PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.

Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária

Bruno Rocha Penido[1], Camila de Aguiar Lima[2] e Luiz Fernando Lucas Ferreira[1]

[1] Médico Veterinário / Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais

[2] Médica Veterinária / Patologia Clínica

Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Resumo

O ozônio, forma alotrópica do oxigênio, é um gás instável, incolor e de odor característico em temperatura ambiente. Desde 1840, este gás tem sido estudado por médicos e pesquisadores do mundo todo. Além de estar presente na estratosfera e contribuir para filtração dos raios ultravioleta, o ozônio tem sido avaliado para ser utilizado com fins medicinais. Este gás possui um grande poder oxidante, bem como propriedades bactericidas, fungicidas e viricidas. Assim sendo, aparentemente o ozônio pode ser utilizado no tratamento de diversas patologias, como por exemplo, doenças arteriais circulatórias, úlceras externas, lesões de pele, imunodeficiência, hepatite, terapia de suporte em pacientes com câncer, inflamações e tratamentos dentários. Deve-se, porém, ressaltar que a terapia com o ozônio não deve ser a terapia principal no tratamento das enfermidades, devendo ser utilizada como terapia coadjuvante. A literatura cita também várias possibilidades da utilização terapêutica do ozônio, tanto para grandes quanto para pequenos animais, entretanto, há estudos comprovando que para a eficácia do tratamento de certas

enfermidades, é preciso o uso de altas concentrações desse gás, levando a efeitos adversos significativos. O ozônio também possui outras aplicabilidades, como a esterilização de materiais (uma vez que o gás inativa microorganismos rapidamente) e também da água. Já o seu uso em purificador de ar ainda é controverso. Tendo em vista estes aspectos, percebe-se que as discussões a respeito do tema ainda são controversas, sendo que maiores estudos se fazem necessários para uma maior elucidação acerca desta terapia. É válido ressaltar que na Medicina Veterinária, existem menos estudos ainda, o que mais uma vez nos remete à necessidade de pesquisas mais aprofundadas.
Palavras-chave: Ozonioterapia; ozônio; gás.

Application of ozone therapy in the veterinary clinic

Abstract

Ozone, allotropic form of oxygen, is an unstable gas, colorless and odor characteristics at room temperature. Since 1840, this gas has been studied by doctors and researchers around the world. Besides being present in the stratosphere and contribute to filtration of UV light, ozone has been estimated to be used for medicinal purposes. This gas has a high oxidizing power, as well as antibacterial, fungicidal and viral. So, apparently the ozone can be used to treat various diseases, such as arterial circulatory diseases, external ulcers, skin lesions, immunodeficiency, hepatitis, supportive therapy in patients with cancer, inflammation and dental care. It should be emphasized however that the ozone therapy should not be the main therapy in the treatment of diseases and should be used as adjuvant therapy. The literature also cites several possibilities of using ozone therapy to both large and small animals, however, there are studies showing that the effectiveness of the treatment of certain diseases, it is necessary to use high concentrations of the gas, leading to significant adverse effects. Ozone also has other applications, such as sterilization of materials (since the gas rapidly inactivates microorganisms) and also water. Since its use in air purifier is still controversial. Considering these

aspects, we see that the discussions on the subject are still controversial, and further studies are necessary for further elucidation on this therapy. It is worth noting that in veterinary medicine, there are even fewer studies, which once again reminds us of the need for further research.
Keywords: Ozoniotherapy; ozone; gas.

1 INTRODUÇÃO

O ozônio (O_3) é um gás instável, incolor e de odor característico, constituído por três átomos de oxigênio e sendo uma forma alotrópica do mesmo. É encontrado na estratosfera, desempenhando a função de filtrar os raios ultravioleta (UV) emitidos pelo sol. Forma-se quando as moléculas de oxigênio (O_2) se rompem, sendo que, os átomos separados, combinam-se individualmente com outras moléculas de oxigênio (KIRCHHOFF, 1995).

Em 1840, o químico alemão Christian Friedrich Schönbein (que atualmente, é considerado o pai da ozonioterapia) observou que quando a água era submetida a uma descarga elétrica, um cheiro estranho era também produzido, o que ele chamou de *ozon*, do grego, *ozein* (odor). Naquele tempo, experimentos utilizando o O_3 eram difíceis e limitados devido à falta de materiais resistentes ao gás, tais como Nylon, Dacron, e Teflon (NOGALES *et al.*, 2008).

Os primeiros geradores de O_3 foram utilizados com fins medicinais para "purificar" o sangue, em 1870, na Alemanha. Em 1893 surgiu a primeira unidade de tratamento de água baseada na aplicação de O_3, entretanto, antigamente o gás tinha uma imagem negativa. Devido a isso, em 1935, Justus Von Liebig propôs chamá-lo de "oxigênio ozonizado", para torná-lo menos ofensivo (ARAUJO, 2006).

As primeiras aplicações do O_3 com finalidades socialmente úteis se remetem ao fim do século passado, sendo utilizado para tratamento de águas devido à sua alta capacidade desinfetante e suas propriedades germicidas e oxidantes, permitindo obter água de alta qualidade (BULIES, 2005).

Edward Fisch foi o primeiro dentista que usou o O_3, em 1950. Ele tratou o cirurgião austríaco Ernst Payr, que então se tornou um entusiasta e começou uma linha de investigação dedicada ao uso do O_3 em saúde (NOGALES *et al.*, 2008).

A partir de 1959, depois do desenvolvimento dos materiais plásticos, houve um avanço da ozonioterapia, iniciado por Joachim Hänsler, físico alemão (BULIES, 2005). Ele se juntou ao médico alemão Hans Wolff, para desenvolver o primeiro gerador de O_3 para uso médico, com dosagens relativamente precisas. A sua concepção continua sendo a base de equipamentos modernos (GIMENES, 2008; NOGALES *et al.*, 2008).

Atualmente, a ozonioterapia é reconhecida na Bulgária, Cuba, República Checa, França, Alemanha, Israel, Itália, México, Romênia e Rússia, entretanto, apesar deste reconhecimento, o seu uso ainda é restrito dentro da medicina veterinária (ARAUJO, 2006). Cuba se dispõe de 39 centros clínicos de ozonioterapia, enquanto que na Rússia a prática é utilizada e está disponível em todos os hospitais públicos. Hoje em dia existem também sociedades nacionais de ozonioterapia, cujos principais países são: Austrália, Suíça, Japão, França, Estados Unidos, sendo que estes são afiliados à Associação Internacional do Ozônio (BULIES, 2005). No Brasil, foi fundada em 2006 a Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ), com o papel de legalizar a prática, informatizar e capacitar profissionais, com base em experiências realizadas no Brasil e exterior (GIMENES, 2008).

Desde a introdução da terapia de O_3 na medicina, sua concepção tem gerado discussões acaloradas e controversas (VIEBAHN-HAENSLER, 2001). Por este motivo se é necessário e relevante que se realizem investigações mais aprofundadas a respeito da mesma.

O presente estudo pretende trazer esclarecimentos sobre o uso do ozônio nas clínicas veterinárias, levando-se em consideração sua versatilidade e destacando suas formas de produção natural e mecânica. Foi realizada uma revisão bibliográfica detalhada com o objetivo de elucidar estes e outros

aspectos, relacionados à sua utilização terapêutica, mecanismos de ação, aplicação clínica prática, toxicidade e contra indicações.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definição e formas de produção do ozônio

O ozônio é composto por três átomos de oxigênio elementar (O). É uma forma enérgica maior do que o oxigênio atmosférico normal (O_2) (NOGALES *et al.*, 2008), que é produzido pelas plantas e plânctons, constituindo um estado alotrópico do mesmo. O gás é instável e flutua para o alto da atmosfera, numa região situada 20 a 30 Km da crosta terrestre (GIMENES, 2008). Sua solubilidade em água é 50% superior a do O_2, além disso, seu poder oxidativo e reações são também muito mais rápidos (RIFA, 2005; PEREIRA; GARCIA, 2006).

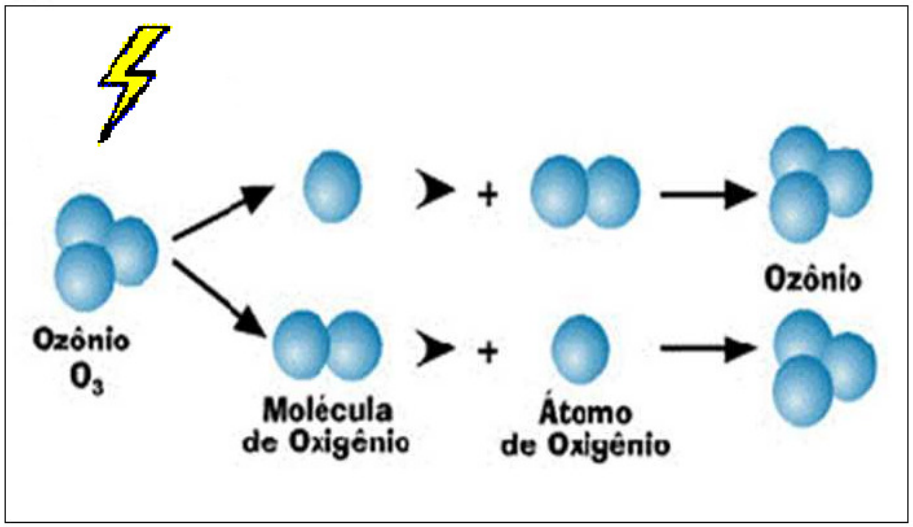
Outro aspecto referente a este gás é que ele é um dos mais importantes da estratosfera, devido à sua capacidade de filtrar os raios ultravioleta (NOGALES *et al.*, 2008).

Naturalmente, o O_3 é produzido a partir de dois mecanismos principais:

- Primeiro: ocorre quando ocorrem descargas elétricas em tempestades, sendo que o O_3 é criado quando uma molécula de O_2 recebe uma descarga elétrica e é quebrada em dois átomos de oxigênio (O + O). O átomo individual reage com o O_2 (O + O2), formando uma molécula de O_3 (NOGALES *et al.*, 2008) (Figura 1).
- Segundo: se dá devido à radiação ultravioleta (UV) emitida pelo sol, situada entre o comprimento de onda de 180 a 200 nanômetros, que tem o mesmo papel das descargas elétricas sobre o O_2 presente na estratosfera (GIMENES, 2008).

Assim é criada a camada de ozônio, que absorve a maior parte da radiação UV emitida pelo sol (NOGALES *et al.*, 2008). Outro modo em que se gera O_3 é através de fótons do sol quebrando o óxido nitroso (NOx) (GIMENES, 2008).

Figura 1: Formação do Ozônio.



Legenda: Mecanismo de formação do ozônio a partir de descargas elétricas.
Fonte: MARCONI, 2009

O O_3 utilizado na ozonioterapia é produzido a partir do O_2 médico puro, uma vez que a concentração de O_2 na atmosfera pode variar conforme altitude, temperatura e poluição do ar (NOGALES *et al.,* 2008). Além disso, o O_2 atmosférico geraria outras espécies reativas que não são medicinais (VIGLINO, 2008), principalmente o dióxido nitrogênico (N_2O_2) (BOCCI, 2006).

Além das formas naturais de produção de O_3, existem três formas de produzi-lo industrialmente através de geradores para utilização na medicina, que são:

- Sistema ultravioleta de produção: Produz baixas concentrações de O_3 (BOCCI, 2006).

- Sistema de descargas elétricas: Produz altas concentrações de O_3. Passa-se o O_2 em alta voltagem (5-13 mV), resultando na reação $3O_2$ + 68.400 cal = $2O_3$ (BOCCI, 2006).
- Sistema de produção por plasma frio: Utilizado apenas para purificação de ar e água (ARAUJO, 2006; NOGALES *et al.*, 2008).

A solução ozonizada deve ser preparada imediatamente antes do uso, devido à instabilidade da molécula de O_3 (NOGALES *et al.*, 2008), que retorna facilmente a forma O_2 (LAM, K. K. K, 2008). Seu tempo médio de vida é de 40 minutos a 20ºC - 25ºC, e se decompõe a partir desse momento, em oxigênio mais água. Essa velocidade de decomposição vai depender da temperatura ambiente (BECK *et al.*, 1998; BULIES, 2005; RIFA, 2005; BOCCI, 2006;). Segundo Madej *et al.* (2007), a meia vida do O_3 *in vitro* é de mais ou menos 30 minutos, mas pode variar de acordo com a concentração e temperatura ambiente. De acordo com Beck *et al*. (1998), 55 mL de O_3 no seu estado gasoso, dentro de uma seringa, tem uma meia vida de 50 minutos.

2.2 Ações do ozônio

Em primeiro lugar, devemos frisar que a terapia com o O_3 não deve ser a terapia principal no tratamento das enfermidades, entretanto, como terapia coadjuvante pode trazer muitos benefícios (VIEBAHN-HAENSLER, 2001).

O O_3 é utilizado para esterilização de materiais em grande volume de forma eficaz. Além da aplicação em materiais usados para embalagem alimentícia, neste caso sua vantagem consiste no fato de que ele não deixa resíduos tóxicos após sua decomposição (LAKE *et al.*, 2004). Sobre a esterilização de materiais cirúrgicos, existem duas vantagens sobre os métodos convencionais (autoclave e estufa), que levam pelo menos vinte minutos para a completa esterilização destes materiais, enquanto o O_3 inativa os microorganismos rapidamente e não gasta energia (KOWALSKI, BAHNFLETH, WITTAN, 1998). Segundo Currier *et al*. (2001), além de poderoso

biocida, pode ser usado como eficiente inativador de resíduos de ataque bioquímicos de guerra.

Embora antigamente o O_3 tenha sido utilizado apenas com a finalidade de desinfecção da água, hoje em dia o gás também é utilizado na esterilização desta, sendo que ainda outras funções foram-lhe conferidas, como redução de cor, odor e sabor da água (VELANO *et al.*, 2001).

O O_3 possui outras atribuições como, o estímulo à produção de citocinas, síntese de anticorpos, ativação de linfócitos T, melhora da oxigenação e do metabolismo celular por meio de vasodilatação e do aumento da resposta enzimática antioxidativa, potente oxidação de compostos orgânicos e inorgânicos e como precipitante de metais pesados (VELANO *et al.*, 2001; LAKE *et al.*, 2004). Segundo Haddad (2009), a ozonioterapia também reduz a agregação plaquetária, além de atuar como antialérgico e antiinflamatório.

Um trabalho realizado por Haddad (2009) teve como objetivo monitorar o comportamento de alguns constituintes bioquímicos sanguíneos (glicose, fibrinogênio, creatina fosfoquinase e gama-glutamiltransferase) em eqüinos durante a ozonioterapia por via intravenosa. O trabalho apresentou como resultados discreta diminuição de gama-glutamiltransferase (GGT) e de glicose; aumento de fibrinogênio, que é importante nos processos de cicatrização e a creatina fosfoquinase (CPK) não sofreu efeito da ozonioterapia por via intravenosa. Segundo Bulies citado por Haddad (2009), a redução da glicose pelo O_3 pode ser decorrente da glicólise, além da via glicolítica normal da hexoquinase, a transformação metabólica da glicose induzida pelo O_3 acontece por meio da via das pentoses.

Por ser um gás instável, se degrada rapidamente e volta ao seu estado estável O_2, com a formação de átomos livres de oxigênio, O_2 e radicais livres. O O_2 e radicais livres são altamente reativos e vão oxidar os vírus, bactérias, compostos orgânicos e inorgânicos que entrarem em contato (LAM, 2008). Por isso, tem sido considerado também um microbicida eficaz, agindo sobre vírus, fungos e bactérias (LAKE *et al.*, 2004). É um composto de grande espectro de ação, pois muitos trabalhos realizados demonstraram um grande poder

microbicida, bactericida, vermicida, fungicida e parasiticida. (CARDOSO *et al.,* 2000; NAGAHATA, 2000; BARROS *et al.,* 2001; ANSALONI, 2002; RIFA; MUSA, 2005; OGATA; ALMEIDA *et al.,* 2006; PEREIRA; GARCIA, 2006; HADDAD, 2009;). Contudo, segundo Bocci (2006), apesar do O_3 ser um dos mais potentes desinfetantes, ele não inativa bactérias, fungos e vírus *in vivo*, paradoxalmente, os patógenos estão bem protegidos no interior das células pelo sistema antioxidante. Mas como é sabido, O_3 estimula do sistema imune.

Além disso, o O_3 é um oxidante (é o terceiro mais potente agente oxidante, E^o = + 12.076 V) (BOCCI, 2006), muito mais forte do que outros desinfetantes comuns, como cloro ou hipoclorito. Em muitos países o uso destas substâncias foi diminuído significativamente, devido à possibilidade de formação de subprodutos cancerígenos como os trihalometanos (THM) durante o processo de desinfecção. Em contraste, a desinfecção por O_3 não produz resíduos nocivos, e, todo o O_3 residual, é então convertido de volta para o O_2 dentro de um curto período de tempo (LAM, 2008).

2.3 Mecanismo de ação

A fim de proporcionar apoio científico aos referidos dados clínicos, algumas estratégias experimentais têm sido desenvolvidas para aumentar o nosso conhecimento sobre os prováveis mecanismos de ação do O_3 (LEÓN *et al.*, 1998).

Em relação às causas de lesão tecidual durante uma injúria, a produção de radicais livres é considerada a principal. Em condições patológicas, os mecanismos de defesa enzimáticos podem ser superados, permitindo que os radicais exerçam seus efeitos deletérios. O O_3 atua no organismo sobre os ácidos graxos poliinsaturados e sobre os compostos tiólicos das células, criando as espécies reativas do O_2 (ROS) (VIGLINO, 2008), principalmente peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e produtos da oxidação de lípides (LOP's) (BOCCI, 2007). Enquanto ROS age imediatamente e desaparece, LOP's é distribuído para os tecidos via circulação e algumas moléculas se encaixam nos

receptores das células. Por ordem de preferência, O_3 reage primeiro com ácidos graxos poliinsaturados, antioxidantes como ácido ascórbico e úrico e componentes tiólicos como cisteína e albumina. Dependendo da concentração, o O_3 pode afetar também carboidratos, enzimas, DNA e RNA (BOCCI, 2006).

A formação de ROS no plasma é extremamente rápida e depende de uma baixa dose de O_3 (por volta de 5% a 25% da capacidade antioxidante do organismo). Os níveis de ROS retornam ao normal cerca de 15 a 20 minutos depois. Esta volta rápida ocorre devido à eficiência de compostos como dihidroascorbato redutase e ácido ascórbico em reciclar compostos oxidados. Uma particularidade do principal ROS, o H_2O_2, é que ele se difunde facilmente pelo plasma e entra nas células, sendo que, em cada célula, ele causa um efeito bioquímico diferente. Este, após entrar nas células mononucleares do sangue, ativa a tirosina quinase, que então, fosforila o fator de transcripção nuclear permitindo a liberação de heterodimer, que se move para o núcleo e age sobre centenas de genes, eventualmente responsáveis pela síntese de várias proteínas. Entretanto, o seu excesso pode levar a formação de outros radicais que são tóxicos, como o peroxidonitrito ($O=NOO^-$) e o ânion hipoclorito (CLO^-). Apesar de o ROS ter uma vida de menos de um segundo, ele pode causar danos cruciais aos componentes celulares, por isso, a sua geração deverá ser precisamente calibrada para não causar danos biológicos. É importante lembrar que o gradiente de ROS no plasma e no citoplasma é diferente, sendo que no interior da célula a concentração é de um décimo da concentração plasmática (BOCCI, 2006).

É enfatizado que os LOP's podem ser estimulantes e benéficos, mas altos níveis podem ser tóxicos e baixos níveis são praticamente inúteis. É postulado que os LOP's podem ativar mensageiros de longa distância, transmitindo a todo o organismo a informação do estresse oxidativo. Radicais como lipoperóxidos, lipohidroperóxidos e isoprostanose aldeídos são intrinsecamente tóxicos e devem ser produzidos de forma mínima. Quando o estágio da doença ainda não é avançado, estes radicais podem estimular enzimas antioxidantes do organismo, como superóxido dismutase (SOD), GSH peroxidase (GSH-Px),

GSH redutase GSH-Rd e catalase. Estes radicais podem ter papel de neuroimunomodulador e benéfico, quando em baixas concentrações. Outra ação dos LOP's é induzir a produção de heme-oxigenase I (HO-1 ou HSP-32), que gera a molécula heme, CO e bilirrubina. A bilirrubina é um importante antioxidante lipofílico, além disso, traços de CO cooperam com a regulação da vasodilatação (BOCCI, 2006).

O efeito paradoxal do O_3 consiste no fato de ele ser um agente oxidante e promover estresse oxidativo. Por ser uma molécula triatômica, o O_3 possui maior poder oxidativo que o O_2, além de ter uma ação sobre os compostos orgânicos muito mais seletiva (RIFA, 2005). Exatamente por isso, ele induz a elevação dos sistemas enzimáticos antioxidantes (ALVES *et al.*, 2004), que é composto pelas enzimas superóxido dismutase, catalase e glutationa peroxidase. Superóxido dismutase é a única enzima que usa radicais livres (MADEJ *et a.l*, 2007).

As enzimas anti radicais livres agem principalmente inibindo a formação do radical H_2O_2 e de seus precursores. Este radical implica na destruição de componentes celulares, incluindo DNA, lipídeos e proteínas. O sistema enzimático inibidor de radicais livres, provavelmente está ligado ao nível de oxigenação de NADH, uma vez que o gás estimula o fluxo de O_2 na membrana e promove a utilização do O_2 na cadeia respiratória mais efetiva da mitocôndria (MADEJ *et al.*, 2007). Isso implica em aumento de ATP, que leva ao aumento do metabolismo celular (BECK, 1998). Em outras palavras, assim que misturado ao sangue, o O_3 desaparece, ROS e LOP's são formados e desencadeiam o processo terapêutico (BOCCI, 2007; HADDAD, 2009).

Com base nas propriedades antioxidantes do O_3 e considerando a possibilidade de que os sensores específicos das células são ativados por LOP's, o que pode regular o sistema antioxidante, percebe-se que o O_3 pode induzir a uma adaptação ao estresse oxidativo. Além disso, não só o O_3 poderia induzir tolerância ao estresse oxidativo, mas poderia também preparar o acolhimento para enfrentar condições fisiopatológicas mediadas pela reintrodução de espécies ativas de O_2 (LEÓN *et al.*, 1998).

Deve-se levar em consideração também, que nem sempre os radicais livres são prejudiciais às células. Estes estão relacionados a processos fisiológicos do corpo, mas trazem danos quando há um desequilíbrio no balanço peroxidação/ antioxidação e há uma atividade desproporcional dos radicais livres, resultando em patologia a nível molecular e celular (MADEJ *et al.*, 2007), ou seja, o efeito do O_3 em células vivas é dose dependente (KOWALSKI, BAHNFLETH, WITTAN, 1998).

Com base em conhecimentos mais atuais, o O_3 em sua reação com os ácidos graxos insaturados da membrana fosfolipídica leva à produção de uma série de peróxidos hidrofílicos que estimulam a formação de substâncias desoxigenantes, que atuam sobre a oxihemoglobina liberando O_2, produzindo assim um aumento de suprimento de O_2 nos tecidos (CARDOSO *et al.,* 2000; NAGAHATA, 2000; BARROS *et al.,* 2001; RIFA; ANSALONI *et al.,* 2002; MUSA, 2005; OGATA; ALMEIDA *et al.,* 2006; HADDAD, 2009).

Como estimulador da oxigenação tissular, o O_3 é capaz de ativar os mecanismos oxidativos celulares da glicose ao atuar sobre o sistema de redução-aglutinação, ativando pentose-fosfato que incrementa a transformação da glicose, e também, desagrega os eritrócitos, tornando-os mais elásticos e permeáveis (CARDOSO, 2000; NAGAHATA, 2000; RIFA; MUSA 2005; OGATA; HADDAD, 2009).

Outro mecanismo de ação descrito, é que o O_3 atua como imunomodulador de acordo com as doses utilizadas, melhora os estados anêmicos e a circulação sanguínea (CARDOSO *et al.,* 2000; OGATA, 2000; RIFA; MUSA, 2005; HADDAD, 2009), fazendo do O_3 um fator importante na melhora das propriedades reológicas do sangue e oxigenação dos tecidos (ALVES *et al.*, 2004).

A leucocitose em animais submetidos a auto hemoterapia de sangue ozonizado, foi constatada por Terasaki *et al*., citado por Pereira e Garcia (2006). Os investigadores afirmaram ainda que esse tipo de terapia poderia aumentar o efeito e a atividade bactericida dos leucócitos, devido ao estímulo da produção de citocinas por estas células. Além disso, ocorreria também um

acréscimo na produção de imunoglobulinas pelo sistema imune. Outra hipótese referente à leucocitose é a possibilidade dessas células de defesa aproveitarem a disponibilidade de oxigênio gerado pelo O_3 para seu metabolismo, (PEREIRA; GARCIA, 2006).

O intenso abastecimento de O_2 na ozonioterapia promove uma alta de O_2 em áreas anóxicas (MADEJ *et al.*, 2007). As células endoteliais tratadas com O_3 aumentam a liberação de óxido nítrico, induzindo vasodilatação em áreas isquêmicas, reduzindo a hipóxia tecidual (ALVES *et al.*, 2004). Macedo e Cardoso, citado por Trindade (2007), destacam que o O_3 é indutor de neovascularização e proliferação tecidual.

Sanchez citado por Trindade (2007) afirma que o aumento dos hidroperóxidos favorece a oxigenação celular, a circulação em geral e fortalece o sistema imunológico. A concentração terapêutica de O_3 estimula a produção de citocinas, interferons e interleucinas, que alertam outras células do sistema imunológico e definem toda a cascata de resposta imune (OZON ALS MEDIKAMENT, 2009).

Além disso, o O_3 inibe moléculas de aderência, o que pode reduzir o processo inflamatório local (ALVES *et al.*, 2004). É provado que o O_3 atua diretamente sobre os mediadores químicos da inflamação, inibindo a formação do ácido araquidônico e a síntese de prostaglandinas, atuando também nas citocinas e bloqueando a inflamação. Em termos práticos, estas condições geram uma rápida analgesia e redução da inflamação, tanto nas lesões agudas, quanto nas crônicas (VIGLINO, 2008).

Quanto ao efeito antimicrobiano, supõe-se que o ataque primário do O_3 se dê sobre a parede celular da bactéria, e depois, ao penetrar no interior da célula, este agente promove a oxidação dos aminoácidos e ácidos nucléicos (OGATA; NAGAHATA 2000; RIFA; MUSA 2005). Os microorganismos não possuem um sistema contra radicais livres evoluído como os mamíferos (VIGLINO, 2008), sendo que a lise celular depende da extensão destas reações (VELANO *et al.*, 2001). Lopez Diaz, citado por Trindade, 2007, destaca a efetividade da ozonioterapia, visto que o O_3 reage com os ácidos graxos da

capa fosfolipídica da membrana celular, originando uma série de hidroperóxidos de cadeia curta que estimulam sistemas enzimáticos de óxido-redução, conduzindo a um bloqueio dos receptores virais e a morte das células infectadas pelos vírus.

2.4 Aplicações clínicas / Vias de administração

O O_3 tem sido utilizado de forma eficiente para o tratamento de osteomielites, artrose do joelho (CARDOSO *et al.,* 2000; OGATA; NAGAHATA, 2000; BARROS *et al.,* 2001; ANSALONI *et al.,* 2002; MUSA, 2005; RIFA; BULIES, 2005; ALMEIDA *et al.,* 2006; DUNNE *et al.,* 2008), reumatismos, espondilose, hérnias de disco e artrites (BEYRLE, 1996; LEÓN *et al.,* 1998; VIEBAHN-HAENSLER, 2001; VIEBAHN-HAENSLER, R. *apud* CAQUETTI; FERNÁNDEZ, 2008).

Também está muito difundida a terapia com O_3 na área odontológica (CARDOSO *et al.,* 2000; NAGAHATA 2000; BARROS *et a*l., 2001; ANSALONI *et al.,* 2002; BULIES, 2005; RIFA; MUSA, 2005; OGATA; ALMEIDA *et al.,* 2006; DUNNE *et al.,* 2008).

Segundo Rifa e Musa (2005), Bulies (2005), Cardoso *et al. (*2000), Dunne *et al.* (2008), Ansaloni *et al.* (2002), Ogata e Nagahata (2000), Almeida *et al.* (2006) e Barros *et al.* (2001), efeitos benéficos são vistos no tratamento para carcinoma de células escamosas. Em animais existem trabalhos que comprovam sua eficiência no tratamento de flegmão interdigital agudo, em casos de mastite clínica e subclínica (CARDOSO *et al.,* 2000; NAGAHATA, 2000; BARROS *et al.,* 2001; ANSALONI *et al.,* 2002; BULIES, 2005; RIFA; MUSA, 2005; ALMEIDA *et al.,* 2006; DUNNE *et al.,* 2008; OGATA).

Devido à ação viricida e por atuar indiretamente aumentando o mecanismo de imunidade, o O_3 tem sido estudado no tratamento de herpes, HIV, hepatite e câncer (VIEBAHN-HAENSLER, 2008). Em caso de HIV avançado, o O_3 é contra indicado (BECK *et al.*, 1998).

Alguns trabalhos demonstram o tratamento de doenças produzidas por vírus e bactérias (VIEBAHN-HAENSLER, R. *apud* CAQUETTI). Kowalski *et al.* citado em LAM (2008), investigou o efeito bactericida de elevadas concentrações de O_3 sobre a *E. coli* e *S. aureus* e concluiu que a mortalidade foi de 99,99% para ambas as espécies após ozonização.

Foram apresentados também resultados muito eficazes para degeneração macular, sendo observado reversão em 90% dos casos (BEYRLE, 1996; LEÓN *et al.*, 1998).

Outra possibilidade de uso é nas desordens circulatórias, a nível cerebral e periférico, como arteriosclerose obliterante, isquemia cardíaca e isquemia cerebral. A ozonioterapia também pode ser usada nos casos de úlceras crônicas, esteatose hepática e condições inflamatórias (LEÓN *et al.*, 1998; BOCCI, 2004).

Em equinos, há relatos da sua aplicação em afecções locomotoras como na sinovite da bursa do osso navicular, na osteoartrite da articulação interfalangiana distal, na tendinopatia no local da inserção do tendão do músculo flexor digital profundo, em tratamento de processos isquêmicos e na diminuição dos efeitos negativos do metabolismo aeróbico-anaeróbico em condições de máximo esforço em animais de corrida. A utilização do O_3 é uma possível alternativa no tratamento de equinos acometidos por abdômen agudo, já que as propriedades bioquímicas do O_3 induzem a modulação de enzimas antioxidantes, o que leva a um efeito conservador do trato gastrintestinal (HADDAD, 2009).

A ozonioterapia requer um grande esforço, tanto do proprietário quanto do médico veterinário, pois os protocolos de trabalho requerem um grande número de repetições e devem ser formulados e aplicados em sua totalidade para que o tratamento seja efetivo. Um bom resultado poderá ser obtido com uma estimulação adequada, provocando a oxidação terapêutica justa (VIGLINO, 2008)**.**

Em um ambulatório veterinário, o O_3 pode ser usado em alguns procedimentos, como a conchectomia, retorno de anestesia, traumatismos,

distúrbios gastroentéricos não parasitários, otites médias, diminuição da dor, como terapia coadjuvante em laminites, na paralisia pós-parto dos bovinos, na metrite pós-parto, abscessos, sinusite, sepsis sinovial**,** lesões teciduais e feridas (BOCCI, 2004; GARCIA *et al.*, 2008; VIGLINO, 2008).

Na clínica médica, podemos administrar o O_3 na auto hemoterapia maior, que consiste na retirada de sangue do paciente, seguida do tratamento deste sangue com O_3 e reinfusão no paciente por via endovenosa (EV). A hemoterapia maior é indicada para tratamento de desordens circulatórias arteriais, infecções, artrite reumática, imunoestimulação e tratamento de carcinoma de pacientes geriátricos. Neste caso, é preciso conhecer e controlar os valores bioquímicos do sangue do paciente antes de aplicar o O_3 (BOCCI, 2007). É válido lembrar que a hemoterapia maior é um procedimento proibido na Alemanha desde 1984, devido ao risco de embolia pulmonar e morte (BOCCI, 2006).

A auto hemoterapia menor, tem o mesmo princípio da auto hemoterapia maior, mas a reinfusão do sangue é intramuscular (IM), e não EV. É indicada para tratamento de alergias, furunculoses, e adjuvante no tratamento de câncer (NOGALES *et al.*, 2008).

É importante se frisar que durante a ozonização do sangue o uso de citrato de sódio como anti-coagulante deve ser evitado, para não quelar o cálcio e interferir nos eventos elétricos.

O procedimento também pode ser feito via insuflação retal, e é indicado para desordens circulatórias arteriais, imunoestimulação, adjuvante na terapia contra o câncer, hepatite A, B e C (NOGALES *et al.,* 2008) e retorno anestésico (BOCCI, 2004; VIEBAHN-HAENSLER, R. *apud* CAQUETI; GARCIA *et al.*, 2008). Para tratamento de mastite a ozonioterapia é realizada pela via intramamária (HADDAD, 2009).

Por fim, a ozonioterapia pode ser feita por via tópica. A aplicação consiste na utilização de compressas ou bolsas plásticas resistentes ao O_3, sendo utilizada em feridas externas como bactericida, fungicida e inativador de vírus (ARAUJO, 2006).

Figura 2: Aplicação Clínica do Ozônio.

Legenda: Realização da ozonioterapia por via tópica em humano.
Fonte: FATHI, 2007

Lopez citado por Trindade (2007), explica que o azeite de girassol pode utilizado como veículo para o gás O_3 por aumentar o poder germicida do mesmo, ser de baixo custo e obtenção, além de estimular a regeneração tissular.

2.5 Toxicidade e efeitos adversos

Em mamíferos, o excesso de O_3 é nocivo, sendo que, ao invés de efeito terapêutico, geraria danos aos ácidos nucléicos (VIGLINO, 2008).

Em contrapartida, um estudo detalhado feito pelo Ministério da Saúde do Chile, em 2006, não reporta nenhum efeito adverso relevante com o uso da ozonioterapia. Nesse mesmo estudo, foi citado outro, feito pela "German

Medical Society of Ozonetherapy", de 1980, em que mais de 385.000 pacientes foram submetidos ao O_3 e mais de 5.500.000 tratamentos foram realizados, sendo que apenas 40 apresentaram efeitos adversos (ARAUJO, 2006).

Existe um relato de um caso de hemorragia vítreo retinal em um humano, depois de uma injeção de uma mistura de O_2/O_3 intradiscal, para tratamento de hérnia do núcleo puposo. Este evento não teve uma causa bem definida (ARAUJO, 2006).

O gás O_3 pode provocar aumento de descamação do epitélio glandular, caso a terapia seja conduzida de maneira excessiva e repetitiva. Assim, essas células de descamação são liberadas em forma de grumos. Este poderia ser um dos efeitos tóxicos do O_3, pois, segundo Leikauf *et al*. citado por Pereira e Garcia (2006), a alta reatividade do gás e seu efeito oxidativo poderiam lesar o epitélio (PEREIRA; GARCIA, 2006).

A ozonioterapia causa um número extremamente baixo de efeitos colaterais, porém, quatro mortes foram relatadas por embolismo pulmonar após a administração intravenosa direta de O_2/O_3. Mesmo assim, o O_3 agora é considerado uma droga que pode ser usada com cautela, após definição cuidadosa de sua terapêutica (BOCCI, 2004).

Em concentração maior que 1 PPM, o O_3 tem efeitos adversos na saúde humana e seu uso para desinfecção de ar geralmente não é recomendado se as pessoas estiverem ao redor. Isso ocorre devido ao fato de que este é um gás tóxico para a via respiratória, deteriorando a membrana alveolar em altas concentrações (RIFA, 2005; BULIES, 2005; BOCCI, 2006). Assim sendo, a desinfecção do ar com o O_3 deve ser restrito apenas às salas desocupadas (LAM, 2008), além disso, pode ser cancerígeno e provocar deformações genéticas. Por isso, todos os geradores e equipamentos utilizados na transformação do O_2 em O_3, devem ser utilizados em ambientes ventilados e possuir filtro destruidor dos resíduos (GARCIA, 2009).

Além da toxicidade causada ao sistema respiratório, outros sistemas podem ser prejudicados e outros efeitos podem ser observados, como irritação, rinite, enxaquecas, náuseas e vômitos, entretanto, esses efeitos não

são freqüentes, com ocorrência de menos de 0,0007% (NOGALES *et al.,* 2008). Os olhos são muito sensíveis ao O_3, pois tem quantidade mínima de antioxidantes e neutralizadores, por isso, nunca devem entrar em contato com o gás (BOCCI, 2006).

No caso de eventual intoxicação, o paciente deverá ser mantido em posição supina, inalando O_2 e tomar vitamina E, ácido ascórbico e n-acetilcisteína (NOGALES *et al.,* 2008).

2.6 Contra indicações

Em função da utilização da ozonioterapia em patologias muito diversas, é preciso que haja análise de alguns fatores previamente à terapia, uma vez que existem algumas situações em que ela é contra indicada, como nos casos de gestação, deficiência de glicose-6-fosfato-dihidrogenase, hipertireoidismo, anemia severa, miastenia severa e hemorragia ativa (BECK, *et al.*, 1998; NOGALES *et al.,* 2008).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da ozonioterapia em humanos é proibido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Isto acontece porque até hoje não existe nenhum gerador de O_3 registrado. Aliado a isso, há a pressão de multinacionais que fabricam antibióticos, sendo que o O_3 é o maior concorrente, já que tem o mesmo efeito a custo bem inferior. "Para o tratamento, são necessários apenas a ampola de O_2 e o gerador, que custa em média R$5 mil", destaca Garcia citado por Dirco (2009). Isto explica também o fato do O_3 ser usado somente no tratamento de animais que não respondem mais aos antibióticos, ou seja, a ozonioterapia vem sido usada somente quando os métodos ortodoxos da medicina falham e não resolvem o problema (BOCCI, 2006). "Como a legislação não permite o uso em humanos nos

tratamentos de rotina, por precaução não usamos em animais" (GARCIA *apud* DIRCO, 2009; DIRCO, 2009).

Diversos artigos descrevem o uso da ozonioterapia como benéfico. Durante a revisão bibliográfica notamos que a ozonioterapia não é bem vista por alguns profissionais da área da saúde, que se baseiam em publicações não científicas (BECK, 2008). Contudo algumas agências reguladoras internacionais, como a US Food and Drugs Administration (FDA) e a Health Canada Medical Devices Bureau**,** não reconhecem a sua utilização como sendo benéfica.

A maior parte da referência consultada relata a não existência ou existência mínima de efeitos colaterais, todavia, já foram descritas quatro mortes por embolismo pulmonar que sucederam a administração intravenosa direta de O_2/O_3.

Embora haja baixa toxicidade quando utilizado corretamente, a ozonioterapia é contra indicada em algumas situações específicas, que devem ser examinadas pelo médico veterinário competente.

Apesar de ser um gás extremamente oxidante, portanto produtor de radicais livres, o O_3 tem uma maior capacidade de estimular fatores enzimáticos antioxidantes, sendo assim, o combate desses radicais livres é maior do que a produção dos mesmos gerada pela aplicação do O_3 em condições patológicas.

Embora o O_3 seja sucesso como desinfetante, em experimentos de laboratório a sua eficácia precisa ser mais explorada (LAM, 2008).

Tendo em vista os pontos abordados, concluímos que a ozonioterapia pode ser de muita serventia dentro da clínica veterinária, entretanto, é um gás irritante, podendo causar até mesmo intoxicações. Por esse motivo, o gás deve ser utilizado de maneira consciente e após estudos mais profundos sobre a ação do mesmo sobre a patologia a ser tratada. Outro fator importante a ser levado em consideração, é que o trabalho com o O_3 exige apenas conhecimento sobre o assunto e um investimento inicial, podendo ser mais explorado por médicos veterinários.

Durante a última década, a ozonioterapia vem sendo entendida como um método de tratamento genuíno de medicina complementar. Contrariando todas as expectativas, foi demonstrado que a aplicação do O_3 terapêutico em doenças infecciosas crônicas, vasculopatias, ortopedia e odontologia, tem apresentado resultados marcantes, e, por isso, é importante que o médico veterinário conheça melhor e assim possa usufruir dos benefícios dessa terapia.

REFERÊNCIAS

A OZONIOTERAPIA no tratamento de animais. **DIRCO**. Uberlândia 05/05/2009. Disponível em http://www.dirco.ufu.br/content/ozonioterapia-no-tratamento-de-animais. Acesso em: 08 novembro 09.

ALMEIDA, A. C. *et al*. Efeito da aplicação intramamária da mistura gasosa oxigênio-ozonio no tratamento da mastite subclínica em vacas. **Ver. Inst. Latic**., v.61, n. 350, p.17-23, 2006.

ALVES, G. E. S.; ABREU, J. M. G.; RIBEIRO FILHO, J. D.; MUZZI, L. A. L.; OLIVEIRA, H. P.; TANNUS, R.J.; BUCHANAN, T. Efeitos do ozônio nas lesões de reperfusão do jejuno em eqüinos. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.56, n.4, p.433-437, junho, 2004.

ANSALONI, F. *et al.*, Ozonized autohemotherapy, a new method to treat dairy cow acute interdigital phlegmon. Comparison with ceftiofur and oxytetracycline. **ITAL. J. ANIM. SCI**., v. 1, p. 211-216, 2002.

ARAUJO, M. Ozonioterapia: Efectividad y riesgos. **Ministerio de Salud**. Chile, 2006.

BARROS, L. M. *et al*. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana da água ozonizada frente ao Staphyloccocus aureus. **Pesqui. Odontol. Bras**., v. 15, n.1, p. 18-22, 2001.

BECK, E. G.; WASSER G.; VIEBAHN-HÄNSLER, R. The Current Status of Ozone Therapy: Empirical Developments and Basic Research. **Forsch Komplementärmed**, v.5, p.61-75, 1998.

BEYRLE, S. Medical ozone therapy, Wichita, v. 19, fevereiro, 1996. Disponível em: http://www.olgear.com/medical_ozone_therapy.html . Acesso em: 12 maio 2009.

BOCCI V. A. Can Ozonetherapy be Performed if the Biochemistry of the Process Cannot be Controlled?, **Archives of Medical Research**, Siena, v.38, p.584-585, fevereiro 2007.

BOCCI, V. A. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful, **Mediators of Inflammation**, Siena, v. 13, n.1, p. 3-11 Fevereiro, 2004.

BOCCI, V. A. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. **Archives of Medical Research,** v.37, p.425–435, 2006.

PENIDO, B.R., LIMA, C.A. e FERREIRA, L.F.L. Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 40, Ed. 145, Art. 978, 2010.

BULIES, E.J.C. Oxígeno-ozonoterapia como coadyuvante en el tratamiento de las infecciones óseas. **Revista Cubana Ortopedia Traumatologia** , Havana, v. 19, n. 1, 2005 . Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2005000100002&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 03 maio 2009.

CARDOSO, C.C. *et al*. Action of ozonized water in preclinical inflammatory models. **Pharmacological Research**, v. 42, n. 1, p.51-54, 2000.

CAQUETTI, A. Ozonioterapia veterinária. Disponível em: <http://www.ozonioterapiaveterinaria.com.br/fmeio.html> Acesso em: 24 abril 2009.

CURRIER, R. P.; TORRACO, D. J.; CROSS J. B.; WAGNER, G. L.; GLADDEN, P. D.; VANDERBERG, L. A. Deactivation of Clumped and Dirty Spores of *Bacillus Globigii*. **Ozone Science & Engineering,** U.S.A., v. 23, n. 4, p. 285 – 294, janeiro 2001.

DÜNNE, A. A. *et al*. Treatment with ozone/oxygen pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. **Int. j. Cancer**, v.122, p.2360-2367, 2008.

FERNÁNDEZ, O. S. L. Efficacy of ozone oxidative postconditioning in patients with hernia disc. In: EUROPEAN COOPERATION OF MEDICAL OZONE SOCIETIES - OZONE IN MEDICINE, 2008, Baden-Baden.

GARCIA, C. A.; LUQUETTI, B. C.; MARTINS, I. P.; SILVA, R. T. Avaliação da influência do ozônio sobre a microbiota do leite in natura. **Revista Higiene Alimentar**, São Paulo, v. 13, n. 61, p. 47, 1999.

GARCIA, C. A.; STANZIOLA, L.; ANDRADE, I. C. V.; NAVES, J. H. F. ; NEVES, S. M. N.; GARCIA, L. A. D. Autohemoterapia maior ozonizada no tratamento de erliquiose canina – relato de caso. In: **Anais do 35º CONBRAVET**, Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2008, Gramado. Disponível em: <http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R0608-3.pdf> Acesso em: 24 abril 2009.

GIMENES, C. Aplicações do ozônio. **Diário do Nordeste**, Fortaleza, 08/06/2008. Disponível em: http://diariodonordeste.globo.com/materia.asp?codigo=543761 Acesso em: 06 maio 2009.

HADDAD, M. A. *et al.* Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em eqüinos submetidos à ozonioterapia. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.61, n.3, p.539-546, 2009.

KIRCHHOFF, V. W. J. H. Ozônio e radiação UV-B. São Jose dos Campos: Transtec, 1995. 66p.

KOWALSKI, W. J.; BAHNFLETH, W. P.; WITTAN, T. S. Bactericidal effects of High Airbone Ozone Concentrations on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus.* **Ozone Science & Engineering***,* U.S.A., v. 20, p. 205 – 22, abril 1998.

LAKE, J. C. *et al*. Efeito Terapêutico da aplicação intra-ocular de ozônio em modelo experimental de endolftalmite por *Staphylococcus epidermidis* em coelhos. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, São Paulo, v. 67, n. 4, p. 575 – 579, janeiro, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abo/v67n4/21401.pdf> Acesso em: 20 abril 2009.

LAM, K. K. K.. **Ozone Disinfection of SARS-Contaiminated Areas**. Hong Kong, p.1-6, agosto 2008 Disponível em: http://www.scribd.com/doc/4894260/Ozone-disinfection-of-SARS-Contaminated-Areas-6pp . Acesso em: 15 novembro 2009.

PENIDO, B.R., LIMA, C.A. e FERREIRA, L.F.L. Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 40, Ed. 145, Art. 978, 2010.

LEÓN, O. S.; MENÉNDEZ, S.; MERINO, N.; CASTILLO, R.; SAM, S.; PÉREZ, L.; CRUZ, E.; BOCCI, V. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. **Mediators of Inflammation**, Havana, v.7, p. 289–294, maio 1998.

MARCONI, A. Origem e obtenção do Ozônio. 18/09/2009. Disponível em: http://assessoriadaquimica.blogspot.com/, Acesso em: 08 novembro 2009.

NOGALES, C.G.; FERRARI, P. H.; KANTOROVICK, E. O.; MARQUES, J. L. L. Ozone Therapy in Medicine and Dentistry, **The Journal of Contemporary Dental Practice**, v.9, n.4, Maio, 2008. Disponível em: www.thejcdp.com. Acesso em: 20 abril 2009.

OGATA, A.; NAGAHATA, H. Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 62, n. 7, p. 681-686, 2000.

OZON ALS MEDIKAMENT. **Ozontherapie-artzte.** Disponível em: www.ozontherapie-aerzte.ch. Acesso em: 06 maio 2009.

PEREIRA, M. T. C.; GARCIA, C. A. Eficácia da ozonioterapia no tratamento de mastite subclínica de vacas em lactação. **Vet. Not**., Uberlândia, v. 12, n. 2, p. 109-115, ago/dez. 2006.

RIFA, D. E.; MUSA, Q. J. V. Ozonoterapia intraarticular en la enfermedad artrósica de rodilla. **Rev Cubana Ortop Traumatol**, Havana, v. 19, n. 1, 2005 . Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X2005000100005&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 03 maio 2009.

TRINDADE, A. K. F. et. al. Herpes Simples Labial – um desafio terapêutico. **Com. Ciência Saúde**, João Pessoa, v. 8, n. 4, p.307 – 313, novembro 2007.

VELANO, H. E. *et al*. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana da água ozonizada frente ao Staphylococcus aureus. **Pesquisa odontológica Brasileira**, v.15, n.1, p. 18-22, janeiro-março, 2001.

VIEBAHN-HAENSLER, R. Niedrig dosiertes Ozon in der komplementären Onkologie. Bonn, Rationale und Behandlungskonzepte, 2008, 27 slides color.

VIEBAHN-HAENSLER, R. Milestones of Medical Ozone: Medical Ozone as a Focal Point of Criticism. In: **15th Ozone World Congress**. 2001, Iffezheim, 8 p.

VIGLINO, G. C. Ozonoterapia aplicada a equinos. In: CONFERENCIA, 2008, Vale do Paraíba.