OZÔNIO
um Fármaco Multifatorial

FONTE: ARQUIVO PESSOAL

"Ozone: a multifatorial drug"

"Ozono: Un medicamento multifactorial"

RESUMO: O ozônio é um fármaco em forma gasosa que apresenta ampla aplicabilidade médica. Em função das doses e concentrações utilizadas, pode apresentar efeitos antissépticos, imunomodulatórios e analgésicos, tratando doenças sistêmicas, ortopédicas, dermatológicas e até mesmo oncológicas. Sua grande acessibilidade e baixo custo tornam a terapia muitas vezes banalizada e pouco creditada entre o meio médico e científico, apesar das inúmeras publicações disponíveis. Sua execução deve ser exclusiva a médicos e médicos veterinários e deve ser realizada com critérios técnicos, ética e consciência.

Unitermos: ozonioterapia, infecção, inflamação, dor, gás

ABSTRACT: Ozone is a gaseous drug with broad medical applicability. Depending on the doses and concentrations used, it may present antiseptic, immunomodulatory and analgesic effects, treating systemic, orthopedic, dermatological and even oncological diseases. Its great accessibility and low cost make the therapy often banalized and poorly credited between the medical and scientific environment, despite the numerous publications available. The execution should be exclusive to physicians and veterinarians and should be performed with technical, ethical and conscientious criteria.

Keywords: ozonotherapy, infection, inflammation, pain, gas

RESUMEN: El gas ozono es una forma de fármaco que tiene una amplia aplicabilidad médica. Debido a las repetidas dosis y concentraciones pueden proporcionar antiséptico, analgésico y efectos inmunomoduladores, el tratamiento de enfermedades sistémicas, ortopédica, dermatológicas y oncológicas incluso. Su gran accesibilidad y bajo costo hacen que la terapia a menudo trivializado y poco le atribuye entre la comunidad médica y científica, a pesar de las numerosas publicaciones disponibles. Su ejecución debe ser única para los veterinarios y los médicos y debe ser realizado con criterios técnicos, la ética y la conciencia.

Palabras clave: ozonoterapia, infección, inflamación, dolor, gas

Dra. Roberta Carvalho Basile* *(carvalho.basile@gmail.com)*
MV., Professora de Clínica e Cirurgia de Grandes Animais, UNICEP São Carlos, SP

MSc. Laryssa Rosseto
Doutoranda FCAV-UNESP Jaboticabal, SP

MV. Lara Antoniassi del Rio
Residente UNIRP, São José do Rio Preto, SP

Dr. Jean Guilherme Joaquim
Instituto Bioethicus, Botucatu, SP

Dra. Paola Castro Moraes
MV., Professora de Clínica Cirúrgica Veterinária, FCAV UNESP Jaboticabal, SP

** Autora para correspondência*

Introdução e Discussão

Ozônio é um gás natural cuja molécula é composta por 3 oxigênios que se ligam em uma reação endotérmica. Foi descoberto em 1840 por Christian Friedrich Schobein ao realizar um experimento com arco voltaico e perceber um "cheiro de eletricidade" no ar ao final do experimento. Sua primeira aplicação médica foi realizada durante a Primeira Guerra Mundial nas bases do exército alemão, como estratégia de tratamento dos ferimentos de guerra[1].

Ozonioterapia é definida pelo Comitê Científico Internacional de Ozonioterapia como um tratamento médico que utiliza uma mescla de gases oxigênio-ozônio (0,05 à 5% de ozônio) como agente terapêutico para tratar um amplo conjunto de enfermidades[6].

Os equipamentos médicos possuem mecanismos de geração induzido pelo efeito corona, em que o oxigênio medicinal (puro, 100% e estéril) é conduzido por meio de uma mangueira de silicone até uma bobina elétrica, a qual fornece energia para a formação da mistura gasosa em concentrações pré-estabelecidas pelo operador (**Figura 1**).

O ozônio possui mecanismos de ação diretas e indiretas. Ao entrar em contato direto com microrganismos, promove a oxidação imediata de suas membranas ou cápsulas plasmáticas, resultando em poros que promovem o desbalanço hidroeletrolítico e a morte celular[5]. O mecanismo indireto ocorre principalmente nas aplicações por vias sistêmicas, cuja resposta é dependente da ativação de

FONTE: ARQUIVO PESSOAL

Figura 1: Equipamento gerador de ozônio medicinal.

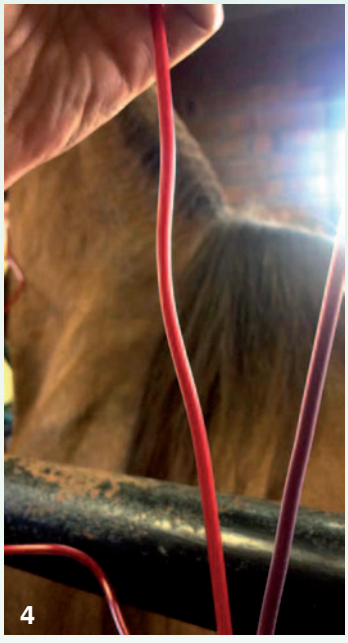
mecanismos de transdução nuclear, mediado pelo gene Nrf2, da síntese de enzimas antioxidantes tais como superóxido dismutase, catalase, glutationa peroxidase e heme-oxigenase-1 e interleucinas anti-inflamatórias[6]. O gás possui efeito antisséptico, não possui efeito antibiótico. Isto quer dizer que, para eliminar microrganismos, necessita de contato direto com eles, em aplicações por vias tópicas ou cavitárias.

O gás atua como fármaco, possuindo faixa terapêutica, doses ineficazes e doses tóxicas. Os valores preconizados para humanos são diretamente transpostos para o uso em animais, sem haver até o momento demais estudos espécie-específicos. São utilizadas doses entre 0,01 à 0,1 mg/kg/dia quando o gás é aplicado por vias sistêmicas[9].

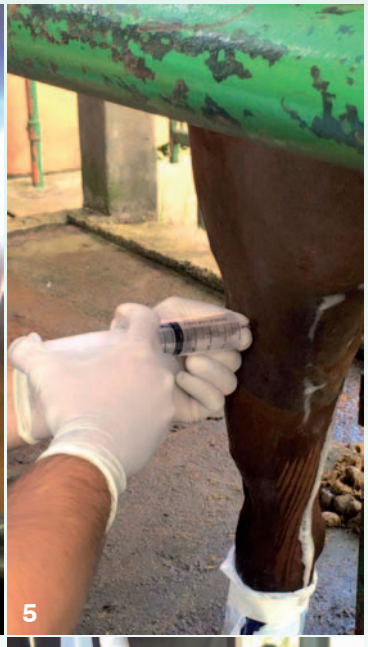
Sistemicamente, o ozônio pode ser aplicado entre concentrações de 10 à 40 mg/mL diretamente na forma de gás por via intra-retal/intravaginal (**Figura 2**), ou diluído em solução salina 0,9% (**Figura 3**) ou sangue do próprio paciente (**Figura 4**) por via intravenosa (auto-hemoterapia maior) ou intramuscular (auto-hemoterapia menor), apresentando ações imunomodulatórias. Pode ainda ser aplicado na forma de gás por via intra-articular (**Figura 5**), perilesional, paravertebral (**Figura 6**), perifacetária, intradiscal, ótica, óptica, intravesical, tópica, intraperitoneal, intramuscular (**Figura 7**), técnica de *bagging* (**Figura 8**) e *flushing* (**Figura 9**), apresentando por estas vias ações antisséptica, anti-inflamatória e analgésica. A via inalatória é proibida por causar broncoatelectasia[11].

FONTE: ARQUIVO PESSOAL

Figura 2: Ozonioterapia por via retal em equino. Figura 3: Processo de ozonização de fluidos.



FONTE: ARQUIVO PESSOAL



FONTE: ARQUIVO PESSOAL

Figura 4: Sangue ozonizado para auto-hemoterapia maior. Esquerda, sangue em coloração vermelha clara pós ozonização. Direita, sangue obtido por punção venosa.

Figura 5: Aplicação intrarticular de ozônio para tratamento de osteoartrite.

Figura 6: Aplicação paravertebral de ozônio para tratamento de lombalgia.

Figura 7: Aplicação de ozônio para disfunção sacroilíaca.

FONTE: ARQUIVO PESSOAL

FONTE: ARQUIVO PESSOAL

FONTE: ARQUIVO PESSOAL

FONTE: ARQUIVO PESSOAL

Figura 8: Técnica de "bagging" para tratamento de feridas. Figura 9: Técnica de "flushing" para tratamento de afecções de casco.

As concentrações a serem aplicadas nas vias locais ou tópicas devem variar entre 10 e 70 mg/mL, sendo que quanto maior a concentração escolhida, maior o efeito antisséptico. Porém a escolha da concentração deve ainda respeitar os limites de toxicidade de cada tecido. Tecidos e órgãos mais delicados devem receber concentrações menores para que não haja necrose, tais como mucosas, alças intestinais e olhos[6].

A citotoxidade do ozônio foi testada em ratos e determinada por via intraperitoneal como sendo de 2,3 mg/kg. A partir de 1,4 mg/kg o ozônio começa a apresentar efeitos clastogênicos[3]. Portanto, a ozonioterapia apresenta um fator de segurança de 14 vezes ao se respeitar os limites de dose preconizados (0,01 à 0,1 mg/kg)[4]. Apresenta ainda contra-indicações em casos de anemia hemolítica, estados de estresse oxidativo agudo, trombocitopenia severa, hemorragias de grande profusão, entre outras.

Ao entrar em contato com fluidos orgânicos, o ozônio rapidamente oxida moléculas resultando em radicais livres e lipoperóxidos. Os radicais livres formados (ânion superóxido, peróxido de hidrogênio, ânion hidroxila) possuem meia vida de 60 segundos, sendo rapidamente inativados pelos antioxidantes sistêmicos. Já os lipoperóxidos são mais duradouros e gerados pela oxidação de lipídeos livres, sendo os principais formados o malondialdeído (MDA) e 4-hidroxi-nonenal (4HNE)[11].

Estes lipoperóxidos circulam por todos os órgãos, distribuindo a mensagem de estado de estresse oxidativo aos tecidos. Cada tipo celular responde de forma específica à mensagem recebida. Por exemplo, as hemácias aumentam a disponibilização de oxigênio por diminuição da afinidade da hemoglobina ao oxigênio[2]; as células endoteliais promovem vasodilatação local pela liberação de óxido nítrico[8]; as plaquetas liberam fatores de crescimento e transformadores de crescimento de fibroblastos[8]; aumenta a atividade fagocitária de neutrófilos[10]; liberação de interleucinas anti-inflamatórias e enzimas antioxidantes[11].

A ativação do gene Nrf2 pela ozonioterapia foi verificada em um estudo[7] que constatou o pico de atividade 30 minutos após a administração de autohemoterapia maior em 6 pacientes humanos. Além disso, verificaram ainda relevante aumento na produção de superóxido dismutase, catalase e glutationa reduzida, atuando como modulador do estresse oxidativo e da inflamação.

A ozonioterapia é uma técnica de tratamento ampla, que pode oferecer efeitos antissépticos, anti-inflamatórios, imunomodulatórios e analgésicos a depender das doses e concentrações utilizadas. Possui mecanismos de ação sistêmica complexos, atuando diretamente como mensageiro de estresse oxidativo e promovendo a ativação de genes com funções citoprotetoras. Necessita ser utilizada de forma técnica e responsável pois, como qualquer fármaco, apresenta toxicidade, contra-indicações e efeitos adversos. ✚

Referências

1. BOCCI, V. **Ozone: a New Medical Drug** - 2.ed., Ed. Springer, p.315, 2011.

2. CLAVO, B.; PÉREZ, J.L.; LÓPEZ, L.; SUÁREZ, G.; LLORET, M.; RODRÍHUEZ, V.; MACÍAS, D.; SANTANA, M.; MORERA, J.; FIUZA, D.; ROBAINA, F.; GÜNDEROTH, M. Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, 9(2): 251-256, 2003.

3. FERNÁNDEZ, S.I.; QUINZAN, C.; MENÉNDEZ, S.; GÓMEZ, M. Estudio de posibles efectos teratogennicos y mutagénicos en animals de experimentación por vía intraperitoneal e intramuscular. **Revista CENIC Ciências Biológicas (Cuba)** 20(1-3): 45-47, 1989.

4. GONZÁLEZ, R.; ROMAY, C.; DIAZ-LLERA, S. Estudios sobre genotoxicidad del ozono. **Revista Cubana de Investigacción Biomédica** 23(3): 177-183, 2004.

5. FONTES, B.; HEIMBECKER, A.M.C.; BRITO, G.S.; COSTA, S.F.; VAN DER HEIJDEN, I.; LEVIN, A.S.; RASSLAN, S. Effect of low-dose gaseous ozone on pathogenic bacteria. **BMC Infectious Diseases** 12: 358, 2012.

6. ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy. **Madrid Declaration on Ozonetherapy** (2nd ed.), 2015. Disponível em: http://aepromo.org/en/madrid-declaration-on-ozone-therapy/. Acessado em 14 de abril de 2017.

7. RE, L.; MARTINEZ-SANCHEZ, G.; BORDICCHIA, M.; MALCANGI, G.; POCOGNOLI, A.; MORALES-SEGURA, M.A.; ROTCHILD, J.; ROJAS, A. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. **European Journal of Pharmacology**, 742: 158-162, 2014.

8. VALACCHI, G.; BOCCI, V. Studies on biological effects of ozone: 11. Release factors from human endothelial cells. **Mediators of Inflammation**, 9: 271-276, 2000.

9. VIEBAHN-HÄNSLER, R.; FERNÁNDEZ, O.S.; FAHMY, Z. Ozone in Medicine: The low-dose concept - Guidelines and treatment strategies. **Ozone: Science and Engineering**, 34: 408-424, 2012.

10. VOLKHOVSKAYA, N.B.; TKACHENKO, S.B.; BELOPOLSKY, A.A. Modulation of phagocytic activity of blood polynuclear leukocytes with ozonated physiological saline. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine** 146(5): 559-561, 2011.

11. ZANARDI, I.; BORRELI, E.; VALACCHI, G.; TRAVAGLI, V.; BOCCI, V. Ozone: a multi-faceted molecule with unexpected therapeutic activity. **Current Medicinal Chemistry**, 23: 304-314, 2016.