

CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**OZONIOTERAPIA COMO TRATAMENTO COMPLEMENTAR NA
MEDICINA VETERINÁRIA**

Aluna: Isabela Sardinha Viana

Matrícula: 142005828-0

Disciplina: Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária

Supervisor acadêmico: Prof^ª. Mariana da Costa Gonzaga

Palmas – TO

2022

OZONIOTERAPIA COMO TRATAMENTO COMPLEMENTAR NA MEDICINA VETERINÁRIA

RESUMO

O Ozônio, molécula descoberta no ano de 1940 por Schönbein - mas presente na atmosfera há séculos - possui efeito paradoxal na Camada de Ozônio, bem como nas reações geradas no organismo. Sua administração em doses criteriosas, provoca um estresse oxidativo momentâneo nas células, capaz de gerar uma cascata de reações positivas mediadas pela homeostase sanguínea que por fim, promovem um efeito terapêutico. O objetivo desta revisão é trazer à tona os seus efeitos benéficos, como ocorre a cascata de reações formadas pela administração da mistura entre O²-O³, e como o dogma de que ela é sempre tóxica, independente da dosagem, pode ser considerado não somente um equívoco como um empecilho para que práticas de bons resultados e baixo custo sejam adotadas.

Palavras-chave: ozônio; ozonioterapia; medicina veterinária; terapia complementar.

OZONOTHERAPY AS A COMPLEMENTARY TREATMENT IN VETERINARY MEDICINE

ABSTRACT

Ozone, a molecule discovered in 1940 by Schönbein - but present in the atmosphere for centuries - has a paradoxical effect on the ozone layer, as well as on the reactions generated in the body. Its administration in judicious doses causes a brief oxidative stress on the cells, capable of generating a cascade of positive reactions mediated by blood homeostasis that ultimately promotes a therapeutic effect. The purpose of this review is to bring to light its beneficial effects, how the cascade of reactions formed by the administration of the O²-O³ mixture occurs, and how the dogma that it is always toxic, regardless of dosage, may be considered not only a misconception but also a hindrance to the adoption of practices that generate good results and have low cost.

Keywords: ozone; ozone therapy; veterinary medicine; complementary therapy.

1 INTRODUÇÃO

O Ozônio é um gás composto por três átomos de Oxigênio (O^3), que se faz presente na atmosfera, e sempre possuiu papel importante na proteção da Terra contra os raios ultravioletas do sol (BOCCI, 2004). Mesmo já existindo na atmosfera há séculos, a primeira vez em que esse gás foi detectado, foi através do físico alemão Martinus von Marum, em 1785 (RODRÍGUEZ, 2017).

Entretanto, somente em 1940 esse gás foi observado e nomeado pelo químico Christian Friedrich Schönbein, que após realizar um experimento de eletrólise da água, foi capaz de observar a liberação de um odor forte e pungente muito característico desse gás (BOCCI et al., 2009). Esse mesmo odor que já havia sido observado por Homero em 3.000 a. C, como um “fedor terrível de enxofre” após o aparecimento de raios (ROWLAND, 2006).

Por causa dessa característica, o gás foi nomeado como “Ozônio”, que significa “odoroso” (RODRÍGUEZ, 2017). Além das suas características sensoriais, como odor característico e cor azul-celeste, o Ozônio possui características moleculares capazes de provocar grandes reações de oxidação, sendo até mesmo considerado como uma espécie de “oxigênio super ativo” (BOCCI, 2004, p. 14). Isso se deve à sua configuração molecular, que o torna altamente instável, decompondo-se rapidamente de Oxigênio triatômico (O^3) a Oxigênio diatômico (O^2) (RODRÍGUEZ, 2017), reatividade que, inclusive, dificulta o armazenamento desse gás (BOCCI, 2004).

Alguns relatos, descrevem que o seu primeiro uso para fins terapêuticos, foi no tratamento de gangrena gasosa pós-traumática em soldados alemães durante a 1ª Guerra Mundial (BOCCI, 2004). Considerando a descoberta do Ozônio por Schönbein, o interesse na utilização e benefícios da ozonioterapia, foi aumentando cada vez mais no decorrer do tempo, mesmo que a sua consolidação ainda não fosse fácil, considerando o fato de que ainda há resistência da comunidade médica diante dessa terapia, além da falta de acessibilidade e recursos financeiros, mesmo tempos atuais. (ISCO3, 2020).

Este trabalho visa esclarecer os benefícios e utilizações do tratamento com o Ozônio na Medicina Veterinária bem como as suas reações mais esperadas, as formas de aplicação sugeridas, as contraindicações desse tratamento e vários outros aspectos relevantes sobre essa terapia que, ainda que tenha sido descoberta há tempos, é pouco difundida e validada se comparada aos tratamentos ortodoxos comumente utilizados.

2 PRIMEIRAS UTILIZAÇÕES NA MEDICINA HUMANA

O primeiro relato da utilização do Ozônio para uma finalidade terapêutica ocorreu na Primeira Guerra Mundial para o tratamento de soldados alemães acometidos por gangrena gasosa causada por bactérias do gênero *Clostridium*. Uma área que também foi pioneira no tratamento com o ozônio foi a área da Odontologia, quando o dentista suíço E. A. Fisch (1899-1966) teve a sua primeira ideia de usar água ozonizada ou o gás como forma de tratamento. Outro momento importante ocorreu no ano de 1936, quando um médico francês, o Dr. P. Auborg, injetou uma mistura de O^2 - O^3 diretamente na veia cubital, tornando a prática tão perigosa a ponto de ser proibida no decorrer dos anos (BOCCI et al., 2009).

3 PRIMEIRAS UTILIZAÇÕES NA MEDICINA VETERINÁRIA

O primeiro estudo realizado em animais experimentais, foi relatado pelo médico veterinário da Universidade de Marburg, Siegfried Schulz, em 1986 (RODRÍGUEZ, 2017). Os estudos de Schulz (1986) relatam que a administração da mistura entre gás O^2 e O^3 via intrarretal e oral, foram capazes de prevenir uma enterocolite induzida por clindamicina fatal em hamsters anões Djungarianos. Porém pelo fato de serem espécies onívoras, esse estudo acabou sendo mais relevante para o homem do que para outras espécies de animais dentro da Medicina Veterinária.

4 OUTRAS UTILIZAÇÕES FORA DA MEDICINA

Além das propriedades terapêuticas que serão descritas nas próximas seções, o Ozônio também se faz útil na desinfecção de água potável e na melhoria das suas propriedades organolépticas. Ele também funciona como agente antimicrobiano para o armazenamento e processamento de alimentos (BOCCI, 2004), além da sua grande utilidade no ramo da aquicultura e na indústria têxtil. Além dos seus efeitos clínicos, ele pode ser aplicado na esterilização de instrumentos médicos, fios de sutura e termômetros clínicos (GARCIA, 2014).

5 O OZÔNIO

5.1 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

O Ozônio (O_3) é uma molécula que possui uma estrutura cíclica e que apresenta vários estados mesoméricos em um equilíbrio dinâmico (BOCCI et al., 2009) (fig. 1). Esse gás é produzido através de uma ruptura na molécula de oxigênio mediada por altas descargas de voltagem elétrica onde o oxigênio reage e, ao se combinar com outras moléculas de oxigênio livres, forma o O_3 (DE RENZO, 1981). Devido às suas características de grande volatilidade, (SMITH, 2007) esse gás se decompõe de forma espontânea, sendo considerado o terceiro agente oxidante mais forte, ficando atrás somente do Flúor e do Persulfato (BOCCI et al., 2009).

Figura 1 – Estrutura e estados mesoméricos do ozônio

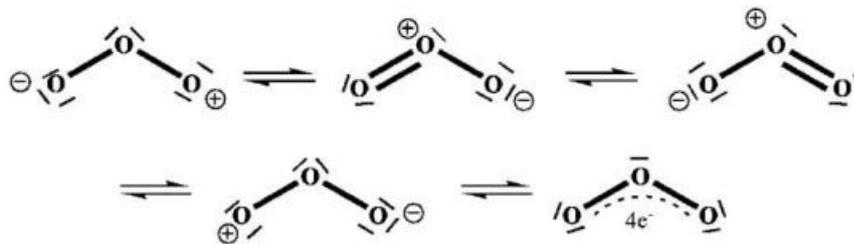


Figura 1. Estrutura e estados mesoméricos do ozônio.

Fonte: BOCCI et al., 2009.

5.2 PRINCIPAIS REAÇÕES DO OZÔNIO

E é exatamente a natureza volátil desses estados mesoméricos que é capaz de promover respostas positivas ao organismo (SMITH, 2007). O mecanismo de ação do Ozônio (fig. 2) será abordado de forma mais profunda no segundo capítulo. Mas, superficialmente falando, o processo de ozonização do sangue é caracterizado pela formação de ROS (Espécies Reativas de Oxigênio) e LOPs (Produtos da Oxigenação de Lipídios). Eles atuam em duas fases: Na fase em que é produzido o ROS, o H^2O^2 é o radical livre que surge de forma mais precoce e é também o que desaparece mais rápido, em cerca de 1 minuto. Já na fase onde são produzidos os LOPs, eles atingem os sistemas vasculares, atuam nas células endoteliais e eventualmente nas células

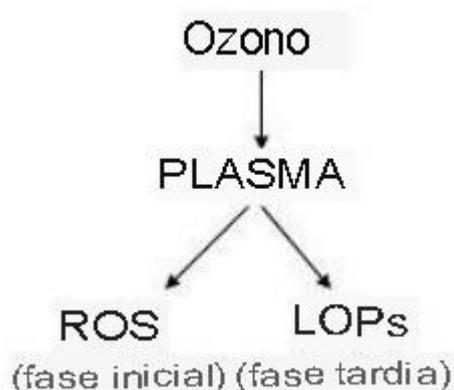
parenquimosas, atuando de forma tardia, porém eficaz (BOCCI et al., 2009). Logo, somente a segunda reação é responsável pelos efeitos terapêuticos do O³ (BOCCI, 2004)

O princípio da utilização do ozônio visa promover um leve estresse oxidativo agudo, porém transitório, onde para promover a homeostase celular o organismo induz uma resposta antioxidante capaz de reverter um possível quadro de estresse oxidativo crônico, gerando efeitos positivos ao organismo (BOCCI et al., 2009).

O grande paradoxo aqui, se deve ao fato de que o mesmo poder oxidativo que essa molécula possui e que é capaz de promover efeitos terapêuticos, é também responsável por promover efeitos tóxicos ao organismo caso não seja administrada em doses criteriosas, levando em consideração fatores como: concentração, tempo de exposição e formas de administração (BOCCI, 2004).

Esse conceito é válido para qualquer molécula, considerando que o que diferencia um agente terapêutico de um agente tóxico, é a dose e o tempo de exposição (BOCCI, 2004). Doses muito baixas, na melhor das hipóteses, provocam um efeito placebo; porém doses muito altas são capazes de provocar um efeito negativo. O ideal aqui, é provocar um estresse oxidativo breve e um pouco acima do nível limiar, que seja capaz de desencadear uma cascata de reações biológicas, mas sem causar toxicidade ao organismo. (BOCCI et al., 2009).

Figura 2 – Mecanismo de ação da reação entre ozônio e plasma sanguíneo



Fonte: BOCCI, 2004, adaptado pela autora.

5.3 PRODUÇÃO NATURAL DO OZÔNIO

O Ozônio também é produzido naturalmente na estratosfera pela radiação UV (183nm) a cerca de 25 a 30km da superfície da Terra. Os raios UV dividem uma molécula de oxigênio diatômico em dois átomos de oxigênio altamente reativos que, através de uma reação

endotérmica, se combinam a uma molécula de oxigênio intacta, formando o oxigênio tri atômico (O^3). O Ozônio também é formado durante a descarga elétrica de um raio, como foi proposto pelo químico Schönbein em 1839 (BOCCI et al., 2009).

A quantidade troposférica do Ozônio deve ser cerca de $1\text{mg}/\text{m}^3$ (0,001 ppm), dez vezes menor que nosso limiar de percepção do seu odor. Porém, devido às emissões humanas de gases na atmosfera associadas a moléculas de NO, NO^2 , metano e outros gases, os níveis desse gás aumentaram, podendo variar de 200 a $900\text{mg}/\text{m}^3$, tornando-o consideravelmente tóxico (BOCCI et al., 2009).

5.4 PRODUÇÃO DO OZÔNIO PARA USO MEDICINAL

Como já dito, os métodos para obtenção de ozônio são baseados na radiação UV, descarga corona e através de um processo eletroquímico (BOCCI, 2004).

O Ozônio medicinal é produzido através de um gerador que consiste em 2-4 tubos de alta tensão, ligados em série a um programa eletrônico capaz de criar diferenças de tensão entre 4.000 e 13.000 volts. O Ozônio é formado no momento em que o oxigênio passa através de uma abertura entre essas altas tensões e os eletrodos de terra, denominada como descarga corona. A eletrólise quebra essa molécula de oxigênio, gerando moléculas únicas de oxigênio livres, que se ligam a outras semelhantes formando o O^3 . A mistura indicada e segura para a terapia de ozônio, deve conter uma porcentagem de no máximo 5% de Ozônio e 95% de Oxigênio (BOCCI, 2004).

Devido à sua instabilidade, é recomendado que ele seja gerado “ex tempore” utilizando sempre o oxigênio medicinal, ou seja, oxigênio puro. (BOCCI et al., 2009) É recomendado também que o ozono terapeuta responsável tenha um gerador seguro, atóxico e reprodutível. Devido à alta capacidade oxidante desse gás, o gerador deve ser construído com materiais que são resistentes à oxidação, como o aço inoxidável, o vidro Pyrex, Teflon e poliuretano, para que assim não haja riscos de o gás ser liberado para o ambiente (BOCCI, 2004).

5.5 MÉTODOS PARA DETERMINAR A CONCENTRAÇÃO DO GÁS

A dose de ozônio a ser administrada é feita pela multiplicação do volume (ml) pela sua concentração (mcg/ml). Exemplo: O volume de gás é de 100 ml e a sua concentração é de $40\text{mcg}/\text{ml}$. Logo, a dose total de Ozônio é feita pelo cálculo: $100 \times 40 = 4000\text{mcg}$ ou $4,0\text{mg}$ (BOCCI, 2004). Lembrando que a taxa de ozônio e oxigênio são inversamente proporcionais e

que a taxa de ozônio nunca deve ultrapassar de 5% do valor total da mistura. (BOCCI et al., 2009)

Uma vez que a concentração de ozônio e oxigênio presentes na mistura devem ser criteriosamente mensuradas, é indispensável também que o gerador utilizado seja submetido a uma manutenção periódica para uma entrega de concentração precisa (BOCCI, 2004).

5.6 ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DO OZÔNIO

Como já mencionado anteriormente, o conceito válido para qualquer molécula é de que a dose correta é o fator determinante entre agente terapêutico e agente tóxico (tabela 1). Porém, além do fator intrinsecamente tóxico do O³, o sistema broncopulmonar possui particularidades que tornam esse gás altamente tóxico se inalado. Os fluidos de revestimento do trato respiratório (RTLFs) são formados por uma película aquosa que é destruída pela cascata de reações provocada pelo ozônio, diferentemente do sangue, que possui uma capacidade antioxidante capaz de gerar uma ativação fisiológica positiva (BOCCI, 2004).

A pele também se mostra vulnerável a esse gás devido à sua escassez de agentes antioxidantes locais, mas nada comparado ao sistema respiratório (VALACCHI; FORTINO; BOCCI, 2005).

Tabela 1 – Efeitos tóxicos de ozono gasoso em humanos

Tabela 1. Efeitos Tóxicos de ozono gasoso em humanos

O3 nas concentrações em ar (ppmv)	Efeitos tóxicos
0,1	Lacrimação e irritação das vias respiratórias superiores;
1,0-2,0	Rinite, tosse, dor de cabeça, náuseas;
2,0-5,0	Pessoas pré-dispostas podem desenvolver asma e dispneia;
5,0	Edema agudo pulmonar e paralisia respiratória;
10,0	
50,0	Morte em poucos minutos;

Fonte: BOCCI, 2004

Esses dados reforçam o conceito de que concentrações muito baixas são inúteis e que concentrações muito altas são tóxicas, podendo provocar um efeito negativo, que vai desde a lacrimação, mal-estar e fadiga, até a morte em humanos. (BOCCI et al., 2009).

Em animais de laboratório expostos a pequenos níveis da mistura, foi notado um espessamento na parede das vias aéreas, com presença de tecido fibrótico e consequente

enfisema, resultando na diminuição da capacidade respiratória. Em cães, foram observados efeitos menores, como uma leve irritação na traqueia e nos brônquios principais. Lembrando sempre que o grau de toxicidade causado está diretamente ligado ao nível de concentração que o animal foi exposto (STOKINGER; WAGNER; DOBROGORSKI, 1957).

O efeito tóxico causado pela formação de produtos oriundos da ozonização, podem ser evitados pela adição de antioxidantes como a vitamina E e C (VALACCHI; FORTINO; BOCCI, 2005).

Outro exemplo de solução que não deve ser ozonizada é a salina fisiológica (0,9% de NaCl) devido à formação de ácido hipocloroso. Esse composto quando administrado, pode causar inflamação e flebite (BOCCI, 2004).

6 MECANISMOS DE AÇÃO E EFEITO CLÍNICO

O ozônio é chamado por Bocci (2004) de a “droga maravilha do século XXI” e isso se deve à sua capacidade de produzir alguns fenômenos metabólicos no organismo que serão descritos a seguir.

Primeiramente ocorre a indução de proteínas de choque oxidativo (OPS), logo após ocorre uma homeostase promovida pelo organismo gerando uma sobre regulação de enzimas antioxidantes, causando uma consequente normalização do estresse oxidativo e em seguida a liberação de células estaminais da medula óssea (BMSC) (BOCCI, 2004).

Essa cascata de reações provocada pela interação entre Ozônio e o componente aquoso do plasma, produz efeitos terapêuticos, mediados por um estresse oxidativo agudo e de caráter absolutamente transitório, que é capaz de desencadear efeitos biológicos sem promover toxicidade (BOCCI et al., 2009).

Os efeitos biológicos serão segmentados pelos seguintes tópicos: efeito bactericida, fungicida e virucida; efeito anti-inflamatório; efeito imunomodulador; efeito antitumoral e efeito neuroendócrino.

Para os efeitos bactericidas, fungicidas e virucidas, estudos demonstraram que bactérias in vitro, expostas à O₃ acabam tendo seus envelopes de célula bacteriana oxidados, atenuando a estabilidade dos mesmos. Essa interação ocorre da mesma forma nas paredes celulares dos fungos, rompendo a integridade da membrana e oxidando as glicoproteínas e glicolipídios. A combinação de reações promove a inibição do crescimento de fungos e a mortalidade de bactérias. (AZARPAZHOOH; LIMEBACK, 2008)

Bocci (BOCCI et al., 2009) também afirma que embora o ozônio seja um oxidante potente, ele não é capaz de inativar bactérias, vírus e fungos *in vivo*, porque os patógenos são muito bem protegidos pelo próprio sistema antioxidante do organismo. O efeito favorável nesse caso, foi interpretado considerando a possibilidade de o ozônio atuar como um estimulador do sistema imunológico, ativando neutrófilos e estimulando a síntese de algumas citocinas.

Um relato de caso realizado em vacas leiteiras descrito por Torrico; Gamarra e Teles (2018) foi capaz de reafirmar esse mecanismo de ação. Neste caso, foram selecionadas 73 vacas leiteiras com um total de 164 tetos afetados com mastite clínica ou subclínica. Foi realizada uma aplicação - considerando o acometimento do animal - de 50 ml de ozônio gasoso com uma concentração de 35 µg/ml. via intramamária em cada quarto mamário. Não houve grupo controle. Foi observado que 24h após a primeira aplicação, houve uma redução da carga microbiana em 39% e também um total de 23% dos animais selecionados que passaram a não apresentar nenhum sinal clínico de mastite após a administração dessa mistura.

No que diz respeito ao seu efeito anti-inflamatório, alguns estudos sugerem que o Ozônio tem efeito analgésico e anti-inflamatório, pois reduz o nível de alguns mediadores pró-inflamatórios, como o ácido araquidônico e as prostaglandinas, além de oxida os mediadores da dor e promover uma melhora na perfusão tecidual (REPCIUC; CRISTIAN; OANA, 2016). Outro estudo (KOZAT; OKMAN, 2019) especifica esse aumento de perfusão tecidual, dado através do aumento no nível de 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos, que contribui diretamente para a melhoria no transporte de oxigênio para os tecidos.

Um outro relato de caso que reforça o aspecto anti-inflamatório da terapia com ozônio, foi proposto por Repciuc et al. (2020) em um gato de 12 anos com FIV positivo. O animal em questão apresentava uma artrite purulenta que levou à amputação do membro devido à uma falha de tratamento. Além da amputação, o animal apresentou rejeição ao material cirúrgico e uma necrose do tecido cutâneo seguido de deiscência da ferida. O protocolo terapêutico com Ozônio foi iniciado cerca de 13 dias após a amputação do membro, em um intervalo de 48 horas durante 38 dias. A concentração administrada foi de 15 µg/ml, em um volume de 1,0–1,5 ml de gás por via subcutânea e infiltrado perilesional com uma distância de 2 a 3cm da borda da ferida. Foi evidenciado que após a primeira sessão, já houve uma regressão dos processos inflamatórios, bem como a diminuição dos exsudatos liberados. Já após 40 dias de tratamento a ferida se encontrava totalmente cicatrizada.

Seu efeito imunomodulador também foi observado através da liberação de pequenas quantidades de citocina – dando destaque para as interleucinas IL1, IL6, IL8, IL9, IL19, IL17 - na corrente sanguínea (BOCCI, 1994). O mecanismo de ação desse efeito é melhor explicado

por Bocci et al. (2009), quando propõe que os leucócitos ozonizados, ao retornarem à circulação, se alojam em ambientes linfoides liberando citocinas que agem de forma parácrina nas células vizinhas reativando o sistema imunológico deprimido. Esse processo faz parte do sistema imunológico inato.

Já para um efeito antitumoral, os estudos se mostram divergentes em alguns aspectos. Um estudo de Bocci (BOCCI ET AL. 2009) descrevem que pacientes após um protocolo de quimioterapia intensivo em câncer de fase pré-terminal não melhoram com a terapia de ozônio. Já outros estudos descrevem resultados interessantes, porém altamente experimentais, onde houveram respostas positivas em 6 de 14 coelhos tratados com ozônio após o implante de células tumorais de carcinoma (BOCCI, 2008). O autor reforça que os resultados, no entanto, não devem suscitar um grande otimismo. De qualquer forma, estudos demonstram (BOCCI, 2004) uma melhoria na qualidade de vida em pacientes que passaram por cirurgia, quimioterapia e radioterapia afim de tratar o câncer. Essa “sensação” pode provavelmente ser explicada pelo efeito descrito no 4º parágrafo a seguir:

Um estudo capaz de validar a ação antitumoral do ozônio foi proposto por Avilés; Rojo e González (2016) onde descreve quatro casos de cães com diferentes processos tumorais submetidos à terapia de ozônio. Os processos oncológicos eram: Linfossarcoma, condrossarcoma, adenocarcinoma e osteossarcoma.

No paciente com linfossarcoma, foi proposto um tratamento de radioterapia associado à ozônioterapia através da insuflação retal com 3mL/Kg (15-35 µg/ml) e também uma AHT (autohemoterapia) menor (10-30 µg/ml) em um período de 5 meses, levando à diminuição dos sintomas da doença e a uma significativa melhoria na qualidade de vida do animal. Já no paciente com condrossarcoma, foi realizada uma AHT (autohemoterapia) maior de 1ml de sangue/kg com o mesmo volume de O³ a uma concentração de 20 µg/ml; além de 40 ml de ozônio gasoso via intra e periarticular na articulação do quadril na concentração de 15 µg/ml. Tudo isso associado também ao tratamento com radioterapia. Neste caso, houve uma melhora do paciente, mas após dois meses o animal veio a óbito por razões ligadas ao processo tumoral.

No paciente acometido de adenocarcinoma, foi realizado o tratamento de ozônio gasoso por via intratumoral na concentração de 30 µg/ml associado a insuflações intrarretais de 3mL/Kg na concentração de 20 µg/ml. Houve também uma remissão dos sintomas, além da redução de 20% da massa tumoral, o que proporcionou uma melhoria na qualidade de vida do paciente até o seu óbito, cerca de 7 meses após o diagnóstico. Já no caso do osteossarcoma, além da quimioterapia e submetimento cirúrgico, foi realizada uma infiltração do ozônio via intralesional em uma concentração de 8-15 µg/ml, associado à administração por insuflação

retal em uma concentração de 20-30 µg/ml. Os resultados demonstraram que após 4 anos do diagnóstico, houve uma remissão da doença e conseqüentemente uma excelente melhoria da qualidade de vida do paciente em questão. O animal continuou sendo submetido a 4 ciclos de ozonioterapia por ano via intraretal.

O “bem-estar” provocado pela ozonioterapia, provavelmente pode ser explicado pela sua regulação neuroendócrina, onde há ativação do sistema psicossomático e a liberação de hormônios como o ACTH, cortisol e outros neurotransmissores, capazes de gerar uma sensação de euforia e bem-estar durante a terapia (BOCCI, 2004).

Figura 3 – Efeitos clínicos e reações provenientes da administração de O³

- a) Melhora a circulação sanguínea e a entrega de oxigênio no tecido isquêmico devido ao NO, CO e aumenta os níveis de 2, 3-DPG intra-eritrocíticos.
- b) Melhora o metabolismo geral, melhorando a entrega de oxigênio.
- c) Regula positivamente as enzimas antioxidantes celulares e a indução de HO-1 e HSP70.
- d) Induz uma leve ativação do sistema imunológico e aumenta a liberação de fatores de crescimento.
- e) Não adquire efeitos colaterais agudos ou tardios.
- f) Proporciona um bem-estar surpreendente na maioria dos pacientes, provavelmente através da estimulação do sistema neuroendócrino.
- g) Ativa os sistemas neuroprotetores.

Fonte: SAGAI; BOCCI (2011)

7 PRINCIPAIS VIAS DE APLICAÇÃO NA MEDICINA VETERINÁRIA

São muito variadas as formas de aplicação da mistura de Ozônio/Oxigênio (MOO) e elas são dependentes dos seguintes fatores: Característica do processo patológico e condição geral do paciente, sendo divididas em aplicação local ou sistêmica (RODRÍGUEZ, 2017).

7.1 VIAS LOCAIS

As aplicações locais compreendem: Ensaque de ozônio, injeção subcutânea, injeção intra-articular, insuflação vaginal e óleos ozonizados.

7.1.1 Ensaque de ozônio

Para a aplicação utilizando o ensaque de ozônio, é sugerido que antes de entrar em contato da MOO (Mistura O²-O³) com a pele ou área lesionada, seja realizada uma lavagem com água ozonizada a fim de alcançar um melhor efeito da terapia. Logo, o membro ou área lesionada é introduzido no saco e selado hermeticamente para evitar a fuga do gás. Esse método possui uma ampla variedade de uso, como o tratamento de infecções locais na pele, fraturas expostas antes de serem submetidas a um procedimento cirúrgico e como pós-cirúrgico (RODRÍGUEZ, 2017).

7.1.2 Injeção subcutânea

Esse método de aplicação é utilizado em uma gama de possibilidades: Na dermatologia, neurologia, para o controle da dor e para estimular processos metabólicos do organismo com um todo (KOZAT; OKMAN, 2019). A administração da MOO é feita através de um pequeno volume injetado na área subcutânea da pele afetada (RODRÍGUEZ, 2017).

7.1.3 Injeção intra-articular

Esse método propõe o tratamento de várias formas de lesões articulares através de injeções de MOO dentro ou ao redor da articulação. Relata-se que o volume a ser administrado depende do tamanho da articulação e da aparência clínica da patologia. (KOZAT; OKMAN, 2019).

7.1.4 Insuflação vaginal

Alguns autores descrevem essa aplicação com finalidade de tratar qualquer problema vaginal, uterino, ovariano ou abdominal inferior, incluindo doenças inflamatórias e miomas (KOZAT; OKMAN, 2019). Rodríguez (2017) descreve que esse método consiste em fazer passar um fluxo constante da mistura de MOO no interior da vagina através de uma cânula, que está conectada a um gerador de ozônio.

7.1.5 Óleos ozonizados

Esse método de aplicação consiste não somente em aplicações tópicas, mas em administrações orais, sendo sugerida no tratamento de úlceras, infecções bacterianas e fúngicas (BOCCI, 2004). Além disso, o óleo ozonizado também pode ser usado na pele, conjuntiva, no orifício auricular e via vaginal em animais. (RODRÍGUEZ, 2017).

7.2 VIAS SISTÊMICAS

Já as aplicações sistêmicas compreendem as seguintes formas: Auto-hemoterapia (AHT) maior, Auto-hemoterapia (AHT) menor, insuflação retal, e via intramuscular.

7.2.1 Autohemoterapia maior

Na Autohemoterapia (AHT) maior, estudos a descrevem como a abordagem mais avançada e confiável, uma vez que o volume de sangue pode ser exposto a quantidades precisas de gás (O^2-O^3) através de um cálculo estequiométrico (BOCCI et al., 2009). Esse método é realizado de forma que o sangue é tratado de forma extracorpórea com gás ozônio e em seguida é reinfundido no paciente. Essa prática é sugerida no tratamento de distúrbios circulatórios, doenças como hepatite B e C, assim como deficiências imunológicas em animais. (KOZAT; OKMAN, 2019).

7.2.2 Auto-hemoterapia menor

Já a Auto-hemoterapia (AHT) menor consiste na retirada de 5 ml de sangue que serão misturados de forma imediata com igual volume de O^2-O^3 e, com o sangue levemente oxidado, essa mistura é injetada no músculo glúteo, via intra-muscular (BOCCI et al., 2009). Estudos mostram que o seu mecanismo de ação gera estímulos no sistema imunológico, sendo indicado para alergias, acne e terapia adjuvante do câncer (KAZAT, 2019).

7.2.3 Insuflação retal

Sendo considerada uma das formas mais antigas de aplicação sistêmica de ozônio, a insuflação retal é indicada para uso local em proctites, fístulas anais e colite ulcerosa. Mas

também é indicado para uso sistêmico, como no tratamento de hepatites B e C e também na estimulação e ativação do sistema imunológico (KAZAT, 2019). O método consiste na insuflação retal do gás através de uma sonda por meio do esfíncter retal do animal. É indicado um lubrificante para assegurar que a sonda não seja rejeitada ou expelida. Em seguida, carrega-se a sonda com o volume pré-determinado a ser insuflado e realiza a insuflação (RODRÍGUEZ, 2017). A mesma autora, sugere que esse tratamento é eficiente para uma gama de enfermidades, como nefropatias crônicas, doenças do fígado, doenças imunomediadas como a colite ulcerosa, bem como doenças infecciosas entéricas, podendo ser associada também à antibioticoterapia.

7.2.4 Intramuscular

Essa forma de uso é indicada para o tratamento de doenças musculoesqueléticas como a artrose e a artrite, e se dá por meio da aplicação da MOO nas áreas de músculos paravertebrais e bíceps femorais (RODRÍGUEZ, 2017).

8 FORMAS DE APLICAÇÃO NÃO RECOMENDADAS

Mesmo que em sua maioria, a toxicidade do ozônio seja determinada por fatores como dosagem e tempo de exposição, um fator considerável que também deve ser analisado é a capacidade antioxidante do tecido exposto. Quando esse critério é levado em consideração, é possível compreender a correlação da toxicidade desse gás ao reagir com as células de determinados sistemas, como o sistema respiratório e o sistema tegumentar. (VALACCHI; FORTINO; BOCCI, 2005).

Bocci et al. (2009) descrevem que enquanto o ozônio desaparece dentro do ELF, as ROS e LOPs produzidas são minimamente extintas devido à escassez da capacidade antioxidante presente nas vias aéreas. Isso provoca danos ao revestimento epitelial e propõe que a inalação prolongada de ozônio pode ser deletéria para os pulmões.

Outra via contra indicada para essa terapia é a via intravenosa, uma vez que a administração direta desse gás na corrente sanguínea pode provocar uma embolia por oxigênio (BOCCI et al., 2009).

9 TERAPIA DE OZÔNIO SEGMENTADA POR SISTEMAS

Dado o mecanismo de ação terapêutico da mistura entre O^2 e O^3 no organismo, além do seu baixo custo e baixa capacidade de produzir resistência à antibióticos, o ozônio passa a ser digno de observação como forma de tratamento. A terapia com ozônio tem uma ampla gama de uso que vai desde manifestações mais simples – como o tratamento de feridas cutâneas – à mecanismos mais complexos, como os capazes de provocar reações cancerígenas (KOZAT; OKMAN, 2019).

No sistema imune e nos processos sépticos são relatadas ações moduladoras do sistema imunológico condicionadas pelo ozônio (REPCIUC; CRISTIAN; OANA, 2016). É demonstrada uma síntese de citocinas imunoestimulantes ou supressoras, ocasionando um efeito na liberação de monócitos, linfócitos e neutrófilos. Essa reação é muito relevante tendo em vista que uma doença viral aguda se torna crônica ou devido ao alto nível de virulência no organismo, ou porque o sistema imunitário torna-se tolerante aos antígenos virais e, conseqüentemente, incapaz de neutralizar a infecção (BOCCI, 2004).

Outro aspecto relevante dessa mistura se dá dentro da ação bactericida do antibiótico, onde uma das principais reações adversas da antibioticoterapia é a sua conseqüente liberação de endotoxinas que é capaz de ser neutralizada pela mistura. É válido reforçar que esses efeitos são sempre dependentes da concentração da MOO, bem como do seu tempo de contato (RODRÍGUEZ, 2017).

No sistema tegumentar, alguns pontos em comum são capazes de conduzir à processos inflamatórios, como o desequilíbrio do sistema imune e do sistema redox intracelular, podendo estar associados ou não à proliferação de bactérias ou fungos. Levando em consideração os mecanismos de ação da mistura de O^2 - O^3 , ela é capaz de agir como um imunomodulador tanto de célula humoral, como de restauradora do sistema redox intracelular (RODRÍGUEZ, 2017). Dentre as indicações de tratamento com OO (óleo ozonizado), podemos citar as dermatofitoses e infecções fúngicas, pioderma, micoses, sarna sarcóptica e demodécida e a dermatite atópica (RODRÍGUEZ, 2017).

No sistema digestivo, ela possui ação citoprotetora da mucosa gástrica, demonstrando uma diminuição significativa do índice de lesões gástricas e da permeabilidade vascular. É indicada no tratamento de giardíase, parvovirose canina, enterite, processos inflamatórios do intestino grosso e na redução de danos hepáticos e pancreáticos (RODRÍGUEZ, 2017).

Nas doenças musculoesqueléticas o Ozônio, através da modulação do equilíbrio redox, é capaz de aumentar a resistência muscular e promover ação analgésica e anti-inflamatória nos

músculos, além de efeito cicatrizante no tecido ósseo. É relatada a utilização da MOO via intra-articular no tratamento de doenças ortopédicas como a osteoartrite, hérnias de disco, distrofia e displasia coxofemoral e na artrite séptica em equinos (RODRÍGUEZ, 2017).

No que se refere ao sistema renal, é demonstrado um aumento do fluxo renal plasmático e das taxas de filtração glomerular, ambas mediadas pela MOO como escolha de tratamento ou como forma de tratamento associado. Sendo um indicativo para o tratamento de doenças como cistites, uretrites e com efeito protetor em fibroses renais (RODRÍGUEZ, 2017).

Já na oncologia, estudos demonstram que o ozônio é capaz de inibir seletivamente o crescimento de carcinomas em células alveolares, mamárias e endometriais em humanos. A produção de ROS é capaz de ativar macrófagos e/ou granulócitos capazes não de anular, mas de deter a progressão do câncer e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes (RODRÍGUEZ, 2017).

Na reprodução, a terapia de Ozônio tem efeito preventivo e terapêutico. Estudos relatam uma capacidade de prenhez aumentada em vacas leiteiras submetidas ao tratamento com ozônio, em comparação a vacas leiteiras que não foram submetidas a tal tratamento. São relatados também tratamentos de metrites, endometrites, retenções placentárias, mastites bovinas e transtornos reprodutivos em animais (RODRÍGUEZ, 2017).

10 SE É TÃO BENÉFICO, PORQUE É TÃO POUCO DISSEMINADO?

A crença de que o ozônio é inerentemente tóxico, foi reforçada ao longo do tempo devido à inúmeros fatores como: a sua toxicidade no ar, - a depender do nível presente desse composto – e às administrações inadequadas da MOO via intravenosa ou inalatória, capazes de provocar efeitos negativos como embolia pulmonar, irritação das vias aéreas e até a morte. A toxicidade do O³ foi comparada até à toxicidade do próprio ROS. Porém, diferentemente do ROS endógeno que é produzido ao longo da vida, as administrações de ozônio são feitas ocasionalmente e de forma controlada, dando oportunidade ao próprio organismo de se curar do breve estresse oxidativo promovido por essa mistura.

Outro fator que merece atenção e está atrelado à resistência de tratar o ozônio como um agente terapêutico, está relacionado ao seu baixo custo. Conseqüentemente, se ele possui um baixo custo, então ele também representa um baixo lucro para a indústria farmacêutica e biotecnológica e esse fator interfere no apoio das mesmas justamente devido ao baixo retorno financeiro que esse tratamento oferece (BOCCI, 2004).

Outro fator que incita a viabilidade do tratamento com o Ozônio, é que os tratamentos ortodoxos principalmente à base da antibioticoterapia, são capazes de criar a longo prazo, infecções com resistência a esses antibióticos, diferente da ozonioterapia, que não produz resistência e é extremamente barata (KOZAT; OKMAN, 2019).

11 REGULAMENTAÇÃO

A Ozonioterapia é regulamentada em 13 países: Grécia (1991); Ucrânia (2001); Itália - nas regiões da Lombardia (2003), Emília-Romagna (2007) e Marche (2009) -; na China (2005); na Espanha (2007); em Cuba (2009); Sultanato de Omã (2010); no Tribunal Administrativo do Lácio (1996); Emirado de Dubai dos Emirados Árabes Unidos (EAU) (2001); Portugal (2013); Turquia (2014); no Brasil (desde 2015) e no México (2018) (ISCO3, 2020).

12 CONCLUSÃO

Em virtude dos aspectos observados nessa revisão, estão mais do que claros os efeitos terapêuticos proporcionados pela terapia com ozônio. É importante salientar que ainda que essa terapia possua em sua maioria efeitos benéficos, a sua utilização incorreta - como altas doses, longos períodos de exposição ou a administração através de vias não recomendadas - podem causar um efeito tóxico e extremamente indesejado ao paciente.

Bem como todo medicamento, o que diferencia seu poder terapêutico da sua capacidade tóxica são fatores como os descritos acima. Essa prática terapêutica mostra que como qualquer outra deve ser exercida com responsabilidade e levando sempre em consideração o atual estado do paciente a ser tratado.

A aceitação do ozônio como uma forma de tratamento será capaz de abrir portas para terapias de baixo custo se comparado às terapias tradicionais, oferecendo uma maior acessibilidade e proporcionando curas mais resolutas, além de reduzir muitas das reações adversas ocasionadas por outras terapias, quando feitas de forma associada.

REFERÊNCIAS

AVILÉS, M. H.; ROJO, A. M^a. M.; GONZÁLEZ, R. A. Ozone Therapy as a coadjuvant treatment in veterinary oncology. Case reports. **Ozone Therapy Global Journal**, v. 6, n. 1, p. 231-236, 2016.

AZARPAZHOOH A; LIMEBACK H. The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. **J Dent**, n. 2, v. 36, pp. 104-116, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2007.11.008>. Acesso em: 28 nov. 2022.

BOCCI, V. et al. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. **Medicinal research reviews**, v. 29, n. 4, pp. 646-82, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/med.20150>. Acesso em: 29 nov. 2022.

BOCCI, V. Does ozone really “cure” cancer? **International Journal of Cancer**, n. 5, v. 123, p. 1222, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.23631>. Acesso em: 30 nov. 2022.

BOCCI, V. **Ozone**: a new medical drug. Norwell: Springer Science & Business Media, 2004.

BOCCI, V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A Repraissal. **J. Int. Med. Res.**, v.22, p.131-144, 1994.

DE RENZO, D. J. **Pollution control technology for industrial wastewater**. Parke Ridge: Noyes Data Corporation, 1981.

GARCIA, C. A. **O ozônio na medicina veterinária**. Uberlândia: Composer, 2014.

ISCO3. **Declaração de Madri sobre ozonioterapia**. 3. ed. ISCO3: Madri, 2020. Disponível em: <http://isco3.org>. Acesso em: 27 nov. 2022.

KOZAT S.; OKMAN, E. N. Has Ozone Therapy a Future in Veterinary Medicine? **Journal of Animal Husbandry and Dairy Science**, v. 30, n. 3, pp. 25-34, 2019. Disponível em: <https://www.sryahwapublications.com/journal-of-animal-husbandry-and-dairy-science/pdf/v3-i3/4.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2022.

REPCIUC, C.; CRISTIAN, C.; OANA, L. Ozone Therapy in Veterinary Medicine. **Rev Rom Med Vet**, n. 25, v. 3, pp. 49-53, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/347464589_Ozone_Therapy_in_Veterinary_Medicine. Acesso em: 29 nov. 2022.

REPCIUC, C. C. et al. Management of surgical wound dehiscence by oxygen-ozone therapy in a FIV-positive cat – A case report. **Acta Veterinary Brno**, n. 2, v. 89, pp. 189-194, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2754/avb202089020189>. Acesso em: 05 dez. 2022.

RODRÍGUEZ, Z et al. **Ozonioterapia em medicina veterinária**. Tradução de Wilfredo Irrazabal Urruchi. São Paulo: Multimídia Editora, 2017.

ROWLAND, F. S. Stratospheric ozone depletion. **Philosophical transactions of the Royal Society of London**, n. 1469, v. 361, pp. 769-90, 2006. Disponível em: <http://doi.org/10.1098/rstb.2005.1783>. Acesso em: 28 nov. 2022.

SAGAI, M.; BOCCI, V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? **Medical Gas Research**, v. 1, 2011. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/2045-9912-1-29>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SCHULZ, S. The role of ozone/oxygen in clindamycin-associated enterocolitis in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus sungorus*). **Laboratory animals**, v. 20, n. 1, 1986, pp. 41-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1258/00236778678106216>. Acesso em: 30 nov. 2022.

SMITH, Noel L. et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Medical Gas Research**, v. 7 (3): 212-219, 2017. Disponível em: <http://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>. Acesso em: 19 out. 2022.

STOKINGER, H. E.; WAGNER, W. D; DOBROGORSKI, O. J. Ozone toxicity studies. **A.M.A Archives of Industrial Health**, v. 16, n. 6, 1957.

TORRICO, C. E. R.; GAMARRA, L. A. R.; TELES, O. B. Eficacia de la ozonoterapia en el control de mastitis bovina. **Engormix**, 2019. Disponível em: <https://www.engormix.com/ganaderia-leche/articulos/eficacia-ozonoterapia-control-mastitis-t42888.htm>. Acesso em: 05 dez. 2022.

VALACCHI G.; FORTINO V; BOCCI V. The dual action of ozone on the skin. **Br J Dermatol**, 2005, 153(6):1096-1100, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06939.x>. Acesso em: 29 nov. 2022.