

MECANISMO DE REAÇÃO DO OZÔNIO NO REPARO TECIDUAL DE LESÕES

Adelara Armani Cordeiro¹, Cássia Simone de Siqueira dos Santos¹
Glauciene Januário de Sousa²

¹Acadêmico do curso de Biomedicina Multivix Serra

²Doutora - Docente Multivix Serra

RESUMO

A ozonioterapia pertence às Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS), um tratamento alternativo, cujo uso terapêutico consiste na utilização do gás ozônio, um arranjo molecular triatômico de oxigênio (O₃), instável, semelhante ao natural, mas produzido para a técnica por meio de ozonizadores. Suas qualidades terapêuticas consistem em suas propriedades de estimular a hemostasia, atuar como modulador do estresse oxidativo, imunoestimulantes, possui atividades antimicrobianas, além de proporcionar um aumento na oxigenação tecidual. Contudo sua utilização na medicina alternativa, devido à sua estrutura molecular instável, ainda tem gerado questionamentos. Portanto, o presente estudo objetiva, por meio de uma revisão de literatura, analisar, descrever e esquematizar os mecanismos de ação do ozônio na ozonioterapia, bem como conhecer a concentração adequada e forma de administração indicada, quando utilizado na função de anti-inflamatório, antisséptico, modulador do estresse oxidativo, melhorador da circulação periférica, proliferação celular e oxigenação. A ozonioterapia foi eficaz no processo de cicatrização, apresentou propriedades antibacteriana, antisséptica, moduladora do estresse oxidativo, além de atuar na melhora da circulação periférica, proliferação celular e oxigenação. Demonstrou propriedades imunoestimulantes, reforçando seu potencial como possível alternativa para tratar, prevenir doenças e complementar procedimentos estéticos. A ozonioterapia tem vasta área de aplicação clínica, abrangendo diversas possibilidades terapêuticas, desde que utilizada em concentrações conhecidas e controladas, além de formas de administração adequadas para obter ação eficaz e segura dentro do objetivo proposto. Entretanto, são necessários mais estudos para melhor explorar seu

potencial no tratamento de outras doenças e sua aplicação como PICS no contexto da saúde pública.

Palavras-chave: estresse oxidativo, ozônio, ozonioterapia, Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) e reparo tecidual.

ABSTRACT

Ozone therapy belongs to integrative and complementary health Practices, an alternative treatment, whose therapeutic use consists of the use of ozone gas, a triatomic molecular arrangement of oxygen (O_3), unstable, similar to natural, but produced for the technique by using ozonators. Its therapeutic qualities consist of its hemostasis-stimulating properties, acting as a modulator of oxidative stress, immunostimulants, has antimicrobial activities, in addition to providing increased tissue oxygenation. However, its use in alternative medicine, due to its unstable molecular structure, still raises questions. Therefore, the present study aims, through a literature review, to analyze and describe the mechanisms of action of ozone in ozone therapy, as well as to know the appropriate concentration and recommended form of administration when used as an antiseptic anti-inflammatory, oxidative stress modulator, improves peripheral circulation, cell proliferation and oxygenation. Ozone therapy was effective in the healing process, had antibacterial, antiseptic and oxidative stress modulating properties, in addition to improving peripheral circulation, cell proliferation and oxygenation. It has demonstrated immunostimulating properties, reinforcing its potential as a possible alternative to treat, prevent diseases and complement aesthetic procedures. Ozone therapy has a vast area of clinical application, covering several therapeutic possibilities, as long as it is used in known and controlled concentrations, in addition to appropriate forms of administration to obtain effective and safe action within the proposed objective. However, more studies are needed to better explore its potential in the treatment of other diseases and its application as integrative and complementary health practices in the context of public health.

Keywords: oxidative stress, ozone, ozone therapy, Integrative and Complementary Health Practices and tissue repair.

1. INTRODUÇÃO

A ozonioterapia é uma das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) de baixo custo, cuja segurança foi comprovada e reconhecida (BRASIL, 2018). É uma técnica indicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratar e prevenir doenças dentárias, e complementar procedimentos estéticos. Além disso, estudos têm explorado o potencial dessa terapia para tratar outras enfermidades (ANVISA, 2022).

Ornelas *et al* (2020) afirmam que a terapia com ozônio tem sido amplamente utilizada na prática clínica diária nos últimos anos, revelando resultados clínicos significativos. Anzolin e Bertol (2018) apresentam evidências clínicas sugerindo que a terapia com ozônio pode desempenhar um papel importante no tratamento de condições, como reparação tecidual, doenças vasculares e imunológicas. Além disso, Tortelli, Saraiva e Miiyangaki (2019) asseguram que as propriedades do ozônio estimulam a homeostasia, aumentam a oferta local de oxigênio e inibem a proliferação bacteriana. Enquanto Cesar *et al* (2019) mencionam o potencial do gás de ozônio para estabilizar e reverter a osteonecrose causada por bisfosfonatos e radiação.

No processo de cicatrização, além de sua ação antimicrobiana, o ozônio apresenta propriedades imunoestimulantes. A oxigenação tecidual estimula a criação de tecido de granulação e acelera o processo de cicatrização da ferida (DI MAURO *et al.*, 2019). No entanto, a utilização do gás ozônio (O₃) na medicina alternativa, como forma de terapia, devido à sua estrutura molecular instável, ainda tem gerado questionamentos. Tricarico e Travagli (2021) afirmam que o ozônio, principal componente fotoquímico do ar poluído, pode causar estresse oxidativo dose-dependente devido à sua capacidade de produzir radicais livres derivados da lipoperoxidação das membranas celulares, oxidação de proteínas, inativação enzimática, destruição do ácido desoxirribonucleico (DNA) e apoptose celular.

Dessa forma, o presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática, realizada em bases de dados eletrônicas, compreendidos em um intervalo de tempo de 2016 a 2023, com o objetivo de analisar, descrever e esquematizar os mecanismos de reação do ozônio e de compostos intermediários, além de investigar qual a concentração adequada e a melhor forma de administração indicada na técnica de ozonioterapia, para sua atuação como agente antibacteriana, anti-inflamatório, antisséptico, modulador do estresse oxidativo, melhorador da circulação periférica, proliferação celular e na oxigenação, que apesar de resultados clínicos positivos, precisam ser descritos com mais clareza.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, com recorte temporal de sete anos, de natureza básica e de abordagem quantitativa, explicativa. Esse método é definido como uma pesquisa explicativa, que de acordo com Gil (2002, p. 42):

Essas pesquisas têm como preocupação central identificar os fatores que determinam ou que contribuem para a ocorrência dos fenômenos. Esse é o tipo de pesquisa que mais aprofunda o conhecimento da realidade, porque explica a razão, o porquê das coisas. Por isso mesmo, é o tipo mais complexo e delicado, já que o risco de cometer erros aumenta consideravelmente.

Para a elaboração do referido estudo, foram fidedignas as seguintes etapas: definição da pergunta norteadora, busca de evidências na literatura, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos, objetivos, análise, discussão e apresentação dos resultados.

Para a questão norteadora da pesquisa foi desenvolvida a estratégia PICO (acrônimo para Patient, Intervention, Comparison, Outcomes) na construção de uma pergunta de pesquisa, e para posterior busca de evidências para respondê-la, sendo “P” feridas “I” Ozônio “C” mecanismos de reação e “O” reparo tecidual, gerou a questão norteadora: “Quais os mecanismos de reação do ozônio nas evidências terapêuticas da ozonioterapia no reparo tecidual?”

A busca por artigos foi realizada por meio das bases de dados

eletrônicas nacionais e internacionais, National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico, Biblioteca virtual em saúde de medicinas tradicionais complementares e integrativas (BVS MTCI), Biblioteca virtual em saúde (BVS) e Business source complete (EBSCO) nas seguintes bases de dados: Literatura latino - americana e do caribe em ciências da saúde (LILACS), além de teses, dissertações, monografias e livros referentes ao tema proposto, disponíveis em acervo bibliográfico e sites confiáveis, utilizando-se dos Descritores em Ciência da Saúde (Descs): lesões, ozônio, ozonioterapia, estresse oxidativo e PICS.

O estudo incluiu artigos originais, revisões sistemáticas, estudos observacionais e relatos de caso publicados entre 2016 e 2023, que abordassem os mecanismos de reação do ozônio na ozonioterapia em humanos e animais. Os artigos deveriam estar disponíveis eletronicamente em texto completo e ter nível de evidência para ensaios clínicos randomizados controlados.

Por tratar-se de referências em bases públicas, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 OZÔNIO

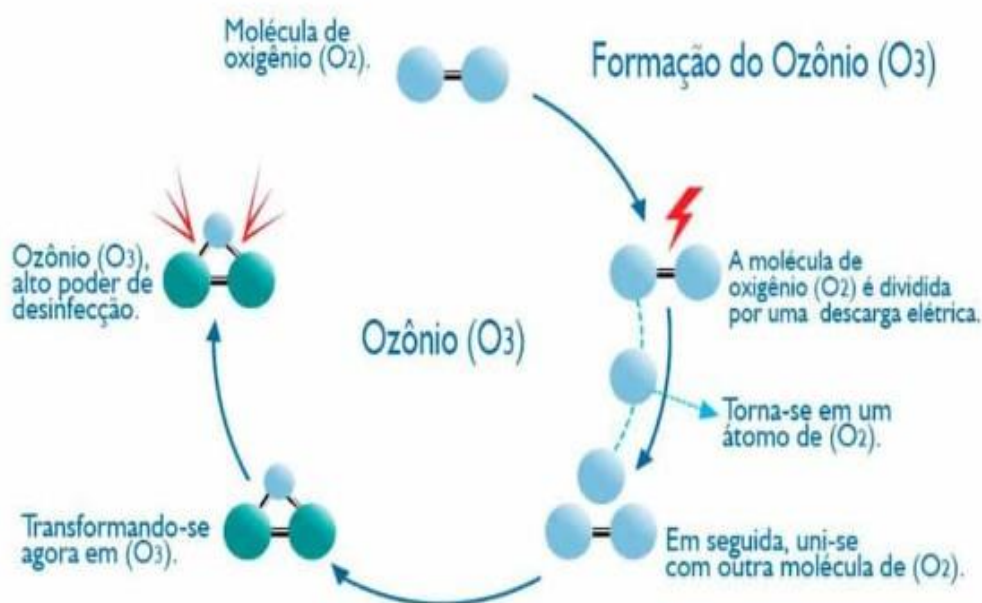
O ozônio é um gás importante presente na atmosfera, pois absorve os raios ultravioleta (UV) emitidos pelo sol. É formado após tempestades perto do mar ou em grandes altitudes e tem um odor intenso e característico. Além disso, é considerado um dos oxidantes mais potentes e é explosivo nas formas líquida e sólida. Seu tempo de semivida depende da temperatura. A 20°C, o tempo de semivida é de 40 minutos, a 0°C é de 140 minutos (LIMA; FELIX; CARDOSO, 2021).

Por muitos anos, o ozônio foi considerado tóxico e proibido devido à sua associação à formação de compostos tóxicos quando exposto à radiação UV por via respiratória e cutânea. Esses compostos podem entrar na corrente sanguínea, atingir os órgãos vitais e causar danos internos (TRICARICO; TRAVAGLI, 2021). No entanto, em doses terapêuticas precisas, o ozônio

apresenta efeitos benéficos quando utilizado (ANZOLIN; BERTOL, 2018).

Para produzir o ozônio (figura 1), é necessário separar uma molécula diatômica de $O_{2(g)}$, que pode reagir com outra molécula de $O_{2(g)}$ para formar $O_{3(g)}$, o ozônio (LIMA; FELIX; CARDOSO, 2021). A produção de ozônio pode ocorrer naturalmente por meio da radiação UV do sol ou artificialmente por meio de descargas de alta voltagem e frequência, mediante uso de geradores. No entanto, para utilizar o ozônio na medicina é necessário o uso de geradores (NEVES; ARAUJO, 2019).

Figura 1 - Síntese de ozônio a partir de moléculas diatômica de oxigênio



Fonte: Aplicação de ozônio no tratamento de água (2021)

Atualmente o uso de geradores tem-se mostrado potencialmente útil na aplicação do ozônio, pois ele se dissipa e não permanece nas células. Além disso, o ozônio é capaz de oxidar ácidos poli-insaturados, como o ômega 3, e estimular o organismo a produzir enzimas antioxidantes endógenas (ANZOLIN; BERTOL, 2018; ZENG *et al.*, 2020).

Ao ser administrado utiliza-se de uma mistura dos gases oxigênio e ozônio (95% - 99,95% de oxigênio e 0,05% - 5% de ozônio), por meio de diversas vias, como a administração transcutânea fazendo uso de bolsas, compressas, óleo ozonizado e água ozonizada; parenteral como a insuflação retal, injeção de gás

nas formas intramuscular, intravenosa, intravaginal e intracavitária com o objetivo de obter benefícios terapêuticos na oxigenação, no metabolismo celular, no tratamento de algumas doenças infectocontagiosas agudas causadas por microrganismos como: vírus, bactérias, fungos e parasitas, além das doenças autoimunes, queimaduras e no reparo tecidual em feridas e de complicações pós cirúrgicas (ZENG; LU, 2018).

Em 1975 o médico renomado Dr. Henz Konrad introduziu o tratamento médico com $O_{3(g)}$ no Brasil, método que é utilizado até o presente momento. Atualmente, após anos de uso, a ozonioterapia continua sendo reconhecida como modalidade terapêutica em diversos países (NEVES; ARAUJO, 2019).

3.2 LESÕES TECIDUAIS

As feridas são caracterizadas por lesão tecidual e atualmente um problema de saúde pública no Brasil que afetam a população de forma geral, independentemente de gênero, idade ou etnia, gerando altos gastos públicos. Nos últimos anos, o aumento da expectativa de vida da população, juntamente com o crescimento de doenças crônicas e comorbidades, tem contribuído para o aumento da prevalência de feridas crônicas, que são lesões de difícil cicatrização e requerem abordagem multiprofissional. Apesar disso, no Brasil, não há registros estatísticos suficientes para comprovar essa tendência devido à falta de dados consistente (MARCHESINI; RIBEIRO, 2020).

Uma ferida ocorre quando há rompimento do tecido ou perda, prejudicando a integridade da pele, podendo afetar desde a epiderme e derme até tecidos de maior profundidade, como a hipoderme. A manutenção da pele é complexa, pois vários fatores influenciam suas funções, como idade, exposição aos raios ultravioleta, hidratação, medicações e nutrição. Para determinar o melhor tratamento para feridas é necessário compreender o sistema de cicatrização e considerar os aspectos biopsicossociais que envolvem cada indivíduo. Estima-se que entre 1% e 2% da população mundial tenha dificuldades de cicatrização, o que representa cerca de 2% do orçamento da saúde destinado ao tratamento dessas lesões (BITTENCOURT; MORAES; ASSIS, 2023).

A lesão pode ser desencadeada por agressão ao tecido vivo, seja por distúrbios clínicos ou fisiológicos, podendo ser classificada quanto a agressão, como lesão superficial leve e acentuada, conforme figura 2. Quando a integridade da pele é comprometida, todas as vantagens estruturais e funcionais podem ser afetadas. As feridas podem ser classificadas, ainda, em agudas ou crônicas. As feridas agudas geralmente evoluem de acordo com as etapas do processo de cicatrização, tendo um período previsível para cicatrização, como nos casos de lesões traumáticas ou cirúrgicas, em contrapartida, as feridas crônicas são mais complexas e não seguem a progressão usual da cicatrização, têm período longo de reparo e frequentemente estão associadas às lesões diabéticas, feridas neoplásicas, úlceras vasculogênicas, entre outras (CHAGAS *et al.*, 2019).

Figura 2 - Lesão tecidual, regeneração e formação de cicatriz



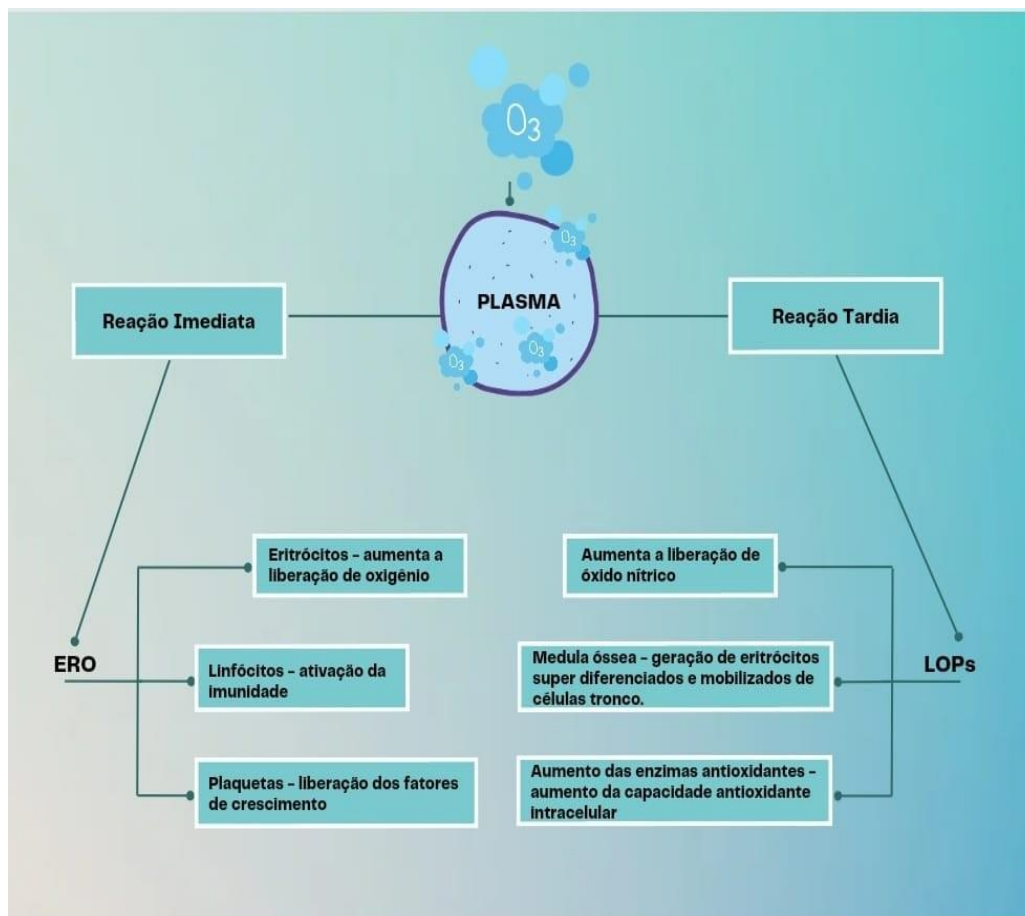
Fonte: Robbins (2013)

Existem ainda as repercussões nos sistemas orgânicos que são uma consequência inevitável de qualquer procedimento cirúrgico, independentemente da espécie. Essas repercussões incluem lesões teciduais decorrentes da perda da integridade da pele e dos tecidos subcutâneos, perdas sanguíneas causadas pela ruptura vascular e pela maior permeabilidade dos vasos na região do trauma, alterações endócrino-metabólicas e hemodinâmicas, edemas e linfedemas, aumento da demanda por oxigênio, entre outras. Além disso, há o risco de comprometimento de órgãos e infecções (ZENG *et al.*, 2020).

3.3 OZÔNIO COMO MODULADOR DO ESTRESSE OXIDATIVO

Quando em contato com os fluidos corporais, o ozônio reage prontamente com compostos antioxidantes, proteínas, carboidratos e, especialmente, ácidos graxos poli-insaturados encontrados em complexos lipoproteicos do plasma e nas bicamadas lipídicas das membranas celulares (LIMA; FELIX; CARDOSO, 2021). Na fase inicial desse processo, a maior parte do gás é consumida, resultando em uma pequena porção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Essas EROs são inativadas pelo sistema antioxidante do plasma em cerca de 0,5 a 1 minuto. Em seguida, ocorre uma segunda reação que dura alguns segundos e consome a quantidade restante e ínfima da porção total de ozônio aplicado, acarretando à síntese de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), capazes de ativar algumas vias bioquímicas. Posteriormente, ocorre uma fase tardia em que são formados produtos de oxidação lipídica (LOPs) como vários tipos de aldeídos, ozonídeos (moléculas decorrentes de reações com carboidratos, gordura, ácidos graxos, entre outros) e lipidioperóxidos, segundo figura 3 (DI MAURO *et al.*, 2019).

Figura 3 - Resposta antioxidante



Fonte: Adaptação de Clínica Higashi - Educação e pesquisa (2016)

O estresse oxidativo transitório, porém calculado, obtido por meio da ozonioterapia em doses terapêuticas e em concentrações submicromolares é essencial para ativar funções biológicas que se encontram deprimidas no organismo, a partir de mecanismos endógeno-enzimático sem gerar efeitos adversos, assemelhando-se a uma vacina, são capazes de estimular o próprio organismo a uma resposta antioxidante (DI MAURO *et al.*, 2019).

3.4 AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA/ ANTI BACTERICIDA DO OZÔNIO

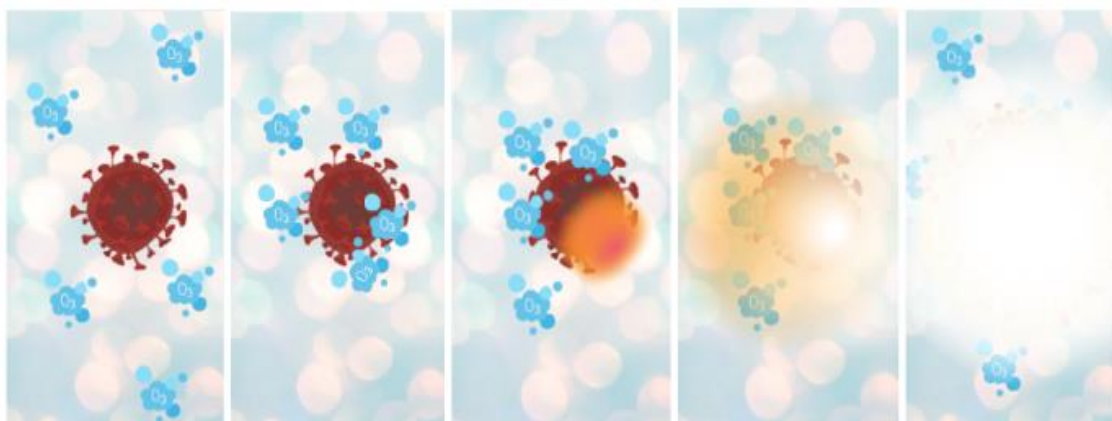
Em tratamentos realizados por Bialoszewski relatados na ISCO (2020) utilizando ozônio em pacientes com complicações sépticas graves, crônicas e resistentes a antibióticos após trauma, cirurgias e infecções secundárias da pele, foi mostrado que em todas as feridas tratadas, houve uma inibição mais rápida

dos processos sépticos e uma cicatrização mais acelerada do que o esperado.

A ação antimicrobiana do ozônio ocorre por meio da oxidação de glicopeptídeos, glicoproteínas e aminoácidos presentes na parede celular dos microrganismos, como consequência o ozônio reage com ligações duplas, alterando as ligações intracelulares. Essa reação gera radicais livres, que oxidam proteínas e prejudicam o funcionamento das organelas. Acarretando como resultado, em poucos segundos da aplicação de ozônio, incapacidade às funções vitais da bactéria de desenvolver qualquer autoimunidade, que leva à clivagem e morte celular (GUPTA; DEEPA, 2016), ilustrado na figura 4.

A capacidade antioxidante das células do corpo humano as protege dos danos causados pelo ozônio. Dessa forma, a ação do ozônio é não específica e seletiva para as células microbianas. Além disso, o ozônio pode afetar a atividade das enzimas celulares, uma vez que ataca os grupos sulfidrilas presentes nessas moléculas e pode modificar as bases púricas e pirimídicas dos ácidos nucleicos (CAETANO *et al.*, 2021).

Figura 4 – Lise celular frente ao ozônio



Fonte: Elaborada pelos autores (2023)

Desta forma o emprego do ozônio pode levar a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-4 (IL-4), Interferon-gama (IFN- γ), Fator de Necrose Tumoral-Alfa (TNF- α), Interleucina 17a (IL-17a), Fator de Crescimento Transformador- β (TGF- β), Interleucina-1 β (IL-1 β) e Interleucina-6 (IL-6), que estão elevadas em processos

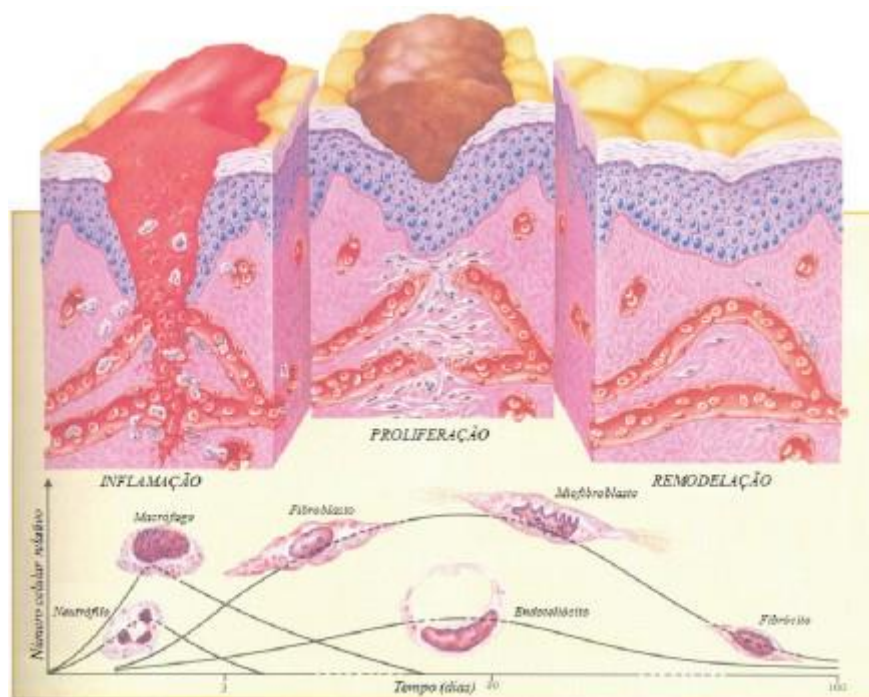
inflamatórios. Reduzir esses mediadores pró-inflamatórios pode diminuir a dor inflamatória (ZENG *et al.*, 2020; ANZOLIN; SILVEIRA-KAROSS; BERTOL, 2020).

3.5 REPARAÇÃO TECIDUAL/PROLIFERAÇÃO CELULAR

O objetivo da reepitelização é restaurar as funções perdidas pela epiderme após uma lesão, como proteção mecânica, a defesa contra microorganismos, regulação da temperatura local e barreira hídrica. Para isso, é necessário reestruturar os estratos de queratinócitos, que se encontram em ordem crescente de quantidade de queratina e entram em processo de apoptose nas duas últimas camadas na pele íntegra. A reestruturação desses estratos é fundamental para que a pele possa desempenhar suas funções adequadamente (MOTA *et al.*, 2020).

A cicatrização de feridas é um sistema complexo e coordenado que envolve uma série de eventos para a reconstrução dos tecidos. Esse processo de cicatrização é semelhante em todas as feridas, independentemente da causa da lesão. A cicatrização possui três fases distintas (figura 5): inflamatória, onde ocorre uma resposta imunológica que visa eliminar os agentes infecciosos e remover tecidos danificados; de proliferação ou granulação, em que há a formação de novo tecido e vasos sanguíneos, auxiliando na reconstituição da ferida e a fase de remodelamento ou maturação, onde ocorre o fortalecimento do tecido cicatricial, podendo variar de semanas ou até meses para se completar. (MARCHESINI; RIBEIRO, 2020). Segundo Borges *et al* (2021), são eventos que acontecem em conjunto sobrepondo-se até ser completado. A reparação tecidual compreende três etapas, a sequência da regeneração de células especializadas em um primeiro momento, a formação de tecido de granulação e por fim a reconstrução do tecido.

Figura 5 - Resposta normal da pele à feridas nas três fases do processo de cicatrização



Fonte: Adaptado de Gray *et al.*, (2010)

Existem três formas reconhecidas de cicatrização no campo clínico: a cicatrização por primeira intenção, que ocorre em lesões agudas e é tratada com intervenção cirúrgica para aproximar as bordas com sutura direta ou enxerto/retalho de pele; a cicatrização por segunda intenção, que ocorre em feridas agudas ou crônicas onde não é possível sintetizar as bordas, e o processo de cicatrização ocorre sem ajuda cirúrgica e a cicatrização por terceira intenção, que ocorre em feridas crônicas recentes e permite a correção cirúrgica após a formação de tecido de granulação, resultando em melhores resultados funcionais e estéticos (NEVES; ARAUJO, 2019).

O Ozônio reage com os ácidos graxos insaturados presentes nas membranas celulares e com a água do plasma no momento que entra em contato com o sangue. Essa reação produz H_2O_2 e produtos de oxidação dos lipídios, que juntos induzem a liberação da interleucina-8, uma substância que auxilia na quimiotaxia, atraindo para os tecidos os leucócitos da circulação. Ademais, o ozônio estimula a liberação do fator de crescimento transformado beta1 (TGF- β 1), que assume um papel importante na diminuição do tempo de

reparo tecidual, ativação dos linfócitos e monócitos, além de induzir na circulação e nos tecidos a liberação de citocinas, provendo uma imunoestimulação (MARCHESINI; RIBEIRO, 2020).

4. RESULTADOS

A tabela 1 apresenta os resultados de estudos e pesquisas onde foram realizados ensaios experimentais, clínicos e veterinários mostrando os efeitos do ozônio na técnica de ozonioterapia como prática complementar na saúde, dentro do objetivo proposto. Conforme demonstrado foi detalhado o tipo de ensaio realizado, os objetivos, bem como os principais resultados encontrados.

Resumidamente os achados mostraram que o ozônio foi capaz de inibir a apoptose (WU *et al.*, 2018), acelerar e melhorar o processo de reparação de feridas em ratos (SOARES *et al.*, 2019), proporcionar a reparação tecidual em cães (BORGES *et al.*, 2019), reduzir o tempo de recuperação e a taxa de amputação de pacientes com pé diabético (IZADI *et al.*, 2019). Além de aumentar os mecanismos antioxidantes e diminuir o estresse oxidativo em modelo experimental de osteomielite (PCHEPIORKA *et al.*, 2020).

Tabela 1: Estudos sobre o uso do ozônio na técnica de ozonioterapia

AUTORES	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	RESULTADOS
(WU, Meng-Yu <i>et al.</i> , 2018)	Therapeutic dosage of ozone inhibits autophagy and apoptosis of nerve roots in a chemically induced radiculoneuritis rat model.	Experimental em ratos	Avaliação da eficácia do ozônio no tratamento da radiculoneurite	Inibição da apoptose impossibilitando a sinalização de NF-kB e a autofagia em ratos com radiculoneurite.
(SOARES, Ciro D. <i>et al.</i> , 2019)	Effects of subcutaneous injection of ozone during wound healing in rats. Growth Factors.	Experimental em ratos	Avaliação da expressão do FGF2 e da diferenciação miofibroblástica na cicatrização de feridas em	Diminuiu o tempo e melhorou o processo de reparação de feridas. Além de possibilitar a associação dos mecanismos de ação

			ratos tratados com ozônio injetado por via subcutânea.	da superexpressão do FGF2 à técnica injetável de ozônio.
(BORGES, Talita Lilian <i>et al.</i> , 2019)	Ozonioterapia no tratamento de cães com dermatite bacteriana: relato de dois casos.	Clínico Veterinário, em cães	Estudo clínico para avaliar a evolução do processo de cicatrização em animais	Nos cães submetidos à ozonioterapia foi verificado a reparação tecidual completa.
(IZADI, Morteza <i>et al.</i> , 2019)	Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing	Clínico	Estudo para avaliar a segurança e a eficácia do ozônio no reparo tecidual de úlceras nos pés de pacientes diabéticos	O tratamento possibilitou uma redução do tempo de recuperação, além de diminuir a taxa de amputação dos pacientes.
(MARCHESINI, Bruna Fuhr; RIBEIRO, Silene Bazi, 2020)	Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas.	Relato de caso	Verificação do efeito da ozonioterapia na cicatrização de ferida crônica em paciente com Diabetes <i>mellitus</i>	Ocorreu redução da ferida, além da melhora na hidratação, redução de escamação e cicatrização da pele.
(MOTA, Marcio Rabelo <i>et al.</i> , 2020)	Influência da ozonioterapia na cicatrização de úlceras do pé diabético.	Clínico	Avaliação da influência na técnica de ozonioterapia em pacientes com feridas do pé diabético	Validou o uso do ozônio como desinfetante, bactericida, fungicida, cicatrizante da lesão. Útil como uma opção terapêutica complementar ao tratamento convencional.
(PCHEPIORK A, Robson <i>et al.</i> , 2020)	Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of rats.	Experimental em ratos	Avaliação dos efeitos bioquímicos e histopatológicos do tratamento com ozônio em modelo experimental de osteomielite em ratos.	Proporcionou o aumento dos mecanismos antioxidantes, além de diminuir o estresse oxidativo nos ratos tratados.

(ZENG, Jinrong <i>et al.</i> , 2020)	Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. <i>Int Immunopharmacol.</i>	Clínico	Estudo dos efeitos da terapia tópica com ozônio na diversidade do microbioma em lesões de dermatite atópica	Promoveu a restauração da diversidade microbiológica da pele nas lesões, além do caráter antibacteriano.
(DUPERET-CARVAJAL, Danay <i>et al.</i> , 2021)	Ozonoterapia como tratamento coadjuvante em la úlcera corneal grave bacteriana.	Clínico	Caracterização dos pacientes com úlceras bacterianas de córnea grave tratados com ozonioterapia local como coadjuvante ao tratamento protocolizado.	Evidenciou positivamente o caráter antimicrobiano da técnica de ozonioterapia.
(DIAS, Eleusa Nogueira <i>et al.</i> , 2021)	A atuação da ozonioterapia em feridas neuropáticas, infecções e inflamações: uma revisão sistemática.	Revisão de literatura	Análise dos estudos na literatura sobre Ozonioterapia no tratamento de feridas, neuropáticas, infecções e inflamações e seus mecanismo de ação na terapia.	Foram evidenciadas de forma positiva o uso do ozônio para tratamento de processos inflamatórios, doenças infecciosas, feridas, neuropáticas, entre outras. Dando ênfase a importância da ozonioterapia como PICS para o SUS.
(DE OLIVEIRA, Marisol Soares Gomes <i>et al.</i> , 2021)	Ozone therapy in pressure injuries as na alternative to nursig care	Clínico	Avaliação da eficácia da ozonioterapia no tratamento de lesões por pressão na assistência pela enfermagem.	A ozonioterapia apresentou alternativas eficazes no tratamento em lesão por pressão, efeitos antioxidantes, bactericidas e na regeneração celular.
(PIRES, Juliana Rico <i>et al.</i> , 2021)	Effect of systemic ozone therapy as a biomodulator of tissue regeneration and inflammatory response in rats	Experimental em ratos	Avaliação do efeito sistêmico da terapia biooxidativa com O _{3(g)} no reparo tecidual de feridas em ratos.	Apresentou efeito biomodulador, anti-inflamatório, e no aumento da reparação e regeneração tecidual.

(TRICARICO, Gerardo; TRAVAGLI, Valter, 2021)	The Relationship between ozone and Human Blood in the Course of a Well-Controlled, Mild, and Transitory Oxidative Eustress.	Clínico	Validação a prática da ozonoterapia como tratamento adjuvante em plena conformidade com a fisiologia de todo o organismo.	Destacou a técnica de ozonioterapia como ideal para uso em doenças de caráter metabólicas crônicas, agravadas pelo stress oxidativo crónico.
--	---	---------	---	--

Fonte: Elaborada pelos autores (2023)

Adicionalmente, foram ainda evidenciadas respostas positivas quanto ao uso do ozônio para o tratamento de doenças infecciosas, processos inflamatórios, feridas e neuropatias (DIAS *et al.*, 2021) além de seu potencial de atuar como bactericida, fungicida (MOTA *et al.*, 2020, ZENG *et al.*, 2020, DE OLIVEIRA *et al.*, 2021) e na melhora da hidratação, redução de escamação e cicatrização da pele (MARCHESINI; RIBEIRO, 2020). Zeng *et al.* (2020) sugerem ainda que a terapia tópica com ozônio não exhibe apenas efeitos bactericidas, mas também envolve a restauração da diversidade microbiológica da pele na dermatite atópica em pacientes.

Tomados em conjunto, os efeitos e benefícios descritos, reforçam a importância de mais investigações sobre o uso da ozonioterapia em diversas condições para melhor conhecimento de sua aplicação bem como a avaliação da inserção desta técnica como PICS no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão bibliográfica realizada demonstrou que o ozônio, quando utilizado na técnica da ozonioterapia, apresenta ação eficaz no processo de cicatrização, propriedades antibacteriana, antisséptica, moduladora do estresse oxidativo, além de atuar na melhora da circulação periférica, proliferação celular e oxigenação. Apresentou ainda propriedades imunoestimulantes, mostrando seu potencial como uma possível opção para tratar e prevenir doenças e complementar procedimentos estéticos. A aplicação da ozonioterapia, contribuiu para a redução do tempo de recuperação de lesões em pacientes com diabetes e, conseqüentemente, para a redução da morbidade. A análise dos artigos científicos revelou que a ozonioterapia é uma terapia de amplo espectro, com potencial para tratar diversas condições clínicas, desde que em concentrações conhecidas e controladas, além de formas de administração indicadas para uma ação eficaz e segura dentro do objetivo proposto à técnica. Toda via, a presente pesquisa sugere a realização de novos estudos para melhor explorar o potencial da ozonioterapia no tratamento de outras enfermidades e sua aplicação como PICS no contexto da saúde pública.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **NOTA TÉCNICA No 43/2022/SEI/GQUIP/GGTPS/DIRE3/ANVISA.**

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/produtos-para-saude/notas-tecnicas/nota-tecnica-no-43-2022-sei-gquip-ggtps-dire3-anvisa>. Acesso em: 22 abr. 2023.

ANZOLIN, Ana Paula; BERTOL, Cherise Dallazem. Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: a systematic review. **Brazilian Journal of Pain (BrJP)**. São Paulo, v. 1, n. 2, p. 171–175, 2018.

ANZOLIN, Ana Paula; DA SILVEIRA-KAROSS, Níncia Lucca; BERTOL, Charise Dallazem. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? **Medical gas research**, v. 10, n. 1, p. 54-59, 2020.

BITTENCOURT, Elaine dos Santos Batista; MORAIS, Jynani Pichara; ASSIS, Lívia. Ozonioterapia: Perspectiva de tratamento em deiscências cicatriciais. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 6, e9112641645, 2023.

- BORGES, Talita Lilian *et al.* Ozonioterapia no tratamento de cães com dermatite bacteriana: relato de dois casos. **R. cient. eletr. Med. Vet**, v. 32, p. 11, 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 702, de 21 de março de 2018**. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC. [s/l], 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html. Acesso em: 22 abr. 2023.
- CAETANO, Maincon Henrique *et al.* Ação antimicrobiana do gás ozônio em superfícies e na aeromicrobiota. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, eAPE02712, 2021.
- CHAGAS, N. T. C. *et al.* Tratamento de ferida em *Coendou prehensilis* (Rodentia: Erethizontidae) com laserterapia e ozonioterapia: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, p. 953-958, 2019.
- DE OLIVEIRA, Marisol Soares Gomes *et al.* Ozonioterapia em lesão por pressão como alternativa de assistência em enfermagem. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e58910313777, 2021.
- DI MAURO, Rosaria *et al.* The biochemical and pharmacological properties of ozone: the smell of protection in acute and chronic diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 3, p. 634, 2019.
- DIAS, Eleusa Nogueira *et al.* A atuação da ozonioterapia em feridas, neuropatias, infecções e inflamações: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 5, p. 48604-48629, 2021.
- DUPERET-CARVAJAL, Danay *et al.* Ozonoterapia como tratamiento coadyuvante en la úlcera corneal grave bacteriana. **Revista información científica**, v. 100, n. 3, 2021.
- GIL, Antonio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002. p. 42.
- GUPTA, Shiva; DEEPA, D. Applications of ozone therapy in dentistry. **Journal of Oral Research and Review**, v. 8, n. 2, pág. 86-91, 2016.
- ISCO. **Declaração de Madrid sobre Ozonioterapia**. 3ª ed. Madrid (Espanha), 2020.

IZADI, Morteza *et al.* Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, p. 822-825, 2019.

LIMA, Manoel J. A.; FELIX, Erika P.; CARDOSO, Arnaldo A. APLICAÇÕES E IMPLICAÇÕES DO OZÔNIO NA INDÚSTRIA, AMBIENTE E SAÚDE. **Química Nova**, v. 44, n. 9, p. 1151–1158, 2021.

MARCHESINI, Bruna Fuhr; RIBEIRO, Silene Bazi. Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas. **Fisioterapia Brasil**, v. 21, n. 3, p. 281-288, 2020.

MOTA, Márcio Rabelo *et al.* Influência da ozonioterapia na cicatrização de úlceras do pé diabético. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 8, p. 58274-58286, ago. 2020.

NEVES, Sthefany Borges das; ARAUJO, Wellen Simone de Barros. **Os efeitos terapêuticos da Ozonioterapia ao portador de pé diabético: Uma revisão integrativa da literatura**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem) – Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, 2019.

ORNELAS, Patrícia Thatiane Sousa Ferreira *et al.* As evidências científicas da eficácia do uso da ozonioterapia frente à legislação sanitária brasileira. **REVISA**. v. 9, n. 2, p 320-326, 2020.

PCHEPIORKA, Robson *et al.* Effect of ozone therapy on wound healing in the buccal mucosa of rats. **Archives of Oral Biology**, v. 119, 104889, 2020.

PIRES, Juliana Rico *et al.* Effect of systemic ozone therapy as a biomodulator of tissue regeneration and inflammatory response in rats. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 50, e20210046, 2021.

SOARES, Ciro D. *et al.* Effects of subcutaneous injection of ozone during wound healing in rats. **Growth factors**, v. 37, n. 1-2, p. 95-103, 2019.

TORTELLI, Síglia Adriana Campos; SARAIVA, Leonardo; MIYAGAKI, Daniela Cristina. Effectiveness of acupuncture, ozonio therapy and low-intensity laser in the treatment of temporomandibular dysfunction of muscle origin: a randomized controlled trial. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 48, e20190107, 2019.

TRICARICO, Gerardo; TRAVAGLI, Valter. The Relationship between ozone and Human Blood in the Course of a Well-Controlled, Mild, and Transitory Oxidative Eustress. **Antioxidants**, v. 10, n. 12, 2021.

WU, Meng-Yu *et al.* Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. **Cell Physiol Biochem**, v. 46, n. 4, pág. 1650-1667, 2018.

ZENG, Jinrong *et al.* Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. **International Immunopharmacology**, v. 80, p. 106191, 2020.

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