

**Ozonioterapia na COVID-19: uma revisão integrativa***Ozone therapy in COVID-19: an integrative review**Ozonoterapia en COVID-19: una revisión integradora***Sonia Regina Jurado<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0002-7220-4083

**Camila dos Santos Paiz<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0001-6415-7478

**Ieda Maria Gonçalves Pacce****Bispo<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0001-7490-6903

**Mara Cristina Ribeiro Furlan<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0003-3227-7074

**Thais Carolina Bassler<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0001-6964-4494

**Andrea Sanchez<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0002-60265508

<sup>1</sup>Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. Mato Grosso do Sul, Brasil.

**Como citar este artigo:**

Jurado SR, Paiz CS, Bispo IMGP, Furlan MCR, Bassler TC, Sanchez A. Ozonioterapia na COVID-19: uma revisão integrativa. Glob Acad Nurs. 2022;3(Sup.3):e293. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200293>

**Autor correspondente:**

Sonia Regina Jurado

E-mail: [srjurado@bol.com.br](mailto:srjurado@bol.com.br)

Editor Chefe: Caroliny dos Santos Guimarães da Fonseca  
Editor Executivo: Kátia dos Santos Armada de Oliveira

Submissão: 30-11-2021

Aprovação: 28-06-2022

**Resumo**

Objetivou-se demonstrar as evidências disponíveis sobre ozonioterapia em pacientes com COVID-19 e sua aplicabilidade terapêutica por meio de protocolos hospitalares. Trata-se de uma revisão integrativa, realizada nas fontes de busca PubMed e LILACS, no período de 2011 a 2021. Foram identificados 87 artigos, mas, selecionados 11 artigos que se adequaram à temática estudada. A literatura estudada apontou que o ozônio exerce atividade antiviral por meio da inibição da replicação viral e da inativação direta dos vírus. Também é um adjuvante às drogas antivirais. O tratamento combinado com ozônio e os antivirais demonstrou redução da inflamação e dos danos pulmonares. As vias de administração do ozônio foram sistêmica (retal) e auto-hemoterapia. Conclusões: A ozonioterapia é uma terapia adjuvante ao tratamento com antivirais em pacientes COVID-19-positivos, além de ser viável economicamente e de fácil administração.

**Descritores:** Doença pelo Novo Coronavírus; Ozônio; Infecção pelo SARS-CoV-2; Infecção Viral COVID-19; Sistema Imunológico.

**Abstract**

The aim was to demonstrate the available evidence on ozone therapy in patients with COVID-19 and its therapeutic applicability through hospital protocols. This is an integrative review, carried out in PubMed and LILACS search sources, from 2011 to 2021. 87 articles were identified, but 11 articles were selected that suited the studied theme. The literature studied indicated that ozone exerts antiviral activity by inhibiting viral replication and direct inactivation of viruses. It is also an adjuvant to antiviral drugs. Combined treatment with ozone and antivirals has been shown to reduce inflammation and lung damage. The routes of ozone administration were systemic (rectal) and autohemotherapy. Conclusions: Ozone therapy is an adjuvant therapy to antiviral treatment in COVID-19-positive patients, in addition to being economically viable and easy to administer.

**Descriptors:** Coronavirus Infections; Ozone; Infection SARS-CoV-2; COVID-19 Virus Infection; Immune System.

**Resumén**

El objetivo fue demostrar la evidencia disponible sobre la ozonoterapia en pacientes con COVID-19 y su aplicabilidad terapéutica a través de protocolos hospitalarios. Esta es una revisión integradora, realizada en PubMed y fuentes de búsqueda LILACS, de 2011 a 2021. Se identificaron 87 artículos, pero se seleccionaron 11 artículos que se adecuaban al tema estudiado. La literatura estudiada indicó que el ozono ejerce actividad antiviral al inhibir la replicación viral y la inactivación directa de los virus. También es un adyuvante de los medicamentos antivirales. Se ha demostrado que el tratamiento combinado con ozono y antivirales reduce la inflamación y el daño pulmonar. Las vías de administración del ozono fueron sistémica (rectal) y autohemoterapia. Conclusiones: La ozonoterapia es una terapia adyuvante al tratamiento antiviral en pacientes positivos para COVID-19, además de ser económicamente viable y fácil de administrar.

**Descriptorios:** Infecciones por Coronavirus; Ozono; Infección por Coronavirus 2 del SARS; Infección por el Virus COVID-19; Sistema Inmunológico.

O ozônio ainda possui outras propriedades biológicas comprovadas: (a) antiviral, (b) modulação de interleucinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), (c) antioxidante (via Nrf2), (d) anti-inflamatório (bloqueando o inflamassoma NRLP3), (e) anticoagulante (efeito de antitrombina III), e (f) efeito vasodilatador (liberação de NO)<sup>6, 13, 14</sup>.

Em relação à COVID-19, o ozônio medicinal diminui a inflamação pulmonar, impede o crescimento viral, regula a circulação pulmonar, previne a trombose microvascular, melhora a hipóxia tecidual, melhora a função fagocitária e modula a função imunológica com a inibição de mediadores inflamatórios<sup>5</sup>.

Assim, o presente estudo objetivou descrever os efeitos da ozonioterapia no tratamento de pacientes com COVID-19.

### Metodologia

A revisão bibliográfica integrativa foi realizada no mês de outubro e novembro de 2021 e, incluiu publicações internacionais, no período de 01 de janeiro de 2010 a 30 de outubro de 2021.

A revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados LILACS e Pubmed, utilizando os seguintes descritores em inglês: “ozone”, “COVID-19” e “Severe Acute Respiratory Syndrome”, unindo os mesmos com operadores booleanos “AND” e “OR”.

A questão norteadora foi: *Quais os efeitos da ozonioterapia no tratamento de pacientes com COVID-19?*

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em periódicos indexados nas bases de dados citadas, trabalhos disponíveis na íntegra, publicados no idioma inglês ou espanhol, trabalhos descritivos, experimentais, observacionais, retrospectivos, caso-controle e estudos de casos respondessem à pergunta norteadora.

Foram excluídos trabalhos em duplicatas; textos não disponíveis na íntegra; carta ao editor; trabalhos de revisão bibliográfica; dissertações; teses e artigos científicos em outra língua a não ser o inglês e espanhol e os que não se encaixaram à temática.

A fim de organizar os dados coletados através da revisão bibliográfica foi elaborado um formulário, contendo as seguintes informações: ano, autor, tipo de estudo, amostra e principais achados clínicos.

### Resultados

Foram selecionados 87 artigos, sendo provenientes das fontes de busca PubMed (n= 86) e LILACS (n= 1). No entanto, a amostra final foi composta por 11 artigos (Figura 1).

Os artigos selecionados, a descrição dos tratamentos de ozonioterapia e os desfechos clínicos de pacientes com COVID-19 estão listados no Quadro 1.

### Introdução

No início de dezembro de 2019, um conjunto de casos de pneumonia de causa desconhecida foi identificado em Wuhan, na China. Pesquisas revelaram que esses casos resultavam da infecção por um novo coronavírus, inicialmente denominado COVID-19 e, subsequentemente, Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). A infecção se disseminou rapidamente pela China e se espalhou para a Tailândia e o Japão e, em um curto período, infectou milhares de pessoas no mundo inteiro<sup>1</sup>.

Em pacientes adultos sintomáticos, as manifestações clínicas da doença consistem em febre, tosse, congestão nasal, fadiga e outros sinais de infecções do trato respiratório superior, podendo progredir para doença grave com dispneia e sintomas torácicos graves correspondentes a pneumonia em aproximadamente 75% dos pacientes<sup>2</sup>.

A COVID-19 envolve predominantemente os pulmões, onde ocorre dano alveolar difuso com o envolvimento da microcirculação e, conseqüentemente, hipóxia acentuada. A desregulação da resposta imune está associada à linfocitopenia presente na grande maioria desses pacientes. Também ocorre tempestade de citocinas caracterizada pelo aumento das concentrações plasmáticas de ferritina, proteína C reativa, interleucinas (IL) – 1 $\beta$ , IL-6, IL-12, fator de necrose tumoral e interferon- $\gamma$ <sup>3</sup>.

Entre as diferentes terapias para COVID-19 destacam-se uso de esteroides e tratamento antiviral ou imunomodulador (remdesivir, hidroxicloroquina e tocilizumabe)<sup>4</sup>.

Mais recentemente, tem havido crescente interesse pela terapia com ozônio devido à modulação de citocinas e interferons. A ozonioterapia em pacientes com COVID-19 pode ser empregada como monoterapia ou adjuvante aos regimes de tratamento padrão. Portanto, há crescente interesse no papel da terapia com ozônio no tratamento de pacientes com COVID-19<sup>5</sup>.

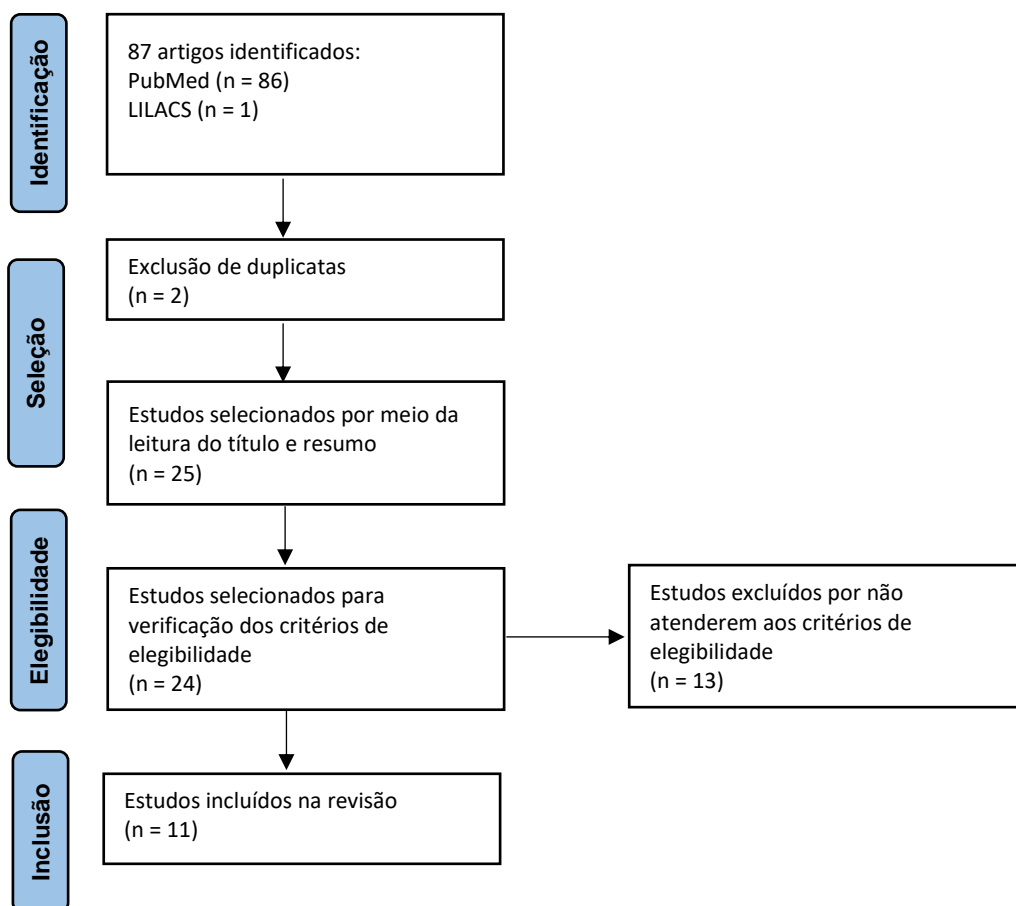
Ozônio (O<sub>3</sub>) é um gás composto por 3 átomos de oxigênio, incluindo um par estável (O<sub>2</sub>) e um terceiro átomo, instável, que confere ao ozônio seus efeitos benéficos. Geradores de ozônio medicinal produzem 1-5% de gás ozônio em 95-99% de oxigênio puro. Para fins terapêuticos, concentrações de 10-70  $\mu$ g/mL são comumente usadas<sup>5, 6</sup>.

A ozonioterapia é conhecida há mais de 150 anos e é particularmente usada no tratamento de doenças infecciosas em países, como Cuba, Itália, Alemanha, Rússia e Espanha<sup>7</sup>. No Brasil, a ozonioterapia é considerada um tratamento complementar integrativo pela Portaria n.º 702, de 21 de março de 2018, e é oferecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>8</sup>. O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) regulamentou a ozonioterapia como prática do enfermeiro no Brasil através do Parecer Normativo n.º 01, de 20 de fevereiro de 2020<sup>9</sup>. No entanto, essa prática integrativa ainda não recebeu o aval do Conselho Federal de Medicina (CFM).

Dentre os efeitos terapêuticos do ozônio inclui maior suprimento de oxigênio tecidual devido ao aumento do 2,3-difosfoglicerato (responsável pela transferência do O<sub>2</sub>



Figura 1. Fluxograma de busca e seleção dos estudos. Três Lagoas, MS, Brasil, 2011-2021



Fonte: Adaptado de Moher e colaboradores<sup>15</sup>.

Quadro 1. Artigos selecionados. Três Lagoas, MS, Brasil, 2011-2021

Ano	Autor(es)	Estudo	Amostra	Ozonioterapia	Tratamento padrão	Desfechos clínicos
2020	Tascini <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Caso-Controle	Grupo ozônio (n= 30) e grupo controle (n=30)	Auto-hemoterapia 200 ml de O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> (40 µg/mL) + 200 ml de sangue autólogo, realizada diariamente por 3 dias seguidos.	Terapia antiretroviral (lopinavir/ritonavir: 2 comprimidos a cada 12 h, darunavir/ cobicistate: 1 comprimido por dia), hidroxiclороquina 400 mg a cada 12 h no primeiro dia, seguido por 200 mg a cada 12 h por outros 4 dias, tocilizumabe 10 mg/kg em dose única, amiodarona, azitromicina, outros antibióticos e esteróides.	No grupo ozônio, 7% dos pacientes tiveram piora em comparação com 17% no grupo de controle. No grupo ozônio, não ocorreu nenhum óbito ao passo que no controle houve 2 mortes.
2020	Wu <i>et al.</i> <sup>21</sup>	Estudo de Caso	4 pacientes (faixa etária de 56-77 anos)	Auto-hemoterapia com concentração de O <sub>3</sub> de 40 µg/mL por 100 mL de sangue. De 1 a 9 sessões foram administradas nos 4 pacientes, de acordo com a gravidade do caso.	Todos os 4 pacientes receberam agentes antivirais, compreendendo lopinavir/ritonavir e interferon-alfa, e 3 pacientes foram tratados com esteróides.	Todos apresentaram diminuição dos biomarcadores inflamatórios e melhora do aspecto de vidro fosco nos achados tomográficos dos pulmões.
2020	Colak <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Caso-Controle	Grupo ozônio (n= 37) e grupo controle (n=38)	Auto-hemoterapia 100 ml de O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> (30 µg/mL) + 100 ml de sangue autólogo, realizada diariamente por 7 dias.	Hidroxiclороquina (400 mg a cada 12 horas no primeiro dia e 200 mg a cada 12 horas durante os próximos 4 dias), enoxaparina, favipiravir e antibióticos no caso de infecção bacteriana secundária e antipiréticos se necessário.	A taxa mortalidade foi de 5,4% para o grupo ozônio e 27,8% para o controle. O índice de internação em UTI também foi menor no grupo ozônio (16,2%) quando comparado ao controle (22,2%).
2020	Araimo <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Caso-Controle	Grupo ozônio (n= 14) e grupo controle (n=14)	Auto-hemoterapia 250 ml de O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> (30 µg/mL) + 250 ml de sangue autólogo, 2 vezes por dia.	Antivirais (lopinavir/ritonavir) azitromicina, hidroxiclороquina, tocilizumabe em caso de aumento da IL-6 ou piora da função respiratória	A mortalidade em 30 dias foi de 8,3% para o grupo ozônio e 10% para o controle. Ozonioterapia não influenciou significativamente os



					Suplementação prebiótica ( <i>Thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> ), 2 vezes por dia, durante 7 dias.	marcadores de inflamação, perfil hematológico e subpopulações de linfócitos de pacientes tratados.
2020	Franzini <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Clínico	50 pacientes	Auto-hemoterapia ozonizada 200 mL de sangue autólogo (O <sub>3</sub> 45 µg/mL) de 3 a 5 dias.	Azitromicina/azobactam (500 mg/dia por 6 dias) Hidroxicloroquina (200 mg/dia por 7 dias); Metilprednisolona (50-100 mg/dia por 7 dias); Enoxheparina (Clexane®) (40-60 mg/ dia, personalizado para o estado clínico do paciente); Ascorbato (1000 mg/dia).	Redução dos marcadores inflamatórios e tromboembólicos (proteína C reativa, IL-6, dímero D). Melhora nos principais índices respiratórios.
2020	Hernández <i>et al.</i> <sup>6</sup>	Estudo de Caso	3 pacientes, sendo 2 homens de 49 e 69 anos e 1 mulher de 64 anos	Auto-hemoterapia ozonizada 200 ml de sangue autólogo + 200 ml de O <sub>3</sub> na concentração de 45 µg/mL. Foram realizadas 2 sessões de auto-hemoterapia 2 vezes por dia, em três dias.	Autores não citaram os medicamentos utilizados no tratamento padrão.	Diminuição de marcadores inflamatórios e tromboembólicos (dímero-D, lactato desidrogenase e proteína C reativa).
2020	Pena-Lora; Albaladejo-Florín; Fernández-Cuadros <sup>20</sup>	Estudo de Caso	Paciente do sexo feminino, 84 anos, com comorbidades (hipertensão arterial, <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia hipertensiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, nódulo pulmonar com critérios metabólicos de malignidade)	Ozônio retal 100 mL com O <sub>3</sub> na concentração de 35 µg/mL (5 sessões, 1 sessão a cada 24h).	Corticoterapia.	Parâmetros antes e após a ozonioterapia: dímero D = 2.303 vs 398 ng/mL; ferritina = 302 vs 152 ng/mL; lactato desidrogenase = 327 vs 195 U/L; IL-6 = 136,1 vs 9,28 pg/mL; RT-PCR SARS-COV-2 positiva vs negativa. Melhora da radiografia pulmonar (diminuição da aparência de vidro fosco).
2021	Hernández <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Caso-Controle	Grupo ozônio (n= 9) e grupo controle (n= 9)	Auto-hemoterapia ozonizada 200 ml de sangue autólogo + 200 ml de O <sub>3</sub> na concentração de 40 µg/ml. Foram realizadas 2 sessões por dia, durante 5 dias.	Ceftriaxona 2 g/dia por 5 dias, levofloxacina 500 mg/12h, hidroxicloroquina 400 mg/dia por 4 dias, dexametasona 6 mg/dia por 10 dias ou metilprednisolona 40 mg/12h e azitromicina 500 mg/dia por 3 dias. Enoxaparina 1 mg/kg a cada 12h como terapia de anticoagulação.	Na comparação dos grupos controle e ozônio houve diminuição dos valores dos marcadores biológicos: lactato desidrogenase (506 vs 487 U/L); ferritina (556 vs 290 µg/L) e dímero-D (943 vs 389 ng/mL).
2021	Shah <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Caso-Controle	Grupo ozônio (n= 30) e grupo controle (n= 30)	Insuflação retal com 150 mL de O <sub>3</sub> (40 µg /mL) 2 vezes ao dia e auto-hemoterapia menor, com 2-3 mL de sangue venoso com 5 mL de ozônio a 25 µg/ mL, por 10 dias.	Hidroxicloroquina 400 mg/dia no 1º dia e 200 mg/dia por 4 dias seguintes: Metilprednisolona 0,5 a 1 mg/kg por 3 dias e Enoxaparina 40 mg/dia.	No grupo tratado com ozônio houve redução em todos os três biomarcadores inflamatórios. O grupo ozônio não apresentou qualquer necessidade de oxigênio suplementar, admissão à UTI e ventilação mecânica, enquanto, no grupo controle, 10% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica, admissão à UTI e 2 foram a óbito.
2021	Fernández-Cuadros <i>et al.</i> <sup>27</sup>	Caso-Controle	Grupo ozônio (n = 14) e grupo controle (n= 14)	O protocolo de ozônio consistiu em 8 sessões (1 sessão/dia) de ozônio intrarretal (volume de	Antivirais (remdesivir), corticosteróides (dexametasona/ metilprednisolona), anticorpos monoclonais	O tratamento com ozônio melhorou a saturação de O <sub>2</sub> e diminuiu o suprimento de O <sub>2</sub> . Biomarcadores de inflamação

				150 mL, na concentração de 35 µg/mL.	(Anakinra/Tocilizumabe), antibióticos (Azitromicina) e anticoagulantes (Enoxaparina).	(dímero-D, lactato desidrogenase, proteína C reativa, IL-6 e ferritina) diminuíram em ambos os grupos, mas apenas significativamente em favor do grupo ozônio (p < 0,05). Mortalidade e tempo de internação, embora não significantes, foram inferiores no grupo ozônio.
2021	Sozio et al. <sup>24</sup>	Caso-Controle	Grupo ozônio (n= 48) e grupo controle (n= 44)	Auto-hemoterapia ozonizada 200 ml de sangue autólogo + 200 ml de O <sub>3</sub> na concentração de 35 µg/mL, por 3 dias consecutivos.	Terapia antiretroviral (lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 comprimidos a cada 12 horas ou darunavir/cobicistate 800/150 mg 1 comprimido por dia) e hidroxicloroquina 400 mg a cada 12 h no primeiro dia, seguido por 200 mg a cada 12 h, durante 4 dias consecutivos.	A terapia adjuvante de O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> não mostrou quaisquer efeitos sobre a mortalidade ou intubação mecânica, mas revelou uma melhora clínica no dia 7.

Nota: RT-PCR: Reação da Transcriptase Reversa seguida pela Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR); UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

## Discussão

O ozônio pode ser aplicado por diferentes vias de acordo com o tratamento desejado. Os métodos de administração clínica do ozônio podem ser por via subcutânea, intramuscular, intradiscal, intracavitária (espaços peritoneal e pleural), intravaginal, intrauretral e vesical e auto-hemoterapia ozonizada, porém a inalação direta do gás ozônio (0,1 a 1 ppm) pode ser tóxica para o trato respiratório superior. A auto-hemoterapia (AHT-O<sub>3</sub>) requer retirada de amostra de sangue predeterminada (100-200 mL) a qual é adicionada à proporção de 1:1 de O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>, na concentração de 30-40 µg/mL de ozônio e, infundida no paciente<sup>16,17</sup>.

Os mecanismos de ação do ozônio envolvem dois processos bioquímicos fundamentais que ocorrem no plasma sanguíneo: uma reação imediata onde há a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) que é, em grande parte, inativada pelo sistema antioxidante e uma reação tardia, que dura poucos segundos e consome o restante, ínfimo, da dose total de ozônio aplicado, onde há a formação de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), aldeídos diversos, ozonídeos (moléculas diversas decorrentes de reações com gordura, carboidratos, ácidos graxos, entre outros) e lipoperóxidos que são produtos de oxidação lipídica (LOPs)<sup>18</sup>.

Estes produtos, com atividades de radicais livres, em concentrações submicromolares, são capazes de induzir uma resposta antioxidante do próprio organismo, a partir de mecanismos endógeno-enzimáticos. A partir desses mecanismos, os efeitos terapêuticos decorrem da ação das EROs e dos LOPs sobre as mais variadas células e órgãos do organismo e não de uma ação direta do ozônio. As EROs agem sobre as hemácias, restabelecendo as propriedades reológicas do sangue e a glicólise por via aeróbica, aumentando o transporte de oxigênio e a produção de ATP. Os LOPs, por sua vez, estimulam as células endoteliais a produzirem óxido nítrico (NO) em concentrações terapêuticas que beneficiam a correção de distúrbios em vasos sanguíneos. Na medula óssea, promovem a liberação de células tronco e, em vários outros órgãos a regulação das enzimas antioxidantes e de citocinas<sup>5,19</sup>.

Estudos apoiam a utilização do ozônio como antiviral, estimulador da imunidade celular, anti-inflamatório, antioxidante e estimulador da oxigenação em tecidos hipóxicos. Essas propriedades permitem seu uso como adjuvante no tratamento padrão da COVID-19 (oxigenioterapia, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, metilprednisolona e antibióticos de amplo espectro)<sup>5,7,12,17,20-25</sup>.

São reconhecidos três estágios evolutivos na infecção por SARS-CoV-2: (a) estágio 1 (infecção inicial); (b) estágios 2a e b (fase pulmonar normóxica e hipóxica); e (c) estágio 3 (hiperinflamação sistêmica ou "tempestade de citocinas")<sup>26</sup>. Nesse cenário, Fernández-Cuadros et al.<sup>27</sup> consideram quatro propriedades biológicas do ozônio (O<sub>3</sub>) que poderiam atuar nas diferentes fases da Infecção por SARS-CoV-2. (A) O ozônio pode inativar o vírus por oxidação direta (O<sub>3</sub>) ou indireta - ERO e LOPs. (B) Ozônio pode estimular o sistema imunológico humoral e celular. As propriedades A e B podem ser úteis na fase inicial da infecção por COVID-19 (estágios 1 e 2a). (C) O ozônio reduz a inflamação e modula o sistema antioxidante, tornando-o útil na hiperinflamação ou fase de "tempestade de citocinas". (D) Ozônio melhora a troca gasosa. As propriedades C e D tornam o ozônio útil na fase de hipoxemia e/ou falência de múltiplos órgãos (estágio 2b e estágio 3).

Segundo Sozio et al.<sup>24</sup>, a ozonioterapia é muito útil na fase inicial do desenvolvimento da SARS-CoV-2 quando a oxigenação do sangue é dificultada por edema intersticial e exsudação de fluido para os alvéolos, levando a incompatibilidade ventilação/perfusão. Esses autores não demonstraram quaisquer efeitos do ozônio sobre a mortalidade ou intubação mecânica em pacientes com COVID-19, mas revelaram melhora clínica destes pacientes no dia 7 do tratamento.

Um total de 11 artigos incluindo pacientes afetados por COVID-19 e tratados com terapia de ozônio foram encontrados na literatura científica indexada e revisada por pares. Três estudos abordaram ozonioterapia retal no tratamento de pacientes com SARS-CoV-2<sup>20,25,27</sup>. Pena-Lora et al.<sup>20</sup> tratou uma paciente idosa com COVID-19 com





ozonioterapia retal diariamente (volume de 100 mL e concentração 35 µg/mL). Fernández-Cuadros et al.<sup>27</sup> administraram ozonioterapia retal em 14 pacientes com COVID-19 diariamente, por 8 dias, com volume de 150 ml e concentração 35 µg/mL. Shah et al.<sup>25</sup> associaram auto-hemoterapia menor com insuflação retal de ozônio em 30 pacientes, sendo 150 mL, na concentração 40 µg/mL.

No entanto, a maioria dos trabalhos (n= 8) abordou auto-hemoterapia ozonizada no tratamento de indivíduos SARS-CoV positivos<sup>5,6,7,12,17,21,22,24</sup>. Os achados da insuflação retal com ozônio para tratamento de pacientes com COVID-19 são semelhantes aos da auto-hemoterapia ozonizada<sup>20,25,27</sup>.

O ozônio em pacientes com COVID-19 impede a replicação viral porque ativa o Nrf2 que bloqueia a fusão da proteína S SARS-CoV-2 com o receptor ACE2<sup>6</sup>. Em relação à atividade viricida, o ozônio é capaz de oxidar facilmente as cisteínas e os triptofanos presentes nas proteínas de pico (spike) do Coronavírus. Os resíduos de cisteína, abundantes nas proteínas do envelope viral e essenciais para a entrada na célula do hospedeiro, também são alvos para palmitoilação. Esses mecanismos são capazes de atenuar diretamente a infecção por SARS-CoV-2 e resultar em uma recuperação mais rápida da pneumonia nos indivíduos infectados<sup>25</sup>.

Uma das melhores formas para evitar o mau prognóstico em pacientes com COVID-19 é promover uma redução rápida da carga título viral<sup>28</sup>. O tratamento antiviral diminui infiltrados pulmonares e danos ao tecido pulmonar. Shah et al.<sup>25</sup>, estudando 60 pacientes SARS-CoV-2 e alocados em dois grupos: controle (n= 30) e ozônio (n= 30), detectaram que 77% dos indivíduos do grupo ozônio apresentaram o exame da reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) negativo no dia 5 e 100% obtiveram RT-PCR negativo no dia 10. Isso aponta claramente a vantagem da erradicação mais rápida do vírus que pode ser atribuída ao potencial antiviral da terapia com ozônio.

Na grande maioria dos estudos houve diminuição dos biomarcadores moleculares inflamatórios, como IL-6, proteína C reativa, lactato desidrogenase e ferritina nos grupos de pacientes tratados com ozônio em comparação aos tratados com medicação padrão. Contudo, o estudo de Tascini et al.<sup>17</sup> não revelou decréscimo de IL-6 no grupo ozônio, visto este grupo ter tido condições mais graves da COVID-19 em comparação ao grupo controle. No entanto, evidenciou melhora clínica de 53% e nenhum óbito no grupo ozônio ao passo que denotou 33% de melhora das condições clínicas e 2 mortes (7%) no grupo controle.

Além disso, a mistura O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> tem efeito antitrombótico porque modula o dímero-D. O dímero-D, também conhecido como D-dímero, é um dos produtos da degradação de fibrina, que é uma proteína que está envolvida com a formação do coágulo<sup>6</sup>. Assim, quando existem alterações no processo de coagulação, é possível que exista uma maior quantidade de dímero-D circulante. Este geralmente está aumentado durante a COVID-19 e mostrou redução em pacientes tratados com ozonioterapia<sup>5,6,12,20,27</sup>.

Valores aumentados da enzima hepática lactato desidrogenase (LDH), proteína C reativa e ferritina sérica têm sido frequentemente associadas ao pior prognóstico do paciente com COVID-19<sup>29,30</sup>. O monitoramento intensivo de provas hepáticas pode ajudar na previsão do prognóstico do paciente com COVID-19. Ao se falar no aumento da LDH, este pode estar relacionado com lesões em órgãos, como o fígado<sup>31</sup>. A ozonioterapia utilizada como adjuvante no tratamento padrão da COVID-19 mostrou reduzir os níveis de LDH<sup>5,6,20</sup>.

O estudo de Shah et al.<sup>25</sup> revelou maior redução dos marcadores biológicos no grupo ozônio, sendo 21,29%, 30% e 25% nos níveis de proteína C reativa, LDH e ferritina. Apesar da redução destes parâmetros no grupo ozônio, não houve diferença estatística entre os grupos ozônio e controle. Outro estudo apontou redução em torno de 50% da ferritina, proteína C reativa e dímero-D no grupo tratado com ozônio quando comparado ao controle<sup>5</sup>.

O ozônio tem potente propriedade anti-inflamatória através da modulação do inflamassoma NLRP3, que desempenha um papel crucial na iniciação e persistência de inflamação em várias doenças<sup>32</sup>. O ozônio também pode conferir proteção renal visto que modula o acúmulo de neutrófilos localmente, a expressão de IL-6, fator de necrose tumoral (TNF)-α e albumina modificada por isquemia nos rins, e aumenta a capacidade antioxidante local<sup>33</sup>.

O ozônio é capaz de induzir a liberação e modulação de IFN-γ, TNF-α e fatores estimuladores de colônias, e modula e estimular a função fagocitária que pode ter um efeito muito positivo na infecção por COVID-19<sup>34-36</sup>.

No estudo de Shah et al.<sup>25</sup> que comparou grupo controle tratado com medicamento padrão para a COVID-19 e grupo ozônio observou-se que o ozônio diminuiu a falta de ar foi em 90% dos casos no dia 5. No dia 10, o grupo ozônio teve 100% de indivíduos com melhora da falta de ar e 91% no grupo controle (p <0,05). Os participantes do grupo ozônio também não necessitaram de oxigênio suplementar, admissão na UTI e ventilação mecânica, enquanto o grupo controle demonstrou que 10% dos pacientes receberam ventilação mecânica e foram admitidos em UTI, além de 2 óbitos.

O estudo de Hernández et al.<sup>5</sup> detectou melhora clínica nos primeiros 7 dias de tratamento em 44% dos pacientes que receberam auto-hemoterapia ozonizada e 22% no grupo tratado com medicação padrão. Após 14 dias de tratamento, houve melhora clínica de 89% no grupo ozonizado e 33% no grupo controle. Isso indica a necessidade de integrar a terapia de ozônio aos cuidados existentes nos pacientes com COVID-19, pois a ozonioterapia não somente reduz a mortalidade, mas também acelera a recuperação de pacientes, melhora a oxigenação tecidual e diminui os danos pulmonares<sup>25</sup>.

A ozonioterapia mostrou-se ser ótima terapia adjuvante ao uso de antivirais, diminuindo o tempo de internação e gastos com tratamento em pacientes com COVID-19. Wu et al.<sup>21</sup> comparou a evolução de dois casos graves de COVID-19. Estes pacientes irmãos (pacientes 1 e 5) foram internados conjuntamente no mesmo dia. Ambos receberam tratamentos antivirais. O paciente 1 também foi



tratado com auto-hemoterapia ozonizada e o tempo de permanência na UTI (10 dias) e no hospital (30 dias) foi menor em comparação ao paciente 5. Além disso, o custo de tratamento clínico para o paciente 1 foi \$ 15.467 USD, mas para seu irmão mais novo, o paciente 5, o custo geral de hospitalização foi de \$ 139.935 USD.

A internação em UTI foi necessária em 6 dos 37 pacientes que foram tratados com ozônio (16,2%), enquanto 4 de 18 pacientes no grupo controle necessitou de tratamento na UTI (22,2%) ( $p = 0,713$ )<sup>7</sup>.

O estudo de Araimo et al.<sup>22</sup> apontou a necessidade de ressuscitação cardiopulmonar e admissão em UTI em dois pacientes com COVID-19, um no grupo ozônio e outro, no grupo controle. Nenhuma morte foi observada entre os pacientes com 7 e 14 dias de acompanhamento. No entanto, a mortalidade em 30 dias foi de 7,1% ( $n=1$ ) tanto no grupo ozônio quanto no controle.

Pena-Lora, Albaladejo-Florín e Fernández-Cuadros<sup>20</sup> descreveram o primeiro caso de uso do ozônio retal em paciente idosa com COVID-19 e que apresentava comorbidades como hipertensão arterial, Diabetes mellitus tipo 2, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia hipertensiva, doença pulmonar obstrutiva crônica e nódulo pulmonar com critérios metabólicos de malignidade. Apesar das doenças associadas, a paciente obteve melhoras dos marcadores inflamatórios da COVID-19 e do aspecto radiográfico dos pulmões após a ozonioterapia retal ser aplicada por 5 dias. Inclusive, o exame de RT-PCR SARS-CoV-2 se mostrou negativo após o tratamento com ozônio.

O uso do ozônio retal em pacientes com COVID-19 melhorou a saturação de O<sub>2</sub> (94,30% vs 92,96%), reduziu o suprimento de O<sub>2</sub>, diminuiu os biomarcadores de inflamação e melhorou a escala radiológica de Taylor significativamente quando comparado com tratamento padrão. Além disso, a ozonioterapia diminuiu o tempo de internação (28,58 dias grupo ozônio vs 35,67 dias grupo controle)<sup>27</sup>.

A taxa de mortalidade também foi menor no grupo ozônio (8,3%) em relação ao grupo controle (16,6%)<sup>5,27</sup>. Hernández et al.<sup>5</sup> relataram uma taxa de mortalidade de 11% para o grupo ozônio e 22% para o grupo de tratamento padrão. Tascini et al.<sup>17</sup> estudaram 60 pacientes com SARS-

CoV-2 positivos, sendo grupo controle ( $n= 30$ ) e ozônio ( $n= 30$ ), e não detectaram nenhum óbito no grupo ozônio, contudo, a taxa de mortalidade foi de 7% no grupo de tratamento padrão. Colak et al.<sup>7</sup>, comparando as taxas de mortalidade entre os grupos controle e ozônio, identificaram menor taxa de mortalidade no grupo de ozônio ( $p = 0,032$ ).

Acredita-se que insuflação retal de ozônio pode levar a uma modificação da flora microbiana intestinal<sup>37</sup> e a suplementação de probióticos pode ajudar a corrigir este problema. No entanto, Araimo et al.<sup>22</sup> não revelaram mudanças na flora intestinal utilizando insuflação retal de ozônio e suplementação com lactobacilos em pacientes com COVID-19.

Constatou-se alto nível de segurança da auto-hemoterapia ozonizada bem como a insuflação retal de ozônio em pacientes com COVID-19, uma vez que nenhum efeito adverso foi relatado na literatura estudada.

Mais estudos precisam ser realizados a fim de corroborar com os achados desta revisão bibliográfica. A concentração do ozônio, via de administração (auto-hemoterapia ou insuflação retal), estágio da doença na qual administrá-lo e seleção dos pacientes são alguns dos aspectos que precisam ser mais discutidos quanto ao uso adjuvante da ozonioterapia em pacientes com COVID-19.

## Conclusão

Denotou-se que a ozonioterapia, tanto na forma de auto-hemoterapia quanto insuflação retal, é muito útil como tratamento adjuvante na COVID-19, visto melhorar a imunidade; reduzir o tempo de internação e a taxa de mortalidade; reduzir os marcadores biológicos inflamatórios, reduzir a carga viral, ter efeito viricida, diminuir a hipoxemia tecidual, melhorar a saturação de oxigênio, reduzir a suplementação com oxigênio e melhorar os aspectos de vidro fosco nos achados pulmonares.

Foram evidenciados poucos trabalhos científicos na literatura sobre ozonioterapia no tratamento da SARS-CoV-2. Portanto, mais estudos são necessários para o melhor entendimento dos efeitos clínicos da ozonioterapia em pacientes com SARS-CoV-2, a fim de contribuir para tomada de decisões terapêuticas.

## Referências

- Schwartz DA, Graham AL. Potential maternal and infant outcomes from coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*. 2020; 12(2): 194-210. <https://doi.org/10.3390/v12020194>.
- Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020; 25(3): 278-280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>.
- Ranaldi GT, Villani ER, Franza L. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review. *Med Gas Res*. 2020; 10(3): 134-138. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.289462>.
- Bhimraj A, Morgan R, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious diseases society of america guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *CID*. 2020; ciaa478. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>.
- Hernández A, Viñals M, Pablos A, Vilás F, Papadakos PJ, Wijeyesundera DN, et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. *Int Immunopharmacol*. 2021; 90: 107261. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107261>.
- Hernández A, Viñals M, Isidoro T, Vilás F. Potential role of oxygen-ozone therapy in treatment of COVID-19 pneumonia. *Am J Case Rep*. 2020; 21: e925849. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925849>.
- Colak S, Yavuz BG, Yavuz M, Özçelik B, Oner M, Ozgultekin A, et al. Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2021; 75: e1432. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14321>.



8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 702, de 21 de março de 2018. Altera a Portaria de consolidação n° 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC. Diário Oficial da União. 22 Mar 2018. [Citado em 2021 nov. 10]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702\\_22\\_03\\_2018.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2018/prt0702_22_03_2018.html).
9. Brasil. Conselho Federal de Enfermagem (COFEN). Parecer normativo n° 01, de 20 de fevereiro de 2020. Regular a prática de ozonioterapia como prática do enfermeiro no Brasil. [Citado em 2021 nov. 13]. Disponível em: <http://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/PARECER-NORMATIVO-01-2020-1.pdf>.
10. Bialoszewski D, Pietruczuk-Padzik A, Kalicinska A, Bocian E, Czajkowska M, Bulowska B, et al. Activity of ozonated water and ozone against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Med Sci Monit*. 2011; 17(11): 339-344. <https://doi.org/10.12659/MSM.882044>.
11. Loprete F, Vaiano F. The use of ozonated water and rectal insufflation in patients with intestinal dysbiosis. *Ozone Therapy* 2017; 2(3): 56-61. <https://doi.org/10.4081/ozone.2017.7304>.
12. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, et al. Oxygen-ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106879. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106879>.
13. Martínez-Sánchez G, Schwartz A, Donna VD. Potential cytoprotective activity of ozone therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. (2020) 9: 389. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>.
14. Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, Rinaldi L, Galoforo AC, Tirelli U. 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. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24:4059-61. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202004\\_20976](https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_20976).
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(10): 1006-1012. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2632>.
16. Rezende PT, Melo VAP, Andrade CMO, Reis TA, Dietrich L. A ozonioterapia como coadjuvante no tratamento em pacientes com COVID-19. *Res Soc Dev*. 2021; 10(14): e125101421662. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21662>.
17. Tascini C, Sermann G., Pagotto A, Sozio E, De Carlo C, Giacinto A, et al. Blood ozonization in patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia: a single centre experience. *Intern Emerg Med*. 16(3): 669-675. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02542-6>.
18. Mauro RD, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo J, Distefano A, et al. The biochemical and pharmacological properties of ozone: The smell of protection in acute and chronic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 634. <https://doi.org/10.3390/ijms20030634>.
19. Menendez-Cepero S, Marques-Magallanes-Regojo JA, Hernandez Martinez A, Tallón FJH, Baeza-Noci J. Therapeutic effects of Ozone therapy that justifies its use for the treatment of COVID19. *Res Open J Neurol*. 2020; 3 (1): 1-6. <https://doi.org/10.31038/JNNC.2020314>.
20. Pena-Lora DY, Albaladejo-Florín MJ, Fernández-Cuadros ME. Uso de ozonoterapia rectal en paciente anciana con neumonía grave por COVID-19. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020; 55(6): 362-364. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.07.005>.
21. Wu J, Tan CS, Yu H, Wang Y, Wang Y, Tian Y, et al. Recovery of four COVID-19 patients via ozonated autohemotherapy. *The Innovation*. 2020; 1: 100060. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020>.
22. Araimo F, Imperiale C, Tordiglione P, Ceccarelli G, Borazzo C, Alessandri F, et al. Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozoid trial. *J Med Virol*. 2021; 93: 2210-2220. <https://doi.org/10.1002/jmv.26636>.
23. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res*. 2021; 291: 198207. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198207>.
24. Sozio E, De Monte A, Sermann G, Bassi F, Sacchet D, Sbrana F, et al. Coronavirus-19 mild to moderate pneumonia Management with blood ozonization in patients with respiratory failure (CORMOR) multicentric prospective randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2021; 98: 107874. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107874>.
25. Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulbarni A, Valsangkar K, Nair PMK, et al. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). *Int Immunopharmacol*. 2021; 91: 107301. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107301>.
26. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical- therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020; 39: 405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
27. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S, Gallego-Galiana J, Pérez-Cruz GF, Usandizaga-Elio I, et al. Compassionate use of rectal ozone (O<sub>3</sub>) in severe COVID-19 pneumonia: A case-control study. *SN Compr Clin Med*. 2021; 22: 1-15. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00849-9>.
28. Williamson B N, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020; 585: 273-276. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>.
29. Monteiro IC, Prudente ALN, Carneiro JF, Gomes JM, Mariano HMP, Silvério AO. Manifestações hepáticas em pacientes com covid-19: Uma revisão integrativa. *Braz J Infect Dis*. 2021; 25: 101138. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.101138>.
30. Galicia GC, Santana HGP, Vega SE. Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a COVID-19 en terapia intensiva. *Med Crit*. 2021; 35(3): 121-129. <https://doi.org/10.35366/100000>.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de ciência, tecnologia, inovação e insumos estratégicos em saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. [Citado em 2021 nov. 15]. Disponível em: <https://sbim.org.br/images/files/notas-tecnicas/ddt-covid-19-200407.pdf>.
32. Valdenassi L, Franzini M, Simonetti V, Ricevuti G. Oxygen-ozone therapy: paradoxical stimulation of ozone. *Ozone Therapy*. 2016; 1(1): 2-4. <https://doi.org/10.4081/ozone.2016.5837>.
33. Sancak EB, Türkön H, Çukur S, Erimasah S, Akbas A, Gulpinar MT, et al. Major ozonated autohemotherapy preconditioning ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury. *Inflammation*, 2016; 39(1): 209-217. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0240-z>.
34. Paulesu L, Luzzi E, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 2. Induction of tumor necrosis factor (TNF-alpha) on human leucocytes. *Lymphokine Cytokine Res*. 1991; 10 (5): 409-412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1768744/>.
35. Frush BW, Zhuowei L, Stiles JV, Cotter SF, Shofer SL, Foster WM, et al. Ozone primes alveolar macrophage-derived innate immunity in healthy human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (4): 1213-1215. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.052>.





36. Paula KJS, Urruchi WMI, Freire MHS. Determinação da concentração de ozônio em diferentes tipos de soluções aquosas para uso na prática clínica. *Glob Acad Nurs.* 2021;2(1):e64. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200064>
37. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 20: 34701-34706. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.

