

**Implicações sobre o uso do ozônio (O<sub>3</sub>) no tratamento coadjuvante do COVID-19**  
**Implications for the use of ozone (O<sub>3</sub>) in the adjuvant treatment of COVID-19**  
**Implicaciones para el uso de ozono (O<sub>3</sub>) en el tratamiento adyuvante de COVID-19**

Recebido: 14/08/2020 | Revisado: 24/08/2020 | Aceito: 28/08/2020 | Publicado: 30/08/2020

**Débora da Silveira Campos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9403-0125>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [deboradscampos@gmail.com](mailto:deboradscampos@gmail.com)

**Jynani Pichara Morais**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5858>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [jynanimg@hotmail.com](mailto:jynanimg@hotmail.com)

**Carla Roberta Tim**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4745-9375>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [carla.tim@universidadebrasil.edu.br](mailto:carla.tim@universidadebrasil.edu.br)

**Jonatan Costa Gomes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6741-1045>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [jonatanfaen@yahoo.com.br](mailto:jonatanfaen@yahoo.com.br)

**Lívia Assis**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-3375>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [livinha\\_fisio@yahoo.com.br](mailto:livinha_fisio@yahoo.com.br)

**Resumo**

Recentemente, a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) causou uma grande pandemia global e representa sérias ameaças à saúde pública. Consequentemente, há uma demanda mundial por encontrar novos tratamentos para controlar a nova pandemia do coronavírus. Na ausência de antivirais e vacinas para o COVID-19, há uma necessidade urgente de buscar alternativas terapêuticas capaz de mitigar os danos causados pelo vírus SARS-CoV-2. Assim, busca-se com este estudo, através da revisão narrativa, fornecer uma compreensão das

evidências atuais disponíveis a respeito da importância da terapia de ozônio (ozonioterapia) e sua possível aplicabilidade no tratamento do COVID-19. Utilizou-se as bases de dados bibliográficas do MEDLINE/PubMed, SciELO e LILACS. As evidências mostram que o ozônio (O<sub>3</sub>) é capaz de inativar vírus através da oxidação direta de seus componentes estruturais e bloquear a replicação viral. Ainda, devido sua ação de modulação do processo inflamatório, o aumento do sistema antioxidante e imunológico celular e humoral, pode atenuar doenças pulmonares e distúrbios respiratórios semelhantes às complicações do novo surto de coronavírus. Dessa forma, as evidências encontradas neste estudo direcionam que o ozônio poderia ser proposto como um suporte para a terapia medicamentosa no tratamento contra infecções virais em geral e particularmente contra o novo coronavírus (SARS-CoV2), dentro de uma abordagem de medicina integrativa, justificado devido seu mecanismo de ação e à patogênese do COVID-19. Entretanto, faz-se necessário ensaios clínicos controlados e randomizados para endossar sua eficácia na prevenção, controle e tratamento contra o novo surto de coronavírus.

**Palavras-chave:** Coronavírus; COVID-19; SARS-Cov-2; Pandemia; Ozônio; Ozonioterapia.

### **Abstract**

Recently, coronavirus disease 2019 (COVID-19) has caused a major global pandemic and poses serious threats to public health. Consequently, there is a worldwide demand to find new treatments to control the new coronavirus pandemic. In the absence of antivirals and vaccines for COVID-19, there is an urgent need to seek therapeutic alternatives capable of mitigating the damage caused by the SARS-CoV-2 virus. Thus, this study seeks, through narrative review, to provide an understanding of the current evidence available regarding the importance of ozone therapy (ozone therapy) and its possible applicability in the treatment of COVID-19. MEDLINE/PubMed, SciELO and LILACS bibliographic databases were used. Evidence shows that ozone (O<sub>3</sub>) is able to inactivate viruses through direct oxidation of its structural components and block viral replication. Still, due to its modulating action of the inflammatory process, the increase in the cellular and humoral antioxidant and immune system, can attenuate lung diseases and respiratory disorders similar to the complications of the new coronavirus outbreak. Thus, the evidence found in this study indicates that ozone could be proposed as a support for drug therapy in the treatment against viral infections in general and particularly against the new coronavirus (SARS-CoV2), within an integrative medicine approach, justified due to its mechanism of action and the pathogenesis of COVID-

19. However, controlled and randomized clinical trials are needed to endorse its effectiveness in preventing, controlling and treating the new coronavirus outbreak.

**Keywords:** Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemic; Ozone; Ozone therapy.

## **Resumen**

Recientemente, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha causado una gran pandemia mundial y plantea graves amenazas para la salud pública. En consecuencia, existe una demanda mundial para encontrar nuevos tratamientos para controlar la nueva pandemia de coronavirus. Ante la ausencia de antivirales y vacunas para COVID-19, existe una necesidad urgente de buscar alternativas terapéuticas capaces de mitigar el daño causado por el virus SARS-CoV-2. Por lo tanto, este estudio busca, a través de una revisión narrativa, proporcionar una comprensión de la evidencia actual disponible sobre la importancia de la ozonoterapia (ozonoterapia) y su posible aplicabilidad en el tratamiento de COVID-19. Se utilizaron las bases de datos bibliográficas MEDLINE/PubMed, SciELO y LILACS. La evidencia muestra que el ozono (O<sub>3</sub>) es capaz de inactivar virus mediante la oxidación directa de sus componentes estructurales y bloquear la replicación viral. Aún así, debido a su acción moduladora del proceso inflamatorio, el aumento del sistema inmunológico y antioxidante celular y humoral, puede atenuar enfermedades pulmonares y trastornos respiratorios similares a las complicaciones del nuevo brote de coronavirus. Así, la evidencia encontrada en este estudio indica que el ozono podría proponerse como soporte de la farmacoterapia en el tratamiento contra infecciones virales en general y particularmente contra el nuevo coronavirus (SARS-CoV2), dentro de un enfoque de medicina integradora, justificado. debido a su mecanismo de acción y la patogenia del COVID-19. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos controlados y aleatorizados para respaldar su eficacia en la prevención, el control y el tratamiento del nuevo brote de coronavirus.

**Palabras clave:** Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemia; Ozono; Ozonoterapia.

## **1. Introdução**

Recentemente, o novo Coronavírus (COVID-19) vem causando, além do alto índice de mortalidade, consequências econômicas e psicossociais indeléveis para a sociedade. A maneira de enfrentar e interagir com o mundo precisou ser alterada drasticamente, objetivando mitigar a propagação da doença. O isolamento social se apresentou como única

medida fundamental e efetiva na contenção do avanço epidêmico sobre a população, o que inviabilizou as atividades cotidianas (Steffens, 2020).

Os primeiros relatos da doença surgiram em Wuhan, uma cidade de 11 milhões de habitantes na província chinesa de Hubei, no final de dezembro de 2019 e mais tarde se tornou um grande surto global, causando um desastre de saúde pública em todo o mundo (Wu & McGoogan, 2010). Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde designou à doença o nome COVID-19, que significa doença causada pelo coronavírus 2019 (Santiago et al., 2020). Até o momento foram confirmados no mundo aproximadamente 21 milhões de casos de COVID-19 e mais de 760 mil mortes (Who, 2020).

Os coronavírus são importantes patógenos humanos e animais. Atualmente, a literatura mostra sete tipos de coronavírus humanos (HCoVs): HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (causador de síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (causador de síndrome respiratória do Oriente Médio) e, por fim, o pandêmico novo coronavírus (inicialmente nomeado como 2019-nCoV e, em 11 de fevereiro de 2020, intitulado SARS-CoV-2) (Who, 2020).

SARS-CoV-2 é um  $\beta$ -coronavírus envelopado de RNA de fita simples não segmentado, transmitido por transmissão humano a humano através de gotículas respiratórias (gotícula de Flügge) ou contato direto, baseado no fato de que estas gotículas podem contaminar superfícies que também passam a ter papel na cadeia de transmissão deste agente (Lai et al., 2020). Embora a principal via de transmissão pareça ser a via respiratória, a SARS-CoV-2 foi encontrada no trato intestinal, nas glândulas renais e sudoríparas dos pacientes afetados e, portanto, pode ser excretada e transmitida por fezes, urina e suor. A enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) provavelmente serve como local de ligação para a SARS-CoV-2, cepa implicada na atual epidemia de COVID-19 que é semelhante à cepa SARS-CoV implicada na epidemia de SARS de 2002-2003 (Gurwitz, 2020; Guo et al., 2020).

Estima-se que a infecção tenha um período médio de incubação de 6,4 dias e um número básico médio de reprodução de 2,8 dias (Lai et al., 2020). O indivíduo infectado pode manifestar-se assintomático ou com sintomas semelhantes aos da gripe, sendo a febre o sintoma mais comum, seguido de tosse seca, dispneia e fadiga. Outros sintomas relatados incluem secreção de escarro, dor de cabeça, hemoptise, diarreia, dispneia e linfopenia, além de sintomas gastrointestinais (Huang et al., 2020). A pneumonia é a principal manifestação da doença, que varia de uma pequena opacidade com saturação normal de O<sub>2</sub> à lesões pulmonares significativas associada à hipoxemia, devido à síndrome respiratória aguda grave, podendo ser fatal (Hu et al., 2020). O envolvimento pulmonar bilateral com opacidade em

vidro fosco foi o achado mais comum em tomografia computadorizada (TC) do tórax (Xiong et al., 2020). Nesta epidemia, as principais comorbidades em casos fatais incluíram hipertensão, diabetes, doença cardíaca coronária, infarto cerebral e bronquite crônica (Lai et al., 2020).

Uma característica da infecção por SARS-CoV-2 é o fato de que indivíduos assintomáticos ou pré-sintomáticos podem ser transmissores do vírus. Todavia, é na fase sintomática que ocorre maior potencial de disseminação do novo coronavírus. Ainda há muitas polêmicas sobre a imunidade de longo prazo dos infectados e se estes podem se tornar transmissores novamente, ou sobre a possibilidade de reinfeção (Hu et al., 2020).

Sendo assim, a intensa busca por terapêuticas disponíveis para mitigar a pandemia têm movimentando pesquisadores do mundo todo. Atualmente, não existem medicamentos antivirais licenciados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Agência Espanhola de Medicamentos e Aparelhos Médicos (AEMPS) ou pela Agência Italiana de Medicamentos para tratar pacientes com COVID-19. De acordo com a Who (2020), nenhum medicamento antiviral para tratar pacientes com COVID-19 foi licenciado em nenhum país do mundo até o momento. No entanto, enquanto não tivermos um método aprovado e eficiente para o tratamento dessa nova doença, o uso de máscaras, o distanciamento social vem sendo empregados como medidas para atenuar a pandemia (Steffens, 2020).

Consequentemente, há uma demanda mundial por encontrar novos tratamentos para controlar a nova pandemia do coronavírus. Na ausência de antivirais e vacinas para o COVID-19, há uma necessidade urgente de buscar alternativas terapêuticas capaz de mitigar os danos causados pelo vírus SARS-CoV-2. A literatura atual nos revela que o oxigênio triatômico (O<sub>3</sub>) ou terapia de ozônio (ozonioterapia), dentro das práticas integrativas, poderia ser proposto como uma estratégia viável e eficaz para atenuar os impactos da pandemia, sendo que o mesmo mostra ser um potente oxidante, reduzindo complicações decorrentes da inflamação pulmonar e inativando microorganismos, incluindo o SARS-CoV-2 (Martínez-Sánchez et al., 2020; Zheng et al., 2020; Valdenassi et al., 2020).

Assim, busca-se com esta revisão fornecer uma compreensão das evidências atuais sobre a terapia de ozônio como uma provável opção de tratamento para o COVID-19.

## 2. Referencial Teórico

### Gás ozônio e ozonioterapia

O ozônio é a forma alotrópica triatômica do oxigênio, sendo a terceira potência oxidante, após flúor e persulfato e é superior ao oxigênio ( $O_2$ ), proveniente de três fontes básicas de energia, incluindo eletrólise química, descargas elétricas e radiação da luz ultravioleta (UV) (Bocci et al., 2011).

Ao discorrer sobre a trajetória histórica da descoberta do ozônio e, posteriormente, a sua utilização como uma modalidade de tratamento, faz-se necessário mencionar que as primeiras possíveis evidências sobre o  $O_3$  foram feitas em 1785, pelo médico e físico holandês, Martins Van Marum, o qual relatou que as descargas elétricas advindas de tempestades exalavam um odor diferenciado. Somente em 1840, Friedrich Christian Schönbein, um químico-físico alemão-suíço constatou que estas descargas elétricas ao entrarem em contato com o  $O_2$ , originavam um gás de coloração azulada e odor singular, denominando-o de gás ozônio (Bocci, 2009; Bocci, 2011).

Embora o  $O_3$  tenha efeitos potencialmente tóxicos, pesquisadores acreditam que o gás tenha efeito terapêutico (Elvis & Ekta, 2011). Em meados do século XIX, a terapia com ozônio, denominada de ozonioterapia, foi aprovada na comunidade médica, e desde então, têm sido estudada e utilizada em diversos países (Cuba, Itália, Alemanha, Rússia e Espanha) com objetivo de modular a inflamação, reparar tecido, reduzir a dor, além de proporcionar efeitos antimicrobianos. Esta terapia emprega uma mistura gasosa de  $O_2/O_3$ , obtida a partir da modificação do oxigênio de nível médico, usando um dispositivo gerador de ozônio que deve ser administrado *in situ* devido a curta meia-vida do ozônio (em  $20^\circ C$  a concentração de  $O_3$  é reduzida pela metade em 40 minutos, a  $30^\circ C$  em 25 minutos). As concentrações clínicas usuais de  $O_3$  variam de 10 a  $60\mu g/mL$  (usando  $O_2$  como veículo) que, em percentual, podem variar em uma mistura de  $O_3$  (0,5-0,05%) e  $O_2$  (95-99,5%) (Bocci, 2011; Schwartz-Tapia, 2015).

Os relatos científicos reportam claramente o potencial terapêutico do  $O_3$  desde a Primeira Guerra Mundial (1914-1918). Sunnen (1988) evidenciou os efeitos positivos do uso do ozônio no tratamento de queimaduras e feridas infectadas nos soldados alemães, visto que estas lesões cicatrizavam em uma velocidade muito mais rápida quando comparadas as lesões sem tratamento, sendo as primeiras evidências documentadas que mostram os importantes efeitos da terapia na área da saúde: antimicrobiano (inativação de bactérias, vírus, fungos,

leveduras e protozoários), estimulação do metabolismo do metabolismo do oxigênio, e ativação do sistema imunológico celular e humoral (Di Paolo, 2004). Desde essa época o ozônio é usado para desinfetar e tratar, tornando-se uma prática clínica e comum devido aos efeitos positivos para o tratamento de feridas infectadas, distúrbios circulatórios, condições geriátricas, doenças osteomiarculares, SARS e AIDS, sendo os efeitos colaterais mínimos e evitáveis (Elvis & Ekta, 2011).

O principal mecanismo de ação da ozonioterapia na fisiologia humana se encaixa no conceito de denominado de pré-condicionamento oxidativo, demonstrado em estudos *in vitro* e em ensaios clínicos (Delgado-Roche et al., 2017). Este conceito descreve que o ozônio tem uma alta capacidade de oxidar substâncias celulares, com destaque para as proteínas, aminoácidos e ácidos graxos insaturados, sendo que estas reações originam quatro produtos fundamentais denominados de ozonídeos, aldeídos, peróxidos e peróxidos de hidrogênio (Schwartz & Sánchez, 2012). Destaca-se que a interação do ozônio com ácidos graxos da membrana celular produz aldeído (por exemplo, 4-hidroxinonal (4-HNE)) e peróxido ( $H_2O_2$  e peróxidos orgânicos). Esses subprodutos desta reação oxidativa atuam como mensageiros secundários e induzem mais respostas horméticas adaptativas (Bocci, 2007). É conhecido que os aldeídos 4-HNE e  $H_2O_2$  estão entre os mensageiros secundários mais relevantes (sendo os responsáveis pelos efeitos benéficos da terapia) visto que estes induzem um estímulo oxidativo gradual que estimula a síntese de antioxidantes endógenos, tais como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx) (Milkovic et al., 2015). Baseado neste fato, a aplicação da mistura de  $O_2/O_3$  é considerada uma terapia pró-oxidante paradoxal, ou seja, que ocasiona uma resposta antioxidante endógena.

Além disso, a literatura mostra que o ozônio em doses terapêuticas, têm um papel fundamental em ativar vias moleculares intracelulares, a exemplo das vias responsáveis pela atenuação da resposta inflamatória (vias NF- $\kappa$ B e Nrf2), com consequente redução na liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL8), bem como na expressão de genes pró-inflamatórios (vias ciclooxigenase-2 [COX-2] e óxido nítrico sintase indutível [iNOS]) (Wang et al., 2018; Galiè et al., 2018; Siniscalco et al., 2018). A modulação da resposta inflamatória pelo ozônio foi evidente em um ensaio clínico em pacientes com esclerose múltipla (EM) tratada com ozônio, via insuflação retal (Delgado-Rocha et al., 2017).

Ademais, tem sido mostrado que a terapia com ozônio é capaz de ativar os sistemas imunológicos celulares e humorais, aumentando a proliferação de células imunocompetentes e sintetizando imunoglobulinas (Bocci, 2011). Além do que, a ativação do ciclo aeróbico (ciclo

de Krebs, glicólise e oxidação de ácidos graxos) faz do O<sub>3</sub> um agente anti-hipóxico, assim como, o aumento do metabolismo celular (ribossomo e mitocôndria) e a ativação da síntese de proteínas o caracteriza-o como agente bioenergético e biossintético, tendo um importante papel biológico no processo de tratamento de diversas doenças (Bocci, 2007).

Baseado em todos os mecanismos de ação supracitados, implica-se que a terapia de ozônio poderia afetar diversas condições clínicas causadas, incluindo as causadas pelo SARS-CoV-2.

### **3. Metodologia**

Caracteriza-se por uma revisão de literatura narrativa de caráter descritivo exploratória (Moraes et al., 2020) através da discussão dos seguintes pontos: impactos referentes ao uso do ozônio (ozonioterapia) e sua possível aplicabilidade no tratamento do coronavírus. Assim, de acordo com Camacho et al. (2020) e Pereira et al. (2018), a revisão narrativa é caracterizada por publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto sob o ponto de vista teórico e contextual. Para isso, utilizou-se as bases de MEDLINE/PubMed, SciELO e LILACS. A busca se deu por artigos baseados em evidências publicados até 07 de agosto de 2020 e as principais palavras-chave utilizadas para a revisão foram: ozônio, ozonioterapia, coronavírus, COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral e infecção viral. Foram selecionadas as referências que tratavam dos assuntos relacionados ao tema proposto e logo após realizou-se uma análise crítica pessoal dos autores (Macedo et al., 2020; Pereira et al., 2018).

### **4. Resultados e Discussão**

#### **Gás ozônio com potencial antiviral**

Como citado anteriormente, é possível evidenciar os efeitos antimicrobianos do ozônio na inativação de bactérias, fungos, protozoários e vírus relatados por vários autores em diferentes situações clínicas, assim como na desinfecção de ambientes e superfícies (Ding et al., 2019; Maier & Chu, 2016). Valacchi (2005) esclarece que as espécies reativas de oxigênio desempenham um importante papel contra agentes específicos causadores de doenças e resistentes aos antibacterianos.

Referenciando a ação antiviral do ozônio, o trabalho de Hudson et al. (2007) avaliou o potencial do ozônio na descontaminação de 12 diferentes vírus: Influenza H3N2, HSV (vírus



do herpes simplex tipo 1), rinovírus tipos 1A e 14, adenovírus tipos 3 e 11, vírus Sindbis (SINV), vírus da febre amarela (YFV), vírus da estomatite vesicular (VSV), vírus da estomatite vesicular (VSV), poliovírus (PV, cepa da vacina) e o vírus vaccinia (VV), testados em diferentes superfícies e fluidos biológicos. Os resultados mostraram que os vírus foram inativados principalmente nas concentração de gás ozônio de 20–25 ppm. Os mesmos autores também confirmaram que a exposição ao ozônio pode inativar o Norovírus (agente causador de gastroenterites) de superfícies, o que foi confirmado pela reação em cadeia da polimerase em tempo real da transcriptase reversa quantitativa. Ainda, Maler e Chu (2016) estudaram a capacidade desinfetante do ozônio em combinação com o tratamento ultravioleta (UV) sobre o Poliomavírus (agente causador de nefropatias) e constataram uma redução significativa no número de vírus após o tratamento.

Além dos estudos citados, existem alguns autores que avaliaram os efeitos terapêuticos da ozonioterapia sistêmica para doenças virais. Em 1991, Welles et al., em um estudo *in vitro* evidenciaram a inativação do vírus do HIV-1 utilizando soro tratado com ozônio (Wells, Latino, Gavalchin e Poesz, 1991). Estudos mais recentes comprovam que o ozônio inativou tanto os vírus envelopados (cepa McIntyre do vírus do herpes simplex tipo 1 [HSV-1], vacinação cepa Elstree [VAC], vírus da estomatite vesicular cepa Indiana [VSV], cepa da gripe A [H1N1] A/WS/33) e vírus não envelopados (adenovírus humano tipo 2 [Ad2]) (Valdenassi et al., 2020).

Rowen et al. (2016) administraram combinações de água ozonizada, ozônio intravenoso e retal em cinco pacientes com a doença do vírus Ebola por um período de 10 dias ou até a remissão do sintoma. Suplementos de vitamina C e glutatona também foram administrados neste estudo. Os resultados mostraram que todos os pacientes apresentaram remissão completa dos sintomas dentro de 2 a 4 dias após aplicação da terapêutica. Os autores concluíram que a ozonioterapia pode ser uma modalidade útil no tratamento da Ebola e outras doenças virais.

Com relação aos mecanismos antivirais do ozônio, acredita-se que o gás cause oxidação das glicoproteínas da superfície viral ocasionando a ruptura do invólucro viral, interrompe o contato vírus com os receptores das células alvo e perturba o ciclo de reprodução, uma vez que inativa a enzima transcriptase reversa, sendo que todos eventos relatados ocorrem sem ocasionar citotoxicidade aparente (Carpendale & Freeberg, 1991; Wells et al., 1991). Ainda, é relatado estímulo no sistema imunológico com a administração da ozonioterapia (Rowen et al., 2016).

Desta forma, resume-se que o ozônio pode inativar vírus através da oxidação direta de seus componentes (Murray et al., 2008). Sabe-se que os coronavírus, incluindo SARS-CoV-2, são ricos em cisteína, que é conhecido por ser um fator essencial para a atividade viral. Foi sugerido que o novo vírus corona rico em cisteína pode ser suscetível à terapia com ozônio devido a esta alta capacidade de oxidação ocasionada pelo ozônio (grupos sulfidril são vulneráveis à oxidação) (Rowen & Robins, 2020). No entanto, de acordo com Bocci (2011) a atividade viricida *in vivo* se torna incerta quando os vírus estão em fluidos biológicos ou, quando são intracelulares (pneumócitos, hepatócitos, epitélios, linfócitos CD4+, monócitos, células gliais e neuronais) baseado no fato de que a capacidade do sistema antioxidante da célula poderá proteger a integridade viral (Scwartz-Tapia et al., 2015; ISCO3, 2020). Ademais, Burgassi et al. (2009) relatam que a ozonioterapia representa uma terapia adjuvante e complementar útil, entretanto, deve-se levar em consideração a capacidade antioxidante do plasma que poderá proteger os patógenos livres e os vírus intracelulares.

### **Ozonioterapia como coadjuvante do tratamento de Covid-19**

As evidências mostram que durante a epidemia de COVID-19, o severo agravamento de alguns pacientes está intimamente relacionada a um aumento do processo inflamatório sistêmico referido como “tempestade de citocinas”, ocasionando dano em diferentes órgãos, com destaque para lesões no pulmão (Ye et al., 2020). Estas alterações manifestam-se clinicamente como edema/inflamação pulmonar, pneumonias e síndrome do desconforto respiratório agudo (SARS), tendo alto índice de mortalidade e consequências psicossociais e econômicas mundiais desastrosas e incomensuráveis (Hu, Huang & Yin, 2020).

Em concordância com o surto da pandemia atual e a falta de um tratamento definitivo para o COVID-19, acredita-se que a terapia com ozônio pode ser considerada como um tratamento complementar sistêmico e de alto desempenho para atenuar os danos causados pelo vírus, coerentemente com interesse especial ao sistema respiratório (Martínez-Sánchez et al., 2020; Zheng et al., 2020; Valdenassi et al., 2020).

Ricevuti (2020) descreve que se o ozônio for usado com doses terapêuticas específicas, pode estimular os fatores nucleares responsáveis por modular o processo inflamatório (via NrF2 e NF-κB), suprimindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, assim como equilibra o sistema de defesa antioxidante. Além disso, ozônio também pode ativar os sistemas imunológicos celulares e humorais, aumentar a proliferação de células imunocompetentes e sintetizar imunoglobulinas, melhorando a função do sistema

imunológico. Mais focado no Coronavírus, três estudos publicados em 2020 relatam que a ozonioterapia é capaz de suprimir a tempestade de citocinas sistêmicas, além de melhorar o metabolismo do oxigênio (Valdenassi 2020; Martínez-Sánchez, 2020; Rowen & Robins, 2020).

Desse modo, com base em estudos recentes, verificou-se que a pneumonia associada à dispnéia são as principais complicações do novo surto de coronavírus (Hu et al., 2020; Lai et al., 2020). A literatura atual demonstrara que a ozonioterapia tem um papel significativo no tratamento de doenças pulmonares, tais como inflamação pulmonar, DPOC, fibrose pulmonar dentre outras doenças pulmonares (Bocci, 2007; Hernández et al., 2005; Di Mauro et al., 2019; Hernández et al., 2005). Hernandez et al. (2005) realizaram um estudo com pacientes asmáticos tratados de três maneiras diferentes: dois grupos receberam tratamento por três ciclos (12 sessões cada) de auto-hemoterapia utilizando uma dose de ozônio de 4 mg (20 mg/mL por mL de sangue e 200 mL de volume) no primeiro grupo ou 8 mg no segundo grupo; o terceiro grupo recebeu 3 ciclos de insuflação retal de ozônio (20 sessões cada) usando uma dose de ozônio de 10 mg (50 mg/mL e 200 mL de volume de gás). Os autores identificaram que a capacidade vital funcional aumentou significativamente no grupo que receberam auto-hematoterapia na dose 8 mg. Ainda, houve uma melhora nos sintomas como dispnéia, ruídos pulmonares e redução no uso de medicamentos em pacientes que receberam auto-hematoterapia a 8 mg, seguida da insuflação retal (10 mg) e por último a auto-hematoterapia de 4 mg. Além disso, os indicadores pro-inflamatórios reduziram e os antioxidantes aumentaram em todos os tratamentos, com destaque para a auto-hematoterapia de 8 mg. Esses achados indicaram que a ozonioterapia proporcionou uma imunomodulação e regulação do estresse oxidativo em pacientes asmáticos. Ademais, Borrelli & Bocci, 2014 realizaram um ensaio clínico controlado e randomizado com pacientes portadores de DPOC moderada/ grave. Os pacientes receberam auto-hemoterapia com ozônio (20 mg/mL por mL de sangue e 250 mL de volume). Foram observadas melhorias significativas no teste de caminhada de 6 minutos e dispneia no grupo que recebeu a terapia quando comparado ao controle. Com relação aos efeitos adversos da terapia, foi observado apenas rubor facial em 3% dos pacientes.

É importante destacar que o ozônio não pode ser inalado diretamente devido às suas propriedades de toxicidade e irritação, no entanto, pode ser administrado por circulação sistêmica para doenças pulmonares, como demonstrado nos estudos mencionados. Ainda, todos os protocolos clínicos devem sempre estar em conformidade com as doses e procedimentos padrão definidos na Declaração de Madri (Schawartz-Tapia et al., 2015).

Martínez-Sánchez et al, (2020) destacam que pelo menos três ensaios clínicos importantes estão em andamento na China, utilizando a ozonioterapia, entretanto, são necessários mais ensaios clínicos para confirmar a eficácia do ozônio como terapia complementar no tratamento de doenças COVID-19. Deve-se notar que, mesmo que o ozônio não tenha efeito sobre a infecção causada pelo vírus, a modulação de citocinas inflamatórias, do estresse oxidativo e o aumento do sistema imunológico celular e humoral ocasionados pela terapia com ozônio, demonstradas em estudos experimentais e clínicos anteriores, pode oferecer um efeito clínico relevante e benéfico.

Apesar do número expressivo de artigos científicos disponíveis nas bases de dados pesquisadas sobre o COVID-19, há poucos estudos a respeito do ozônio e inativação do coronavírus (*in vitro*) e sobre a ozonioterapia no tratamento da doença, bem como a sua aplicabilidade terapêutica, sendo de sua importância evidenciar os estudos até então realizados para que os mesmos possam subsidiar o desenvolvimento de pesquisas pertinentes à utilização da ozonioterapia frente aos desafios no que diz respeito à prevenção, ao controle e tratamento dos danos provocados pelo SARS-CoV2.

## 5. Considerações Finais

De acordo com as evidências demonstradas, pode-se concluir que ozônio poderia ser proposto como um suporte para a terapia medicamentosa no tratamento contra infecções virais geral e particularmente contra o novo coronavírus (SARS-CoV2), dentro de uma abordagem de medicina integrativa, justificado devido seu mecanismo de ação e à patogênese do COVID-19. Ainda destaca-se ser altamente eficaz no bloqueio da replicação viral, na redução de danos ocasionados por inflamação e estresse oxidativo, assim como aumento do sistema imunológico celular e humoral. Entretanto, não há evidências suficientes para endossar a eficácia da ozonioterapia no novo surto de coronavírus, sendo necessários futuros ensaios clínicos para provar o uso complementar no COVID-19.

## Referências

Bocci, V. (2007). The case for oxygen-ozonotherapy. *British journal of biomedical science*, 64(1), 44-49. doi:10.1080/09674845.2007.1173275

Bocci, V., Borrelli, E., Travagli, V., & Zanardi, I. (2009). The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal research reviews*, 29(4), 646–682. <https://doi.org/10.1002/med.20150>

Bocci, V. A., Zanardi, I., & Travagli, V. (2011). Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of Translational Medicine*, 9, 66. doi:10.1186/1479-5876-9-66.

Bocci V.(2011). Ozone: a new medical drug.2. Dordrecht: Springer Verlag.

Bocci, V., Zanardi, I., & Travagli, V. (2011). Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Medical gas research*, 1(1), 6. doi:10.1186/2045.99912.1.6

Borrelli, E., & Bocci, V. (2014). An integrative approach in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: The role of the ozone therapy. *American Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2,9-13. <https://doi.org/10.11648/j.ajcem.20140202.11>.

Burgassi, S., Zanardi, I., Travagli, V., Montomoli, E., & Bocci, V. (2009). How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components?. *Journal of applied microbiology*, 106(5), 1715–1721. doi:10.1111/j.1365-2672.2008.04141.x

Camacho, A. C. L. F., Fuly, P. S. C., Santos, M. L. S. C., & Menezes, H. F. (2020). Students in social vulnerability in distance education disciplines in times of COVID-19. (2020). *Research, Society and Development*, 9(7):1-12, e275973979.

Carpendale, M. T., & Freeberg, J. K. (1991). Ozone inactivates HIV at noncytotoxic concentrations. *Antiviral research*, 16(3), 281-292. doi:0.1016/0166-3542(91)90007-e

Delgado-Roche, L., Riera-Romo, M., Mesta, F., Hernández-Matos, Y., Barrios, J. M., Martínez-Sánchez, G., & Al-Dalaien, S. M. (2017). Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *European journal of pharmacology*, 811, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.017>

Di Mauro, R., Cantarella, G., Bernardini, R., Di Rosa, M., Barbagallo, I., Distefano, A., Longhitano, L., Vicario, N., Nicolosi, D., Lazzarino, G., Tibullo, D., Gulino, M. E., Spampinato, M., Avola, R., & Li Volti, G. (2019). The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 634. <https://doi.org/10.3390/ijms20030634>

Di Paolo, N., Bocci, V. & Gaggiotti, E. (2004). Ozone therapy. *Int J Artif Organs*, 27(3),168-175.[doi:10.1177/039139880402700303](https://doi.org/10.1177/039139880402700303)

Ding, W., Jin, W., Cao, S., Zhou, X., Wang, C., Jiang, Q., Huang, H., Tu, R., Han, S. F., & Wang, Q. (2019). Ozone disinfection of chlorine-resistant bacteria in drinking water. *Water research*, 160, 339–349. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.05.014>

Elvis, A., & Ekta, J. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of natural science, biology, and medicine*,2(1), 66-70.[doi:10.4103/0976-9668.82319](https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319)

Galiè, M., Costanzo, M., Nodari, A., Boschi, F., Calderan, L., Mannucci, S., Covi, V., Tabaracci, G., & Malatesta, M. (2018). Mild ozonisation activates antioxidant cell response by the Keap1/Nrf2 dependent pathway. *Free radical biology & medicine*, 124, 114–121. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.093>

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. S., Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11.[doi:10.1186/s40779-020-00240-0](https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0)

Gurwitz D. (2020). Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug development research*, 81(5), 537–540. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>

Hernández Rosales, F. A., Calunga Fernández, J. L., Turrent Figueras, J., Menéndez Cepero, S., & Montenegro Perdomo, A. (2005). Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma. *Archives of medical research*, 36(5), 549–554. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.04.021>

Hu, B., Huang, S., & Yin, L. (2020). The cytokine storm and COVID-19. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.26232 Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.26232>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zangh, L., & Gu, X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

Hudson, J. B., Sharma, M., & Petric, M. (2007). Inactivation of Norovirus by ozone gas in conditions relevant to healthcare. *The Journal of Hospital Infection*, 66(1), 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2006.12.021>

ISCO3. Non-recommended routes of application in ozone therapy. In *ISCO3/LEG/00/10*; ISCO3: Madrid, Spain, 2017; p. 13. Recuperado de [www.isco3.org](http://www.isco3.org)

Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International journal of antimicrobial agents*, 55(3), 105-924. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>

Macedo, D. B., Tim R. C., Macedo, J. B. S. C., Macedo, G. M., Martignago, C. C. S., & Assis, L. (2020). Therapeutic perspective of light for coronavirus treatment. *Research, Society and Development*, 9(8), e766986320. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6320>

Maier, I., & Chu, T. (2016). Use of Ozone for Inactivation of Bacteria and Viruses in Cryostats. *J Cytol Histol*, 7(428), 22-45. doi:10.4172/2157-7099.1000428.

Martínez-Sánchez, G., Schwartz, A., & Donna, V. D. (2020). Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(5), 389. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>.

Milkovic, L., Cipak Gasparovic, A., & Zarkovic, N. (2015). Overview on major lipid peroxidation bioactive factor 4-hydroxynonenal as pluripotent growth-regulating factor. *Free radical research*, 49(7), 850–860. doi:10.3109/10715762.2014.999056

Moraes, J. P., Tim R. C., & Assis, L. (2020). Considerations about the use of Ozone therapy (O<sub>3</sub>) in the treatment of Endometriosis. *Research, Society and Development*, 9(9), e403997616. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7616>

Murray, B. K., Ohmine, S., Tomer, D. P., Jensen, K. J., Johnson, F. B., Kirsi, J. J., Robison, R. A., & O'Neill, K. L. (2008). Virion disruption by ozone-mediated reactive oxygen species. *Journal of virological methods*, 153(1), 74–77. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2008.06.004>

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria, RS: UFSM, NTE, 2018. Recuperado de [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).

Ricevuti, G., Franzini, M., & Valdenassi, L. (2020). Oxygen-ozone immunocutaneous therapy in COVID-19 outbreak: facts and figures. *Ozone Therapy*, 5(1). <https://doi.org/10.4081/ozone.2020.9014>

Rowen, R. J., Robins, H., Carew, K., Kamara, M. M., & Jalloh, M. I. (2016). Rapid resolution of hemorrhagic fever (Ebola) in Sierra Leone with ozone therapy. *African Journal of infectious diseases*, 10(1), 49-54. <https://doi.org/10.4314/ajid.v10i1.10>.

Rowen, R., & Robins, H. (2020). A Plausible “Penny” Costing Effective Treatment for Corona Virus Ozone Therapy. *J Infect Dis Epidemiol*, 6, 113. doi:10.23937/2474-3658/1510113

Santiago, E. J. P., Freire, A. K. S., Ferreira, D. S. A., Amorim, J. F., Cunha, A. L. X., Freitas, J. R., Silva, A. S. A., Moreira, G. R., Cantalice, J. R. B., & Cunha Filho, M. (2020). Velocity of deaths and confirmed cases of COVID-19 in Brazil, Italy and worldwide. *Research, Society and Development*, 9(7), e263974085. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4085>

Schwartz-Tapia, A., Martínez-Sánchez, G., Sabah, F., Alvarado-Guérrez, F., Bazzano-Mastrelli, N., & González-Sánchez, E. (2015). Madrid Declaration on Ozone Therapy; ISCO3: Madrid, Spain, 50.



Schwartz, A., & Sánchez, G. M. (2012). Ozone therapy and its scientific foundations. *Ozone Therapy Global Journal*, 2(1), 199-232.

Siniscalco, D., Trotta, M. C., Brigida, A. L., Maisto, R., Luongo, M., Ferraraccio, F., D'Amico, M., & Di Filippo, C. (2018). Intraperitoneal Administration of Oxygen/Ozone to Rats Reduces the Pancreatic Damage Induced by Streptozotocin. *Biology*, 7(1), 10. <https://doi.org/10.3390/biology7010010>

Steffens I. (2020). A hundred days into the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles= European communicable disease bulletin*, 25(14),200-550.<https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.14.2000550>

Sunnen, G. (1988). Ozone in medicine: overview and future directions. *Journal of Advancement in Medicine*, 12(8) 159-174.

Valacchi, G., Fortino, V., & Bocci, V. (2005). The dual action of ozone on the skin. *The British journal of dermatology*, 153(6), 1096–1100.[doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06039.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06039.x)

Valdenassi, L., Franzini, M., Ricevuti, G., Rinaldi, L., Galoforo, A. C., & Tirelli, U. (2020). Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *European review for medical and pharmacological sciences*, 24(8), 4059–4061. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202004\\_20976](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20976)

Wang, L., Chen, Z., Liu, Y., Du, Y., & Liu, X. (2018). Ozone oxidative postconditioning inhibits oxidative stress and apoptosis in renal ischemia and reperfusion injury through inhibition of MAPK signaling pathway. *Drug design, development and therapy*, 12, 1293–1301. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S164927>

Wells, K. H., Latino, J., Gavalchin, J., & Poiesz, B. J. (1991). Inactivation of human immunodeficiency virus type 1 by ozone in vitro. *Blood*, 78, 1882-1890. <https://doi.org/10.1182/blood.V78.7.1882.1882>

WHO: Atualização oficial do COVID. Recuperado de <https://www.paho.org/bra>.

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323, 1239 - 1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

Xiong, Y., Sun, D., Liu, Y., Fan, Y., Zhao, L., Li, X., & Zhu, W. (2020). Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Investigative radiology*, 55(6), 332–339. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000674>

Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of infection*, 80(6), 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>

Zheng, Z., Dong, M., & Hu, K. (2020). A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 1002 (10) 26-40 <https://doi.org/10.1002/jmv.26040>

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Débora da Silveira Campos – 26,66%

Jynani Pichara Morais – 26,66%

Carla Roberta Tim – 10%

Jonatan Costa Gomes – 10%

Lívia Assis – 26,66%