avaliar artigos de estudos sobre a utilização da terapia de ozônio como adjuvante no tratamento da Covid-19, utilizou-se o software Rayyan, devido à pandemia ainda ser muito recente, há poucos artigos relacionados na plataforma, apenas 10 artigos foram utilizados. Entre eles, estão 5 ensaios clínicos randomizados, 1 de coorte, 2 caso-controle e 2 relatos de caso. A tabela abaixo mostra um pequeno resumo descritivo dos artigos estudados

Tabela 1 – Resumo dos estudos que investigam os efeitos da ozonioterapia no tratamento de Covid-19

Referências	Tipo de estudo	Resumo	Dose por paciente	Resultados e conclusões
Araimo et al. (2020)	Relatório preliminar do ensaio probiozovida. Ensaio clínico randomizado.	Foram recrutados 28 pacientes, os quais foram divididos em 14 grupos ozônio auto-hemoterapia e 14 grupo controle. Foi realizado tratamento duplo diário com administração sistêmica de oxigênio-ozônio por 07 dias. Os pacientes de ambos os grupos de estudo foram tratados também com probióticos (<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> e <i>Lactobacillus brevis</i>) e (BAT) Melhor terapia provisória disponível de antibióticos e antivirais.	Dose diária de Ozônio 15 x 103 mcg. Dose diária de probióticos 1 sachê a cada 12h. Terapia (BAT) provisório: lopinavir / ritonavir 200/50 mg - 2 comprimidos bid ou azitromicina 500 mg por dia mais hidroxicloroquina 200 mg/bid torcilizumabe 8 mg/ kg, no máximo 800 mg por dose de 12h em 12h.	Não houve nenhuma morte observada nos 7 e 14 dias de acompanhamento dos pacientes envolvidos. A terapia de ozônio não pareceu ter impacto na progressão da Covid-19. A proteína C reativa diminuiu nos dois grupos, contudo, houve significância estatística apenas no grupo ozônio, porém, a comparação entre os dois grupos estudados não teve significância estatística para ambas as variáveis. Não foram observados efeitos adversos ou colaterais na ozônio auto-hemoterapia, também não foram observadas alterações intestinais, nem efeitos colaterais da terapia de ozônio nos pacientes tratados com antibióticos, antivirais e probióticos. Já o grupo controle 30% apresentou sintomas gastrointestinais, como diarreia. Sendo assim, conclui-se que o ozônio não apresenta efeitos adversos, não sendo tóxico, mas a eficácia da auto-

				- hemoterapia não tem eficácia totalmente comprovada, levando, então, a probabilidade de mais estudos.
Fernández-Cuados et al., (2021)	Estudo de caso-controle.	O estudo inclui 28 pacientes em estado grave de Covid-19 e pneumonia grave moderada. Eles foram divididos em grupos: 14 pacientes no grupo de atendimento padrão (SOC) e 14 no grupo ozônio. Foi utilizado ozônio por via retal em pacientes colaborativos do grupo ozônio, a insuflação retal era realizada em decúbito lateral e os pacientes sedados, em decúbito dorsal.	150 ml de ozônio a 35 µg/ml, dose total de 5,25 mg por 5 a 10 dias. Taxa de administração de 1mL/s. Padrão de atendimento: dexametasona 6 mg/dia por 7 dias ou metilprednisolona 40 mg/ por 7 dias, anakinra 100 mg, dose única, ou tocilizumabe 800 mg/ 12h, até 2 doses, azitromicina 500 mg/dia por 5 dias.	Inicialmente, os pacientes tiveram tratamento padrão (SOC) farmacológico, devido à persistência da dispneia, foi separado um grupo para receber tratamento de ozônio por via retal. A idade média do grupo ozônio era de 57 a 98 anos, e foram realizadas de 5 a 10 sessões. O grupo padrão de atendimento teve a idade de 60 a 104 anos. No grupo ozônio a saturação e suprimento de O2 tiveram melhora em todos os pacientes, e o fornecimento de O2 diminuiu. Já o grupo padrão de atendimento a saturação teve ligeira diminuição e houve piora no suprimento de O2. Em relação a taxa de internação, houve uma diferença de dias favor do ozônio, embora as diferenças não tenham sido significativas. Após a insuflação retal, nenhum efeito adverso foi observado, exceto meteorismo leve e inchaço,

				<p>o qual cedeu espontaneamente. Observou-se que o ozônio retal obteve melhoras significativas nas variáveis clínicas, bioquímicas e radiológicas, enquanto que o grupo padrão de cuidados não apresentou essa melhora.</p> <p>Nesse estudo de caso-controle, confirma-se a utilidade favorável do ozônio. Sendo o ozônio retal uma alternativa gratuita, segura, eficaz e de fácil execução para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2, ele é uma opção terapêutica adjuvante para uso compartilhado na pneumonia bilateral grave por Covid-19.</p>
Hernandez et al., (2021)	Relatório preliminar de um estudo caso-controle prospectivo.	18 pacientes infectados por Covid-19 e com pneumonia grave fizeram parte deste estudo. Os grupos foram divididos, de acordo com os leitos disponíveis, os pacientes foram divididos em: os que receberam auto-hemoterapia com ozônio (n=9) e os que receberam atendimento padrão (n=9) pacientes do grupo de auto-hemoterapia com ozônio receberam sangue ozonizado 2 vezes por dia, por 5 dias, começando no dia em que deram entrada no hospital.	200 ml de sangue enriquecido uma mistura de 200 ml de oxigênio-ozônio com ozônio em concentração de 40 µg/ml, ceftriaxona 2 g/dia por 5 dias, levofloxacino 500 mg de 12h mg/dia, hidroxiquina 400 mg/dia por 4 dias, dexametasona 6 mg/dia por 10 dias ou metilprednisolona de 12 em 12h e azitromicina 500 mg/dia por 3 dias.	Houve melhora clínica no grupo de auto-hemoterapia ozonizada no dia 14. Não foram apresentados efeitos adversos em nenhum dos dois grupos e nenhum dos pacientes de ambos os grupos precisaram de tratamento com ventilação mecânica não invasiva. A auto-hemoterapia ozonizada foi associada a um menor tempo para melhora clínica e menor

				tempo para diminuição de proteína C reativa, ferritina, D dímero e lactato desidrogenase em pacientes com pneumonia Covid-19.
Sharma et al., (2021a)	Ensaio clínico randomizado.	Foi realizado um ensaio clínico piloto para avaliar a eficácia do tratamento com solução salina ozonizada intravenosa, em pacientes com pneumonia moderada por Covid-19. Foram 10 dias de estudo em 10 pacientes com Covid-19 em estado moderado, os quais foram tratados com solução salina ozonizada conjuntamente com o tratamento padrão. Todos os pacientes foram tratados com medicação padrão.	200 ml de solução salina ozonizada 2µ gN/dose ml de ozônio. Tratamento padrão antibióticos: (cefalosporina, ivermectina, doxiciclina) um antiviral: (lopinavir/ritonavir ou favipiravir ou remdesivir), heparina, metilprednisolona, suplementos vitamínicos (vitaminas E, C, D, zinco e multivitaminas) e pantoprazol.	Não houve piora na gravidade da doença em nenhum dos 10 pacientes. Em uma média de 8 dias, todos os pacientes melhoraram de moderada para leve. A necessidade do uso de oxigênio diminuiu de forma rápida e a duração do seu uso foi de um curto período. Foi observada uma diminuição inicial drástica nos biomarcadores inflamatórios. Não houve nenhuma morte. Todos os pacientes, exceto 1 teve desaparecimento dos sintomas, no dia 10, a tosse foi o último sintoma desaparecer, enquanto os sintomas majoritários foram resolvidos até o dia 6. Os pacientes não apresentaram efeitos adversos significativos, os efeitos apresentados foram 10 pacientes com dor no local da injeção, 1 com dor de cabeça e de 8 a 10 apresentaram elevação transitória da enzima hepática, porém, não foi concluído que a causa desses eventos foi do

				ozônio, uma vez que os pacientes estavam sendo tratados também com antivirais.
Çolak et al., (2020)	Ensaio Clínico randomizado.	As principais causas de morte devido ao vírus são insuficiência respiratória, hiperinflamação, tempestade de citocinas ou falência de múltiplos órgãos. Não há nenhum medicamento antiviral específico aprovado para o tratamento de Covid-19. A OMS também compartilha a opinião de que ainda não existe um tratamento específico. Porque um o tratamento eficaz e específico para SARS-CoV-2 ainda não foi desenvolvido, o interesse em tratamentos de suporte com segurança comprovada, como a suplementação de vitamina D, aumentou para prevenir a mortalidade e morbidade no manejo da doença. Tomografias computadorizadas (leve, moderado, grave) e o tempo de internação na UTI foram registrados.	100 ml de sangue venoso misturado com 30 µg/ml gás ozônio por 5 min. Tratamento padrão: hidroxycloquina 400 mg de 12 em 12h no primeiro dia e 200 mg de 12 em 12h no segundo dia, por 4 dias, enoxaparina, favipiravir e antibióticos, caso necessário, e antipiréticos.	Quando comparamos os resultados nos dois grupos semelhantes em relação à idade, sexo, comorbidade e doenças, descobrimos que a taxa de mortalidade foi significativamente menor no grupo de tratamento com ozônio. Na análise de regressão uni variada de fatores que afetam a mortalidade, os resultados sugerem a eficácia da terapia de ozônio no tratamento com Covid-19.
Sozio et al., (2021)	Ensaio clínico prospectivo randomizado.	Sem diferenças significativas nas taxas de mortalidade, tempo de internação hospitalar, necessidade de ventilação mecânica e UTI admissão foram observados. A melhora clínica em pacientes com pneumonia foi avaliada de acordo com um escore projetado especificamente (diminuição na classe SIMEU, melhora na imagem radiológica, melhora na PaO ₂ / FiO ₂ , redução do LDH e necessidade de oxigenoterapia ≤ 5 dias). Nenhum evento adverso relacionado.	35 ml de citrato de sódio foi misturado com 200 ml de sangue venoso, esta solução foi misturada com 200 ml de mistura de O ₂ e O ₃ , 40 µg de ozônio/ml de sangue.	A terapia de oxigênio / ozônio como terapia adjuvante não mostrou qualquer efeito na mortalidade ou intubação mecânica, mas mostra uma melhora clínica no dia 7 de randomização usando apenas um desfecho clínico composto.
Hendawy et al., (2021)	Observacional, Relato de Caso.	A maioria dos pacientes com a doença Covid-19 apresenta autolimitação leve a sintomas moderados na forma de trato	Faixa de dose de 0,2 a 79 mg/ kg, em uma concentração de e 10 e 50 µg, com volume de 300 ml.	O ozônio foi usado em pacientes com Covid-19 com uma rápida melhora da

		respiratório superior infecção juntamente com fadiga e dores musculares. Nos pacientes gravemente afetados, observou-se que uma tempestade de citocinas era encontrada, caracterizado pela resposta imunológica extrema com quantidades aumentadas de citocinas pró-inflamatórias.		saturação de oxigênio sem efeitos colaterais.
Shah et al., (2021)	Ensaio clínico randomizado.	O uso da terapia com ozônio como uma ferramenta adjuvante/tratamento de Covid-19 sugere uma possível ação antagonizante do ozônio contra o coronavírus. Um desses estudos sugeriram uma possibilidade de recuperação precoce e redução no tempo de internação hospitalar em pacientes submetidos à terapia com ozônio em comparação com outros.	40 µg/ml de ozônio, dose de cerca de 150 ml duas vezes ao dia por insuflação retal. 2-3 ml de sangue venoso misturado com 5 ml de ozônio a 25 µg/ml.	No estudo sugere que a terapia com ozônio é segura e eficaz para ser usada em pacientes Covid-19 que estão em estágio leve ou moderado da doença. Os governos devem considerar a inclusão da ozônio terapia no nível de atendimento existente, o que possivelmente poderia reduzir a exigência de instalações de tratamento avançadas e reduzir a morbidade e taxa de mortalidade. No entanto, estudos futuros são necessários para compreender a magnitude dessa mudança nesses vários domínios afetados por Covid-19.
Sharma et al., (2021b)	Estudo de coorte retrospectivo.	A terapia de ozônio tem sido de interesse dos médicos devido à sua modulação imunológica, anti-inflamatória, antioxidante e antiviral. O ozônio também tem um efeito antiviral, que não é específico do organismo e poder ser visto em vários genótipos que se fazem especialmente útil no caso de várias cepas de coronavírus.	200 ml 0,45% de NaCl saturado com ozônio gasoso na 5 µg / ml. Administrado por via intravenosa por 1h, 60 gotas por minuto. Quimioprofilaxia padrão: hidroxiquina 400 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido por 400 mg uma vez por	Efeitos fisiológicos positivos da terapia com ozônio como a modulação imunológica, melhor oxigenação. Os efeitos antivirais, anti-inflamatórios e antioxidantes o tornam uma potencial ferramenta

			semana juntamente com as refeições por 7 semanas, multivitamínico 1 comprimido por dia, uma vez ao dia, vitamina C 1g uma vez ao dia e zinco 50 mg, uma vez ao dia. As vitaminas foram utilizadas por 15 dias.	adjuvante para a profilaxia de Covid-19. Administração de solução salina ozonizada é segura e pode reduzir a incidência de Covid-19 em profissionais de saúde com profilaxia padrão. Estudos maiores são necessários para estabelecer a eficácia.
Valle et al., (2021)	Observacional, relato de caso.	A terapia com ozônio apresenta conformidade com os procedimentos e biossegurança na aplicação de ozônio retal, e influencia no desempenho adequado dos protocolos com benefício e segurança para os pacientes em tratamento.	100-200 ml de ozônio em concentração de 30 a 40 mg/L.	A terapia com ozônio por insuflação retal em estudos com pacientes com infecção aguda e convalescentes com Covid-19, provou ser um tratamento médico seguro e eficaz. Conformidade com as boas práticas na aplicação de a terapia com ozônio influenciou os resultados alcançados na maioria dos pacientes com tratamento.
Significado da siglas da tabela :	BAT – Best Available Therapy (melhor terapia disponível) SOC – Standard of Care (padrão de tratamento) O2 – Oxigênio OMS – Organização Mundial da Saúde SIMEU – Sociedade Italiana de Emergência e Medicina de Urgência PaO2 – Pressão arterial de oxigênio FiO2 – Fração inspirada de oxigênio LDH – Desidrogenase láctica ou lactato desidrogenase UTI – Unidade de terapia intensiva O3 – Ozônio NaCl – Cloreto de sódio			

3.1 Administração auto-hemoterapia ozonizada

A auto-hemoterapia, juntamente com a O₃, é usada como tratamento adjuvante para o auxílio no combate ao Covid-19, principalmente, em pacientes com sintomas moderados a graves. Essa terapia consiste na ozonização extracorpórea de 50-225 ml do sangue venoso do paciente, misturando-o com O₂/O₃ em concentrações de 15-70µg/ml, posteriormente, o sangue ozonizado é, então, devolvido ao corpo por transfusão intravenosa. O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado rico em cisteína e aminoácidos triptofano que os tornam vulneráveis à oxidação. Portanto, a ozonioterapia auxilia no processo oxidativo em resíduos de cisteína e triptofano das proteínas na membrana viral (SOZIO *et al.*, 2021; ÇOLAK *et al.*, 2021; HERNANDEZ *et al.*, 2020; HENDAWY *et al.*, 2021; ARAIMO *et al.*, 2020).

A doença Covid-19 realiza a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), assim, ocasionando o estresse oxidativo e levando, conseqüentemente, à tempestade de citocinas (SOZIO *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2021a; ÇOLAK *et al.*, 2021). A ozonioterapia é uma técnica que utiliza a mistura de gases oxigênio (O₂) e ozônio (O₃), e este último é reconhecido por possuir propriedades anti-inflamatória e por reduzir o estresse oxidativo.

Sozio *et al.* (2021) avaliaram a auto-hemoterapia ozonizada em pacientes com Covid-19, em um ensaio clínico prospectivo randomizado com 92 pacientes. Do total, 52% foram tratados com a ozonização sanguínea juntamente à terapia padrão de tratamento (SOC - Standard of Care), sendo antirretrovirais (lopinavir + ritonavir 200mg/50mg, 2 comprimidos a cada 12h ou darunavir + cobicistat 800mg/15mg, 1 comprimido por dia) e hidroxicloroquina 400mg a cada 12h no primeiro dia, posteriormente, administrado 200mg a cada 12h por 4 dias. Mais adiante, os pacientes desse grupo foram tratados com glicocorticoides (dexametasona 6mg 1 vez ao dia durante 10 dias) e 48% receberam somente a terapia SOC. Com base nisso, foi demonstrada uma melhora clínica em pacientes tratados com a auto-hemoterapia e ozônio (O₃) e verificou que não houve efeitos adversos (EA), ocasionado ao tratamento com ozônio, mas foi relatado diarreia como reação adversa ao tratamento associado aos antirretrovirais (ARV) e/ou hidroxicloroquina (HCQ).

Hernandez *et al.* (2020) afirmaram que, quando há a utilização da auto-hemoterapia com O₃, ocorre a diminuição do processo inflamatório de alguns biomarcadores como a ferritina, lactato desidrogenase (LDH), D-dímero e proteína C reativa (PCR), após 7 dias do início do tratamento, também foi observada a diminuição da mortalidade.

3.2 Administração insuflação retal

Essa via de administração é tida como uma das melhores, pois é considerada de baixo custo, eficaz de fácil administração (HENDAWY *et al.*, 2021). No estudo de Shah *et al.*, (2020) utilizaram as duas formas de administração da terapia (auto-hemoterapia e insuflação retal) juntamente com o tratamento padrão de atendimento farmacológico e obtiveram resultados positivos nos biomarcadores inflamatórios PCR, LDH e ferritina, uma vez que seus valores foram reduzidos ao final do estudo. Não houve nenhuma admissão na UTI, nem morte no grupo tratado com ozonioterapia, efeitos adversos também não foram relatados (SHAH *et al.*, 2020).

Desta forma, Fernández-Cuadros *et al.*, (2021) também informam que o ozônio por insuflação retal em pacientes com quadro de infecção aguda mostrou ser um tratamento médico seguro e eficaz. O uso compassivo de ozônio retal melhorou a saturação de O₂, reduziu o fornecimento de oxigênio, os biomarcadores de inflamação diminuíram e houve ativação dos sistemas antioxidantes, que aumentam a saturação de oxigênio no sangue e favorecem a produção natural de interleucina e interferon.

A terapia de ozônio consiste em utilizar um aparelho de ozônio médico (O₃-Ozonics, Ozone Forum of India) que mistura ozônio e oxigênio. Foi administrado 40 µg/ml de ozônio aproximadamente 150 ml duas vezes ao dia por insuflação retal e 2 a 3 ml de sangue venoso misturado com 5 ml de ozônio a 25 µg/ml uma vez ao dia por auto-hemoterapia, juntamente com o tratamento farmacológico padrão. O tratamento teve duração de dez dias. No final desse tempo, foi observado que a falta de ar do grupo tratado com ozônio teve melhora de 90% no quinto dia de tratamento e 100% no décimo dia, enquanto o grupo que se tratou somente com o atendimento padrão, obteve 91% apenas no décimo dia (SHAH *et al.*, 2020).

Todos os estudos os quais utilizaram a terapia de insuflação retal obtiveram resultados satisfatórios. Por ser mais facilmente aplicável, é uma alternativa para o gerenciamento da infecção por SARS-CoV-2, como uma opção terapêutica adjuvante. Não houve registros ou relatos de efeitos adversos graves, apenas em Fernández-Cuados *et al.*, (2021), foi registrado um acúmulo de gases e sensação de inchaço, que foi diminuindo de forma natural.

3.3 Administração substância salina ozonizada

Dois estudos avaliaram os efeitos da solução salina ozonizada, no estudo de Sharma *et al.*, (2021b), avaliaram o uso dessa terapia apenas em profissionais da saúde, os quais

trabalhavam em um hospital Covid-19, para efeito de diminuição da incidência de contaminação pelo vírus nesses profissionais, enquanto Sharma *et al.*, (2021a) avaliavam os efeitos dessa forma de administração em pacientes com pneumonia e em estágio moderado da Covid-19.

No estudo de Sharma *et al.*, (2021b), realizado em trabalhadores da saúde como forma profilática, 5% dos 64 que utilizaram a solução salina ozonizada IV testaram positivo para Covid-19 e 14% dos 171 que não utilizaram também testaram positivo, a terapia, portanto, auxiliou na profilaxia para esses profissionais contra a infecção.

A administração dessa terapia é realizada através de um gerador de ozônio medicinal gerador (O3-Ozonics, Ozone Forum of India), onde a mistura de ozônio e oxigênio é adicionada em uma solução salina de 200 ml em concentração de 5 mcg/ml com fluxo de oxigênio a 500 ml/min durante 20 min para saturar a solução, alcançando 2 µgN/dose ml de ozônio na administração intravenosa da solução (SHARMA *et al.*, 2021a; SHARMA *et al.*, 2021b).

A interleucina-6 (IL-6) é um preciso marcador inflamatório, o qual indica a tempestade de citocinas, seus níveis apontam a gravidade de uma doença. Essa tempestade pode ocasionar uma inflamação pulmonar aguda ou progredir para SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo), levando a níveis menores de saturação de oxigênio, os quais são uma das principais causas de morte (SHARMA *et al.*, 2021a). Foi observada a normalização dos valores de IL-6 no sexto dia de tratamento, mostrando-se eficaz para diminuição da tempestade de citocinas, uma vez que o ozônio bloqueia a via NF-κB (Fator Nuclear Kappa B) e induz as citocinas anti-inflamatórias (SHARMA *et al.*, 2021b).

A ocorrência de hipóxia no estágio moderado da Covid-19 é uma preocupação e está relacionada à tempestade de citocinas, uma vez que ocorre o exsudato inflamatório, falência alveolar e inflamação das vias aéreas, a diminuição da relação SpO₂ / FiO₂ e PaO₂ / FiO₂ são fatores de quadros graves (SHARMA *et al.*, 2021a). Foi mostrado, nesses estudos, que a solução salina ozonizada reveste o quadro de hipóxia, visto que a molécula de ozônio ajuda a melhorar a oxigenação, melhorando a circulação sanguínea nos tecidos isquêmicos (SHARMA *et al.*, 2021a; SHARMA *et al.*, 2021b). Sharma *et al.*, (2021a) mostraram um aumento da relação SpO₂ / FiO₂ e PaO₂ / FiO₂ e, com essa melhora da oxigenação, os pacientes não necessitam da utilização de oxigenação suplementar.

Geralmente, são utilizados alguns biomarcadores inflamatórios (IL-6, PCR, NLR, Ferritina, D-dímero e LDH) para medir a gravidade e, também, a progressão da doença. O PCR ou Proteína C Reativa, que está ligado às lesões pulmonares e também à inflamação que é causada por Covid-19. Para Sharma *et al.*, (2021a), houve melhora dos pacientes no terceiro

dia em diante de forma progressiva, na qual quase todos obtiveram níveis normais no décimo dia, o que indica diminuição da inflamação e da gravidade patológica. Não foram observados efeitos adversos graves nos estudos analisados, apenas alterações reversíveis leves, dor no local da injeção, fadiga e dor de cabeça.

A auto-hemoterapia ozonizada e a solução salina ozonizada possuem a mesma via de administração, mas são realizadas de forma diferente: a primeira compreende a retirada de um pouco de sangue venoso do paciente; este é tratado com ozônio e oxigênio e, em seguida, é, novamente, injetado no paciente por via intravenosa, de forma parecida; a segunda utiliza uma quantidade de solução salina, que também é tratada com a mistura de oxigênio e ozônio e depois é injetada por via intravenosa, já a insuflação retal, como o nome já diz, é diferente das outras duas formas por utilizar uma via diferente (retal) e são carregadas com ozônio 3 seringas de 50 ml com uma concentração adequada, em seguida, são injetadas de forma lenta através da via retal por meio de uma fina sonda.

Independente da forma de administração da terapia de ozônio, os biomarcadores inflamatórios como os níveis de ferritina, NLR (proporção de neutrófilos-linfócitos), D-dímero e LDH (Lactato desidrogenase), interleucina 6 (IL6) e PCR (Proteína C Reativa) tiveram seus valores diminuídos de forma progressiva no decorrer do tratamento, além da melhora da oxigenação e, como resultado, o melhoramento da circulação do sangue para os órgãos e tecidos, indicando e fortalecendo a afirmação da ação anti-inflamatória e redução de danos celulares, autenticando, dessa forma, os efeitos terapêuticos dessa terapia. Nenhum paciente tratado com a terapia de ozônio relatados nos estudos precisaram de terapia de oxigenação, também não houve entradas de nenhum deles à UTI e muito menos óbitos.

Em relação aos efeitos adversos, a forma de administração da terapia de ozônio por auto-hemoterapia e com solução salina apresentaram apenas alterações reversíveis com o uso de analgésico; dor de cabeça, dor local e fadiga. Somente no estudo de Sharma *et al.*, (2021a) foi relatado o efeito transitório na enzima TGP, a qual teve uma leve alteração que foi revertida com a descontinuidade dos antivirais, assim como este estudo, apenas o estudo de Fernández-Cuados *et al.*, (2021) apresentou, como efeito reversível do método de insuflação retal, um inchaço local que diminuiu progressivamente e um acúmulo de gases intestinal, os outros estudos que utilizaram a insuflação retal não apresentaram nenhum efeito.

Em vista do que foi apresentado nesta discussão, ficou evidente que a ozonioterapia é uma excelente alternativa para uso adjuvante no tratamento da Covid-19, uma vez que suas formas de administração apresentaram resultados positivos e, praticamente, nenhum efeito adverso, não sendo tão significativos, pois esses foram leves e reversíveis. Todavia, não

descartamos que ainda é necessário a realização de mais estudos retrospectivos e com números maiores de pacientes, para confirmar ainda mais a confiabilidade deste método de tratamento complementar.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da ozonioterapia como técnica terapêutica complementar e integrativa para o auxílio no tratamento e combate ao vírus SARS-CoV-2 mostrou-se positivo. Foi observada a diminuição, de forma significativa, do processo inflamatório de alguns importantes biomarcadores na avaliação da progressão da Covid-19, são eles: a ferritina, lactato desidrogenase (LDH), proporção de neutrófilos-linfócitos (NLR), D-dímero e proteína C reativa (PCR) em todas as vias de administração apresentadas. Mostra-se claro que a ozonioterapia é uma excelente alternativa, a ser utilizada como tratamento adjuvante para a doença Covid-19, visto que suas formas de administração apresentaram bons resultados e um baixo índice de efeitos adversos consideráveis.

É importante ressaltar que ainda se faz necessária a execução de mais estudos do tipo ensaio clínico retrospectivo e com maior número de pacientes para que, assim, obtenha-se mais resultados e ainda mais conclusivos que os atuais. Podendo surgir novas revisões narrativas, desta forma o uso da ozonioterapia poderá ser cada vez mais aceitável como tratamento auxiliar pelos profissionais da saúde.

5. REFERÊNCIAS

ARAIMO, *et al.* Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozovid trial. **Journal of Medical Virology**, v. 93, edição 4, out 2020. DOI: 10.1002/jmv.26636.

A. SHARMA, *et al.* Intravenous ozonized saline therapy as prophylaxis for healthcare workers (HCWs) in a dedicated Covid-19 hospital in India – A retrospective study. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, 25 (9): 3632-3639. DOI: 10.26355/eurrev_202105_25847

CAVALCANTI, *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **New England Journal of Medicine**, 2020; 383: 2041-2052 DOI: 10.1056 / NEJMoa2019014.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. CFF. Organização Mundial da Saúde classifica novo coronavírus como pandemia, março 2020. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5689&titulo=Organiza%C3%A7%C3%A3o+Mundial+da+Sa%C3%BAde+classifica+novo+coronav%C3%ADrus+como+pandemia>.

ÇOLAK, *et al.* Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with Covid-19. **IJCP The International Journal of Clinical Practice**, may 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14321>.

DELMONDES, *et al.* Toxicological and pharmacologic effects of farnesol (C₁₅H₂₆O): A descriptive systematic review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 129, p. 169-200, July 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.037>.

FALAVIGNA, Maicon, *et al.* Guidelines for the pharmacological treatment of Covid-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva** 32 (2), Jun 2020. DOI: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200039>.

FERNÁNDEZ-CUADROS, *et al.* Compassionate Use of Rectal Ozone (O₃) in Severe Covid-19 Pneumonia: a Case-Control Study. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, 3, 1185–1199 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00849-9>.

HENDAWY, *et al.* Old Treatment for a New Disease: Can Rectal Ozone Insufflation Be Used for Covid-19 Management? A Case Report. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, 3, 1424–1427 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00895-3>.

HERNANDÉZ, *et al.* Ozone therapy for patients with Covid-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. **International Immunopharmacology**, v. 90, January 2021, 107261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107261>.

LIU, J., CAO, R., XU, M. *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discov** **6**, 16 (2020). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.

Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews** (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Orientação técnica e nacional - Doença por coronavírus (Covid-19). Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.

SHARMA, *et al.* A pilot study for treatment of Covid-19 patients in moderate stage using intravenous administration of ozonized saline as an adjuvant treatment-registered clinical trial. **International Immunopharmacology**, v. 96, july 2021, 107743. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107743>.

SHAH, *et al.* Segurança e eficácia da terapia com ozônio em Covid-19 leve a moderado em pacientes: Um ensaio de controle randomizado de fase 1/11 (estudo SEOT). **International Immunopharmacology**, v. 91, february 2021, 107301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107301>.

SMITH, *et al.* Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Medical Gas Research**, v. 7, edição. 3, p. 212-219, jul-sep 2017. DOI: [10.4103/2045-9912.215752](https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752).

SOZIO, *et al.* CORonavirus-19 mild to moderate pneumonia Management with blood Ozonization in patients with Respiratory failure (CORMOR) multicentric prospective randomized clinical trial. **International Immunopharmacology**, v. 98, September 2021, 107874. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107874>.

VALLE, *et al.* Observancia de reacciones adversas y análisis de cumplimiento de bioseguridad en la aplicación rectal de ozonoterapia en pacientes cubanos con infección aguda o

convalecientes de Covid-19. **Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research**, 9 (4), 465-473, 2021.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO

Eu Priscila Steffany Melo Pedrosa RA 31519

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO ()

NÃO AUTORIZAÇÃO (x)

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: A ozonioterapia como técnica terapêutica complementar para auxílio no tratamento no vírus SARS-CoV-2.

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Fernando Yane Abaço

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: Farmácia, Modalidade afim Bacharel

Priscila Steffany Melo Pedrosa

Assinatura do representante do grupo

Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.

Goiânia, 08 de Janeiro de 2022