

**FACULDADE DE PATOS DE MINAS
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**PAULA TELES REZENDE
VERÔNICA ALVES PEREIRA MELO**

**A OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO EM PACIENTES
COM COVID-19**

**PATOS DE MINAS
2021**

**PAULA TELES REZENDE
VERÔNICA ALVES PEREIRA MELO**

**A OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO EM PACIENTES
COM COVID-19**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de graduação em Odontologia.

Orientadora: Profa. Esp. Cláudia Maria de Oliveira Andrade

Co- orientadora: Profa. Dra. Lia Dietrich

**PATOS DE MINAS
2021**

FACULDADE PATOS DE MINAS
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**PAULA TELES REZENDE
VERÔNICA ALVES PEREIRA MELO**

**A OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO EM PACIENTES
COM COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela banca examinadora do Curso de Bacharelado em Odontologia, composta em 23 de novembro de 2021:

Orientadora: Profa. Esp. Cláudia Maria de Oliveira Andrade
Faculdade Patos de Minas

Examinadora 1: Profa. Dra. Lia Dietrich
Faculdade Patos de Minas

Examinadora 2: Profa. Dra. Taís Alves dos Reis
Faculdade Patos de Minas

A OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO EM PACIENTES COM COVID-19

OZONE THERAPY AS ADJUVANT TREATMENT IN PATIENTS WITH COVID-19

Paula Teles Rezende¹:

¹ Acadêmica do curso de bacharelado em Odontologia da Faculdade Patos de Minas (FPM), na cidade de Patos de Minas-MG, Brasil. paulatelesrezende@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9658-5095>

Verônica Alves Pereira Melo²:

² Acadêmica do curso de bacharelado em Odontologia da Faculdade Patos de Minas (FPM), na cidade de Patos de Minas-MG, Brasil. veronica.alves1998@gmail.com

Lia Dietrich³:

³ Professora Adjunta do Departamento de Odontologia da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - UFVJM. dietrichlia.ld@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7887-8591>

Taís Alves dos Reis⁴:

⁴ Professora Adjunta de Prótese dentária da Faculdade Patos de Minas – FPM - Patos de Minas – MG – Brasil. taisareis@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3936-7312>

Cláudia Maria de Oliveira Andrade⁵:

⁵ Professora Adjunta do Curso de Odontologia da Faculdade Patos de Minas - FPM, Especialista em Odontologia Legal pela Associação Brasileira de Odontologia ABO - MG, Minas Gerais, Brasil. claudiamoacd@yahoo.com.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-8106>

Cláudia Maria de Oliveira Andrade:

Avenida Major Gote, n. 1408, Bairro Centro - Patos de Minas – MG. CEP 38700-00. claudiamoacd@yahoo.com.br

A OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO EM PACIENTES COM COVID-19

RESUMO

O novo coronavírus SARS-CoV-2 foi relatado oficialmente em dezembro de 2019 na China. A transmissão do vírus é por contato direto e indireto, existindo relatos de pessoas sintomáticas e assintomáticas. Abrange como diagnóstico o teste sorológico, teste rápido, testes de amostras de sangue e respiratórias. As medidas preventivas recomendadas incluem lavar as mãos, uso de álcool, uso de máscaras, limpeza de superfícies, isolamento para pessoas positivas ou expostas e a busca por medidas complementares, como é o caso da utilização da ozonioterapia. O ozônio O_3 é composto por três átomos de oxigênio, e é um aliado viável como coadjuvante para o tratamento do COVID-19, pois este apresenta um ativo oxidante que diminui as possíveis complicações devido à inflamação pulmonar. Demonstrou ser benéfico como desinfetante e esterilizante de instrumentos médicos e de ambientes. Este trabalho objetiva mostrar benefícios do ozônio, e sua eficácia como auxiliar no tratamento do coronavírus. Foi realizada uma revisão de literatura narrativa do tema, utilizando como bases de referência artigos disponíveis em plataformas online, como, Pubmed e Scielo, nos idiomas inglês e português (Brasil), onde foi priorizada a utilização de artigos mais atuais. A ozonioterapia em combinação com outras drogas antivirais pode ser eficaz e útil em pacientes com COVID-19. Contudo, evidencia-se que estudos para o esclarecimento de utilidades do ozônio ainda são necessários, a fim de aprimorar as propostas de aplicação terapêuticas protocolares e eficazes no tratamento do COVID-19.

Descritores: Ozônio. Coronavírus. Prevenção. Tratamento.

ABSTRACT

The new SARS-CoV-2 coronavirus was officially reported in December 2019 in China. Transmission of the virus is by direct and indirect contact, and there are reports of symptomatic and asymptomatic people. It covers serological test, rapid test, testing of blood and respiratory samples as diagnosis. The recommended preventive measures include hand washing, use of alcohol, use of masks, cleaning of surfaces, isolation for positive or exposed people, and the search for complementary measures, such as the use of ozone therapy. Ozone O_3 is composed of three oxygen atoms, and is a viable ally as an adjuvant for the treatment of COVID-19, because it has an oxidizing active that decreases the possible complications due to lung inflammation. It has been shown to be beneficial as a disinfectant and sterilizer for medical instruments and environments. This work aims to show the benefits of ozone, and its efficacy as an aid in the treatment of coronavirus. A review of narrative literature on the subject was carried out, using as reference bases articles available in online platforms such as Pubmed and Scielo, in English and Portuguese (Brazil), where the use of the most current articles was prioritized. Ozone therapy in combination with other antiviral drugs may be effective and useful in patients with

COVID-19. However, it is evident that studies to clarify the utilities of ozone are still needed in order to improve the proposals for protocol and effective therapeutic applications in the treatment of COVID-19.

Keywords: Ozone. Coronavirus. Prevention. Treatment.

INTRODUÇÃO

A presença de um novo coronavírus denominado “SARS-CoV-2” manifestou-se de forma inesperada e pandêmica na sociedade mundial, o que gerou uma busca acelerada e imediata de métodos preventivos para evitar a proliferação do vírus além de medidas terapêuticas para conter o agravamento da doença (1,2).

Os primeiros casos do novo coronavírus surgiram no final do ano de 2019, e teve uma dimensão vasta devido ao seu elevado índice de transmissão (3,4).

De acordo com a vasta proporção da pandemia, foi essencial estudos para pesquisar técnicas integrativas para o cuidado da propagação do vírus, pois este possui características com altas taxas de transmissão. Foi necessária mudança da rotina de toda a população mundial, como por exemplo, o isolamento e alguns métodos preventivos como o uso de máscara, álcool em gel, distanciamento social e a busca incessante por tratamentos. O diagnóstico precoce e o isolamento dos pacientes suspeitos desempenham um papel vital no controle desse surto. O diagnóstico precoce e o isolamento dos pacientes suspeitos desempenham um papel vital no controle desse surto (5).

Nesse cenário, uma opção viável é a ozonioterapia associada com outros tratamentos. As propriedades bioquímicas e farmacológicas do ozônio apresentam fundamentos para considerar esta molécula benéfica no tratamento de COVID-19 (6).

O ozônio é uma molécula que atua em diferentes níveis e em diferentes campos fisiopatológicos, sendo assim conveniente utilizar este método como um suporte à terapia medicamentosa. No momento atual, vem sendo utilizado em tratamento contra infecções virais em geral e particularmente contra COVID-19, sendo incorporado em uma abordagem de medicina integrativa (7,8).

Este trabalho objetiva agrupar informações, sobre a aplicabilidade da terapia de ozônio através da utilização na prevenção e eficácia diante do COVID-19, definir os benefícios do ozônio na desinfecção do ambiente e de EPI's, analisar a eficiência

no sistema imunológico, conhecer os procedimentos para a utilização do ozônio, e alertar como a aplicação incorreta pode ser prejudicial à saúde.

METODOLOGIA

O presente estudo apresenta-se na forma de uma revisão narrativa da literatura, com caráter qualitativo. A pesquisa se deu através da busca nas bases de dados PubMed, BVSsalud e SciELO. A busca se deu por artigos baseados em evidências, onde foi priorizado a utilização de artigos mais atuais ou artigos que trazem a base e fundamentação da ozonioterapia, contendo palavras-chaves como: ozônio, tratamento, prevenção, corona vírus, COVID-19, nos idiomas português e inglês. Após essa busca foram selecionados artigos, que abrangiam no tema proposto.

COVID-19

O vírus SARS-CoV-2 foi relatado oficialmente no final de 2019. Tem como morfologia virions esféricos com uma concha central e projeções de superfícies semelhantes a uma coroa solar. O SARS-COV-2 é um vírus envelopado de RNA de fita simples, positiva com 50 a 200nm, que pode afetar o humano e os animais também (5,9).

Coronavírus pertencem à ordem *Nidovirales* na família *coronaviridae*. As subfamílias *Coronavirinae* e *Torovirinae* são divididas da família. A subfamília *Coronavirinae* é ainda dividida em quatro subfamílias: alfa, beta, gama e delta-coronavírus (10). Os alfas e betas geram de mamíferos, o gama e delta de porcos e pássaros. O SARS-COV-2 tem origem zoonótica, doença infecciosa de animais transmissível ao ser humano (5).

Dos setes subtipos que existem, os que podem contaminar os humanos são: 1) os beta-coronavírus que podem causar doenças graves e fatalidades; 2) os alfa-coronavírus causam infecções assintomáticas ou levemente sintomáticas; 3) SARS - CoV - 2 pertence à linhagem B dos beta - coronavírus e está intimamente relacionado ao vírus SARS - CoV (5).

Os principais genes estruturais que codificam a proteína do nucleocapsídeo (N) é a proteína spike (S), a proteína de membrana pequena (SM) e a glicoproteína de membrana (M) com uma glicoproteína de membrana adicional (HE) (9).

O primeiro caso foi registrado na China, podendo ter ocorrido entre 17 de novembro ou 1 de dezembro de 2019, desde então foi se espalhando rapidamente, pela velocidade e intensidade da contaminação, levando também a OMS - Organização Mundial de Saúde a classificar como pandemia no dia 11 de março de 2020 (3). De 31 de dezembro de 2019 a 23 de outubro de 2021, totaliza aproximadamente em 219 milhões de casos e mais de 4 milhões de mortes (5).

Devido à grande proporção inicial dos casos confirmados e mortes, foi proposto como melhor forma de evitar a propagação, o isolamento social, por ainda não existir a vacina (3).

A presença da pandemia pode afetar a economia das seguintes formas: o vírus afetar uma pessoa, ficando assim contaminada e incapacitada de trabalhar, as pessoas que foram a óbito pela doença; quando tem o isolamento social no setor de serviço; os efeitos de medidas governamentais de cunho fiscal (3).

Em dezembro de 2019, houve diversos casos de infecção em que a etiologia era desconhecida mas com sintomas muito comum à pneumonia viral, e logo foi confirmada como COVID-19 (5).

Em 30 de janeiro de 2020, o Comitê de Emergência da OMS - Organização Mundial de Saúde declarou uma emergência de saúde global com base nas crescentes taxas de notificação de casos em locais chineses e internacionais (9).

O SARS-CoV-2 infecta as células epiteliais alveolares do pulmão (9). Entra na célula hospedeira e libera seus genomas em células-alvo em uma sequência de passos. O vírus usa o pico de proteína, ele tem como alvo, as células epiteliais respiratórias humanas com receptores ACE2, indicando uma estrutura de RBD (domínio receptor-vinculativo). Depois que fixam, proteases de superfície celular hospedeira, como tmprss2 (transmembrana serina protease 2) atuam em um local crítico de decote em S2, levando na fusão de membrana e infecção viral. Logo o RNA genômico não revestido é traduzido em poliproteínas (pp1a e pp1ab), depois montado em um complexo de replicação e transcrição com vesículas de dupla membrana induzida pelo vírus (DMVs). Ele se replica e sintetiza um conjunto aninhado de RNA subgenômico por transcrição do genoma, codificando proteínas estruturais e algumas proteínas acessórias. Partículas de vírus recém-formadas são

montadas mediando o retículo endoplasmático e o complexo de Golgi. As partículas de vírus são lançadas no compartimento extracelular do meio. Ocorrendo o ciclo de replicação viral e a progressão começam (10).

Na célula hospedeira o COVs SARS é mantido por múltiplas estratégias para escapar do mecanismo imunológico hospedeiro. Pela falta de padrões moleculares associados ao patógeno dem DMVs originários da primeira etapa da infecção, eles não são reconhecidos por receptores de conhecimento de padrões do sistema imunológico do hospedeiro. Nsp1 pode impedir as respostas do interferon (IFN)-I através de vários mecanismos, o silenciamento do sistema translacional hospedeiro, a indução da degradação do mRNA hospedeiro e a repressão do transdutor de sinal de transcrição e ativador da transcrição (STAT)1 fosforilação. Nsp3 antagoniza a produção de interferon e citocinas bloqueando a fosforilação do fator de regulação de interferon 3 (IRF3) e interrompendo a via de sinalização do fator nuclear-kappa B (NF-KB). Os NSPs 14 e 16 ajuda a formar um limite viral de 5' semelhante ao do hospedeiro. Do mesmo modo que o genoma rna viral não é aceito pelas células do sistema imunológico. As proteínas acessórias ORF3b e ORF6 podem interromper a via de sinalização IFN inibindo a expressão IFN β dependente de IRF3 e NF-KB bloqueando a via de sinalização JAK-STAT. A sinalização IFN é achatada pelas proteínas estruturais M e N, resultando em uma perturbação nos sinais de quinase tank-1 (TBK1)/IKB quinase ϵ e TRAF3/6-TBK1-IRF3/NF-KB/AP1. Pela mutação D614 G ser encontrada na proteína de pico externo do vírus, atrai uma enorme quantidade de atenção do sistema imunológico humano e, podendo prejudicar a o SARS-CoV-2 de evitar a imunidade da vacina (10).

A transmissão da COVID-19 ainda está em estudo, porém, tudo mostra a importância do contato por contaminação através de gotículas respiratórias e aerossóis, quando exalados por indivíduos contaminados, através da tosse, fala, respiração e espirro. Aerossóis podem ficar no ar durante horas e ser facilmente inalados. Pode haver contaminação em superfícies infectadas. A transmissão tem mais chances de ocorrer no estágio inicial da doença, desde que tenha maiores níveis de RNA viral nas amostras respiratórias de indivíduos infectados. Assintomáticos dentro do período de incubação podem transmitir. Os indivíduos contaminados produzem anticorpos contra o SARS-COV-2 no qual pode gerar imunidade, mas não se sabe por quanto tempo e se pode ser em todas as pessoas (11).

Pode-se ter então os sintomáticos, podendo ser leve (sem pneumonia ou leve), grave (dispneia, hipóxia ou mais de 50% de comprometimento do pulmão) ou crítica (com choque séptico, falha respiratória ou falência múltipla de órgãos) e os assintomáticos (12).

Estudos falam que pacientes maiores de 60 anos tem maior risco e crianças têm menos probabilidade ou podem apresentar sintomas leves ou assintomáticos (9). Pode desenvolver-se em qualquer idade, mas em adultos com idade mais avançada ou comorbidades médicas subjacentes costumam ser mais afetados, em crianças geralmente ocorre de forma mais leve, embora já tenha acontecido casos graves (13).

Segundo a OMS nos casos leves a recuperação ocorre em torno de duas semanas e nos casos graves de três a seis semanas (5). Pode se diagnosticar, pela avaliação dos sintomas e histórico do paciente aliada a teste sorológicos (teste rápido) e exames de imagem (radiografia e tomografia computadorizada (TC) do tórax do paciente) tendo uma opacidade assimétrica de vidro fosco periférico e derrames pleurais ausentes. Mas o diagnóstico final é pelos testes moleculares com a análise da presença do material viral. O teste rápido tem mostrado um grande aliado nesse processo (14). Mas seu uso é limitado porque nos primeiros dias a resposta imune do corpo ainda está sendo formada, não sendo detectado os anticorpos. Tem também outros testes, os que colhe amostras respiratórias e os de sangue, saindo o resultado em algumas horas ou em alguns dias (5,12).

Para prevenir a transmissão do vírus deve-se:

- a) Lavar as mãos com água e sabão ou desinfetante à base de etanol a pelo menos 60% ou isopropanol a 70% e evitar tocar na boca, nariz ou olhos;
- b) limpar as superfícies com etanol (62 a 71%) e hipoclorito (0,1%);
- c) usar máscaras faciais, principalmente por quem está infectado ou cuida de alguém que esteja;
- d) cobertura do nariz e boca com o cotovelo dobrado ou um lenço de papel ao tossir ou espirrar;
- e) distanciamento físico entre os indivíduos através de métodos que incluem quarentenas, restrições de viagem, fechamento de escolas e locais de aglomeração;

f) isolamento voluntário para aqueles diagnosticados com a doença, com suspeita de infecção ou que viajaram recentemente para um país ou região com transmissão generalizada (5).

OZÔNIO

O ozônio foi relatado pela primeira vez pelo alemão químico Schonbein em 1840, a partir de uma observação da presença de um odor característico toda vez quando submetia o oxigênio a uma descarga elétrica (15).

A sua primeira aplicação tópica ocorreu durante a I Guerra Mundial, e foi utilizada no tratamento de soldados alemães feridos, devido às suas características que possuem efeitos desinfetantes e atuam como cicatrizantes de feridas sépticas (15). Seus efeitos antimicrobianos continuam sendo comprovados por estudiosos, e o ozônio continua sendo utilizado cada vez mais por diversas áreas, principalmente para fins terapêuticos (16).

O ozônio (O_3) é um gás instável composto por três átomos de oxigênio, ele é estruturado através de descargas elétricas sobre a molécula de oxigênio (O_2), na qual se quebra liberando átomos, que se ligam em outras moléculas de oxigênio, formando o ozônio (O_3), e de acordo com o ponto de vista bioxidativo ele se torna mais ativo na sua ação biológica. Por apresentar características exageradamente instáveis e oxidantes, ele retorna à sua forma molecular de oxigênio com grande facilidade, e devido a essas características se torna um grande aliado da medicina, contribuindo como um potencializador da cicatrização e reparação tecidual. Para o seu uso na área da saúde, o mesmo precisa ser sintetizado através de geradores específicos (15).

É encontrado de forma natural na atmosfera, contribuindo como um poderoso oxidante, bactericida e desinfetante que purifica a atmosfera, apresentando-se no modo gasoso, e pode ser gerado através de dois jeitos, pela radiação solar ou artificialmente por um gerador específico conhecido como gerador de ozônio ou ozonizador, onde ocorre o processo corona, que irá sintetizar o ozônio a partir da passagem do oxigênio puro por uma descarga elétrica de alta voltagem e alta frequência, na qual é produzido uma grande quantidade de elétrons com energia suficiente para executar a quebra molecular do oxigênio, formando o ozônio (O_3). O ozônio sintetizado e de aplicabilidade medicinal é uma mistura de no máximo 5% de

ozônio e 95% de oxigênio, e a dose varia entre 1 e 100 mg de ozônio para cada litro de oxigênio de acordo com a via de administração e a patologia, ele não deve ser engarrafado para uso posterior, pois sua meia-vida é de cerca de 40 min a 20° C, ou seja, o mesmo é produzido no momento da aplicação (17).

O ozônio já está presente no nosso cotidiano há mais de 150 anos, milhares de pessoas já tiveram a oportunidade de conhecer e usufruir dos benefícios que ele proporciona. Entretanto, pode atuar de diversas formas, principalmente auxiliando na eliminação do foco da doença, e contribuindo para recuperação da capacidade funcional do organismo (18).

O O_3 também se provou benéfico como desinfetante para água potável e esterilização de instrumentos médicos e ambientes (19).

Seu potente efeito antimicrobiano é o mais evidenciado, por ter propriedades bactericidas contra cepas Gram + e Gram-, fungicida e virucida, bloqueiam os receptores virais e mata as células infestadas por estes microrganismos. Possui também, capacidade de eliminar protozoários, devido ao seu elevado e comprovado poder desinfetante e esterilizante (18,19).

O papel do O_3 possui semelhanças com o de um pró-farmaco, pois é modificado ao reagir com moléculas para produzir mais substratos ativos, impulsionando uma cascata endógena de respostas (8).

O efeito do ozônio depende de diversos fatores, e este pode apresentar poder nocivo devido ao seu tempo de exposição, administração ao local inapropriado, e quantidade da sua dosagem, pois quando utilizado em grandes concentrações pode prejudicar a saúde do indivíduo, causando fadiga, cefaléia, insônia e deficiências neurológicas (8,19).

Sua aplicação local apresenta propriedades analgésicas e anti-inflamatórias. O ozônio articula de duas formas, direta e indiretamente o sistema imune do paciente, melhorando a resposta do organismo frente ao agente etiológico. Melhora também a redução da permeabilidade celular, edema e dor, pois é inibidor da cicloxigenase II. A característica diferencial do O_3 se dá pela capacidade da sua célula de estimular os efeitos biológicos, incentivando a reparação tecidual, cura e retorno de sua função. Melhorando a oxigenação, metabolismo e a circulação sanguínea do corpo (20).

Então, se utilizado de forma orientada dentro de uma faixa não tóxica, o organismo aceita o gás e proporciona um complemento de proteção que lhe é

próprio na ativação de anticorpos, que fornece a resposta imunológica contra microorganismos patogênicos (19).

A ozonioterapia é utilizada em diversas áreas clínicas, podendo ser aplicada por via tópica ou sistêmica. Os métodos de administração de 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 1ppm) pode ser tóxica para o trato respiratório superior, causando irritação das vias aéreas superiores, rinite, dores de cabeça e, podendo ocorrer, náusea e vômito (2,21).

A doença COVID-19 é uma doença respiratória que possui sintomas clínicos bastante semelhantes à de uma gripe leve a pneumonia intersticial grave, acompanhada de características de alto risco de transmissão e mortalidade (2).

Além disso, está relacionada a complicações trombóticas e embolias pulmonares, que pode resultar em hipóxia, e também causar danificações em outros órgãos, como por exemplo, o coração e os rins (1).

Desde o primeiro caso de coronavírus no final de 2019 em Wuhan na China, até a primeira aprovação e aplicação da vacina em 08 de dezembro de 2020 no Reino Unido, não havia tratamentos específicos para essa nova doença. Portanto, houve uma propensão para uso de novos métodos e terapias complementares (1). Nesse cenário, uma opção viável é a terapia com ozônio (2).

São diversas doenças que afetam os seres humanos e que podem ser tratadas com a ozonioterapia isolada ou associada a outros métodos terapêuticos. Como é o caso do SARS-CoV-2, devido ser um vírus novo, não existe terapia estabelecida para ele, mas há várias opções terapêuticas de suporte ou como tratamentos antivirais e imunomodulador, e a ozonioterapia é uma delas e possui um papel imunológico dentro desse cenário. Entretanto, o ozônio já havia sido utilizado em pacientes com neoplasias pulmonares, como terapia de suporte, e também em doenças pulmonar obstrutiva crônica, asma, bronquiectasia e fibrose pulmonar (6).

As propriedades bioquímicas e farmacológicas do ozônio fornecem motivos para considerar esta molécula favorável no tratamento de diversas infecções virais, especificamente no tratamento de COVID-19 (7).

O ozônio impulsiona o sistema imune humoral e celular através da ativação de vias ligadas ao fator nuclear de fatores de transcrição das células T ativadas e da proteína 1 ativada, que, por sua parte, induzem a transcrição de genes ligados às

citocinas. Desta forma, há um aumento na produção de interferon gama, interleucina-2 e fator de necrose tumoral alfa (22).

O ozônio possui baixa atividade antiviral, inibindo a replicação viral e inativando os vírus, é também um potenciador de drogas antivirais. Não é uma opção aos medicamentos antivirais, mas a atividade antiviral diminui com a combinação da ozonioterapia e do tratamento com medicamentos antivirais. A terapia combinada de ozônio e drogas antivirais demonstraram uma redução na inflamação e danos pulmonares, auxiliando na melhora da imunidade do hospedeiro contra infecções. Desta forma, pode ativar o sistema imunológico celular e humoral e pode reduzir processos inflamatórios (8).

É possível utilizar a terapia de ozônio no COVID-19, como monoterapia ou, o mais comum, como um complemento ao tratamento. Uma das suas propriedades farmacológicas é o poder de ter ação antiviral interferindo na fase de replicação do vírus, fazendo com que o ozônio oxide resíduos de cisteína por meio das suas pontes dissulfeto encontradas na estrutura do vírus. E no caso do coronavírus, possuem em grande quantidade cisteína, e esses resíduos devem estar perfeitamente em sua estrutura para ocorrer a atividade viral. Então a sua ação consiste em inibir a penetração celular, através da oxidação e inativação dos receptores virais (1,23).

O ozônio também possui propriedades para estimular o sistema imune humoral, e também reduzir os processos de inflamação. Para a terapia de ozônio ter eficácia deve ser realizada no estágio inicial das doenças virais, antes que o uso de ventilação invasiva seja necessária. Ou seja, não há muito sucesso em casos graves ou críticos (23).

O método mais utilizado em casos de doenças pulmonares, como é o caso do COVID-19 é a intravenosa direta (DIV), principalmente pelo seu baixo custo e pequena quantidade de lixo hospitalar gerado. A terapia se inicia com 20 mL de gás 30 - 55 μ g/mL e conseqüentemente aumentando o volume, conforme o necessário e tolerado, para 80 mL ou mais. O tempo de tratamento depende exclusivamente da demanda do paciente, podendo ser de alguns a vários minutos. Além do seu baixo custo, a terapia é segura, e ainda não há resistência desenvolvida, podendo ser utilizada com segurança em casos de COVID-19 (2,23).

A terapia com ozônio pode ser utilizada sistemicamente inserindo-a a uma amostra do próprio sangue do indivíduo, posteriormente, reinfundindo-a, no que é nomeada "auto-hemoterapia ozonizada" (1).

De modo que, ocorrem reações, onde o oxigênio se equilibra com a água extracelular e logo após se liga as hemoglobinas até que seja totalmente oxigenado, e simultaneamente o ozônio por ser mais solúvel realiza reação imediata com os compostos solúveis e biomoléculas presentes nos fluidos biológicos. Os compostos concebidos durante as reações (espécies reativas de oxigênio e produtos da ozonização lipídica) são os encarregados por seus efeitos biológicos e terapêuticos (1,2).

Seus efeitos são bastante benéficos, envolvendo a inativação de microorganismos, como vírus, modulação da imunização do sistema imune, fortalecimento da microcirculação, estimulação da ação antiinflamatória do metabolismo do oxigênio e promoção da oxigenação dos tecidos (1,22).

O foco medicinal e terapêutico do ozônio em COVID-19 é a capacidade de contrastar a disfunção endotelial, articulando a resposta imune e comportando como um agente virustático. Dessa forma, o ozônio medicinal pode auxiliar a diminuir a inflamação pulmonar, desacelerar o crescimento viral, regular a circulação pulmonar e a oxigenação e prevenir a trombose microvascular (2).

DISCUSSÃO

Giovanni Ranaldi (2020) comprovou o quanto que nesse cenário de pandemia, é necessário encontrar novas opções terapêuticas, no entanto com associação com outros tratamentos atualmente disponíveis, para evitar ou conter o uso da intubação. E a ozonioterapia pode ser vista como uma terapia adjuvante viável, econômica e simples de administrar (2).

Os estudos de Valdenassi (2020) demonstraram que o ozônio pode apresentar um papel decisivo contra vírus, bactérias e doenças fúngicas, e que o vírus da gripe pode ser desligado por pequenas concentrações de ozônio no espaço físico e também em superfícies lisas. Por tanto o vírus contém uma baixa infectividade viral após a exposição ao ozônio, pois seu ciclo reprodutivo é interrompido, impedindo o contato essencial entre o vírus e o receptor (7).

No trabalho de Hernández (2020) é exposto três relatos de casos com o uso notável da terapia de ozônio em pacientes com pneumonia COVID-19, onde foi evitado o uso de ventilação invasiva e a liberação de alta para a casa decorrente sessões de auto-hemoterapia ozonizada (1).

Também é possível observar, ao analisar a literatura disponível, Franzini (2020), o efeito terapêutico da ozonioterapia em 50 indivíduos hospitalizados com COVID-19. Houve uma melhora considerável nos índices de inflamação e oxigenação, e também uma redução expressiva dos marcadores inflamatórios e tromboembólicos (24).

Ainda nos estudos de Franzini (2020), é notável que a terapia sistêmica de oxigênio e ozônio pode ser analisada como um método novo e eficiente para modular a resposta imunológica do paciente contra a SARS-CoV2 (24).

Nos estudos de Valdenassi (2020) e Hernández (2020), foram demonstradas propriedades benéficas do ozônio em casos de COVID-19, características importantes como a capacidade de contraste para hipoxemia grave, típica desse vírus. Além disso, o ozônio pode oferecer energia e oxigênio suficientes aos tecidos por meio da ativação da via da pentose fosfato, e pode apresentar ampliação da oxigenação (no caso, cerebral) evidenciada por aumento da hemoglobina oxigenada e valores estáveis da não oxigenada (1,7).

Francesco Cattel (2021) comprovou que a eficácia da terapia com ozônio é válida no estágio inicial das doenças virais, previamente que a ventilação invasiva seja necessária, é fracassado quando usado em casos de condições graves ou críticas (23).

Quando observamos a utilização da terapia de ozônio dentro de suas indicações, como é demonstrado no estudo de Zheng, nota-se os seus resultados positivos. Proporcionando a melhora do quadro clínico, melhoria das imagens de TC de tórax, e a diminuição do tempo de internação hospitalar. No entanto é importante voltar a ressaltar que estudos clínicos complementares são essenciais para estabelecer a eficácia, a dosagem ideal de ozônio e a duração adequada do tratamento (25).

Contudo, Giovanni Ranaldi (2020), realizou estudos para avaliar os efeitos do ozônio na sepse, nenhum benefício evidente foi identificado (2).

CONCLUSÃO

Após analisar todo o material bibliográfico de referência utilizado na presente revisão, concluiu-se que, a terapia com ozônio pode ser considerada viável como aliada no tratamento do COVID-19, visto que este possui efeitos sistêmicos positivos, como oxigenação das células, controle da inflamação, estimulação da imunidade e desaceleração do crescimento viral. E ainda pode contribuir como um poderoso bactericida e desinfetante de ambientes e materiais, sendo essencial no cenário de pandemia.

Estudos para o esclarecimento de utilidades do ozônio ainda são necessários, como propostas de aplicação terapêutica protocolares e eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Hernández A, Viñals M, Isidoro T, Vilás F. Potential Role of Oxygen-Ozone Therapy in Treatment of COVID-19 Pneumonia. *Am J Case Rep.* [periódico da internet] 2020 [acesso em 17 mar 2021];21:e925849. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804917/>
2. Ranaldi GT, Villani ER, Franza L. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review. *Med Gas Res.* [periódico da internet] 2020 [acesso em 4 maio 2021];10(3):134-38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004712/>
3. Porsse AA, Souza KB, Carvalho TS, Vale VA. Nota Técnica NEDUR-UFPR 01-2020 Impactos Econômicos da COVID-19 no Brasil. NEDUR. [Periódico da internet] 2020 [acesso 09 mar de 2021];(1):4-21. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Terciane-Carvalho/publication/340461454_Nota_Tecnica_NEDUR-UFPR_01-2020_Impactos_Economicos_da_COVID-19_no_Brasil/links/5e8b589a4585150839c6210b/Nota-Tecnica-NEDUR-UFPR-01-2020-Impactos-Economicos-da-COVID-19-no-Brasil.pdf
4. Organização Mundial da Saúde. Weekly operational update on COVID-19. 2021 [acesso em 16 ago 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---16-august-2021>
5. Souto M. Covid-19: aspectos gerais e implicações globais. *Revista de Educação, Ciência e Tecnologia de Almenara/MG.* [Periódico da internet] 2020 [acesso 08 mar de 2021];2(1):13-25. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Xenia-Souto/publication/341909843_Covid-

[19 aspectos gerais e implicacoes globais/links/5ed9010592851c9c5e7bc5ae/Covid-19-aspectos-gerais-e-implicacoes-globais.pdf](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126818/)

6. Bocci V, Zanardia I, Valacchi G, Borrelli E, Travagli V. Validity of Oxygen-Ozone Therapy as Integrated Medication Form in Chronic Inflammatory Diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. [periódico da internet] 2015 [acesso em 10 set 2020];15(2):127-38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26126818/>
7. Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, Rinaldi L, Galoforo AC, Tirelli U. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O₂-O₃) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. [periódico da internet] 2020 [acesso em 25 fev 2021];24(8):4059-4061. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374009/>
8. Smith, NL, Wilson, AL, Gandhi, J., Vatsia, S., Khan, SA, 2017. Terapia de ozônio: Uma visão geral da farmacodinâmica, pesquisa atual e utilidade clínica. *Med Gas Res*. [periódico da internet] 2017 [acesso 10 set 2020];7(3):212-219. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152215/>
9. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. [periódico da internet] 2020 [acesso em 18 jun 2021];25(3):278-80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052514/>
10. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. [periódico da internet] 2021 [acesso em 22 jul 2021];23(2):e3303. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305456/>
11. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Avaliação virológica de pacientes hospitalizados com COVID-2019. *Natureza*. [periódico da internet] 2020 [acesso em 15 fev 2021];581(7809):465-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235945/>
12. Su JW, Wu WR, Lang GJ, Zhao H, Sheng JF. Transmission risk of patients with COVID-19 meeting discharge criteria should be interpreted with caution. *J Zhejiang Univ Sci B*. [periódico da internet] 2020 [acesso em 07 nov 2020];21(5):408-10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425008/>
13. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, Zhang J, Dong C, Na R, Zheng L, Li W, Liu Z, Ma J, Wang J, He S, Xu Y, Si P, Shen Y, Cai C. Revisão sistemática e meta-análise de crianças com doença coronavírus 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. [periódico da internet] 2021 [acesso em 08 jul 2021];93(2):1057-1069. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32761898/>

14. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vacinas: Relatório de Status. Imunidade. [periódico da internet] 2020 [acesso em 10 ago 2020];52(4):583-589. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32259480/>
15. Martins A, Silva JT da, Graciola L, Fréz AR, Ruaro JA, Marquetti M da GK. Efeito bactericida do gerador de alta frequência na cultura de Staphylococcus aureus. Fisioter Pesq. [periódico da internet] 2012 [acesso em 13 ago 2020];19(2):153-7. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/fpusp/article/view/45561>
16. Tylicki L, Rutkowski B. Ozone therapy seems to be safe, but is it really clinically effective? Int J Artif Organs. [periódico da internet] 2004 [acesso em 20 ago 2020];27(8):731-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15478546/>
17. Hernández OD, González RC. Ozonoterapia en úlceras flebostáticas. Rev. Cubana Cir. 2001; v.40, p.123-129.
18. Jyoti P, Nagathan VM, Rao SM, Bheemappa FB. Ozone in Dental Therapy : An Outlook. International Journal of Clinical Dental Science. 2013; v. 4, n. 1, p. 4-8.
19. Ferreira, Marina Beloti. Efeito na reparação óssea periapical da ozonioterapia como coadjuvante ao tratamento endodôntico. Estudo clínico-radiográfico [tese] [Internet]. São Paulo: Faculdade de Odontologia; 2012 [acesso em 6 set 2020]. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23145/tde-11092012-131848/pt-br.php>
20. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. J Nat Sci Biol Med. [periódico da internet] 2011 [acesso em 20 jan 2021];2(1):66-70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470237/>
21. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. Med Gas Res. [periódico da internet] 2011 [acesso 18 abr 2021];1(1):6-10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22146387/>
22. 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 ME, Spampinato M, Avola R, Li Volti G. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. Int J Mol Sci. [periódico da internet] 2019 [acesso em 1 fev 2021];20(3):634-39. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30717203/>
23. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrì M, Angelone L, De Rosa FG. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. Virus Res. [periódico da internet] 2021 [acesso em 23 jun 2020];291:198-207. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33115670/>

24. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, Tirelli U. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. Int Immunopharmacol. [periodic da internet] 2020 [acesso em 08 ago 2021];88:106879. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32795898/>
25. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. J Med Virol. [periodico da internet] 2020 [acesso em 20 ago 2020];92(11):2348-50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437014/>

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradecemos a Deus, sempre presente, que sempre colocam nos nossos caminhos pessoas especiais. Aquele que concede forças para vencer os obstáculos da vida.

Aos nossos pais, avós, familiares, e em especial aqueles que não se encontram no nosso plano terrestre. Gratidão por sempre nos incentivarem a continuar.

A nossa orientadora Cláudia e nossa co-orientadora Dra. Lia Dietrich, que sempre nos ajudaram com suas precisas e incisivas pontuações, obrigada por todo o carinho e empenho nesses cinco anos.

Aos professores do curso de Odontologia que através dos seus ensinamentos permitiram que nos pudéssemos hoje estar concluindo este trabalho.

A todas outras pessoas que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigada.

DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Patos de Minas, 23 de novembro de 2021

Paula Teles Rezende

Cláudia Maria de Oliveira Andrade

**DECLARAÇÃO DAS DEVIDAS MODIFICAÇÕES EXPOSTAS EM DEFESA
PÚBLICA**

Eu Paula Teles Rezende, matriculado sob o número 06788 da FPM, DECLARO que efetuei as correções propostas pelos membros da Banca Examinadora de Defesa Pública do meu TCC intitulado: **A OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO EM PACIENTES COM COVID-19.**

E ainda, declaro que o TCC contém os elementos obrigatórios exigidos nas Normas de Elaboração de TCC e também que foi realizada a revisão gramatical exigida no Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Patos de Minas.

Paula Teles Rezende
Graduando Concluinte do Curso

DECLARO, na qualidade de Orientador(a) que o presente trabalho está **AUTORIZADO** a ser entregue na Biblioteca, como versão final.

Cláudia Maria de Oliveira Andrade
Professor(a) Orientador(a)

DECLARAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Patos de Minas, 23 de novembro de 2021

Verônica Alves Pereira Melo

Cláudia Maria de Oliveira Andrade

**DECLARAÇÃO DAS DEVIDAS MODIFICAÇÕES EXPOSTAS EM DEFESA
PÚBLICA**

Eu Verônica Alves Pereira Melo, matriculado sob o número 04950 da FPM, DECLARO que efetuei as correções propostas pelos membros da Banca Examinadora de Defesa Pública do meu TCC intitulado: **A OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO EM PACIENTES COM COVID-19.**

E ainda, declaro que o TCC contém os elementos obrigatórios exigidos nas Normas de Elaboração de TCC e também que foi realizada a revisão gramatical exigida no Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Patos de Minas.

Verônica Alves Pereira Melo
Graduando Concluinte do Curso

DECLARO, na qualidade de Orientador(a) que o presente trabalho está **AUTORIZADO** a ser entregue na Biblioteca, como versão final.

Cláudia Maria de Oliveira Andrade
Professor(a) Orientador(a)