



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

MARIA CLARA CAVALCANTE GOMES

**APLICAÇÃO DO OZÔNIO COMO TERAPIA COADJUVANTE
EM PACIENTES COM COVID-19**

Recife
2022

MARIA CLARA CAVALCANTE GOMES

**APLICAÇÃO DO OZÔNIO COMO TERAPIA COADJUVANTE
EM PACIENTES COM COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Especialista Jossandra
Nascimento da Silva

Recife
2022

MARIA CLARA CAVALCANTE GOMES

APLICAÇÃO DO OZÔNIO COMO TERAPIA COADJUVANTE EM PACIENTES COM COVID-19

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Especialista Jossandra Nascimento Da Silva

Profª Drª Priscila Gubert
Universidade Federal de Pernambuco

Drª Michelle Cristiane da Silva Rabello
Instituto Aggeu Magalhães

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Gomes, Maria Clara Cavalcante.

Aplicação do ozônio como terapia coadjuvante em pacientes com COVID-19 /
Maria Clara Cavalcante Gomes. - Recife, 2022.

33 : il.

Orientador(a): Jossandra Nascimento da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. SARS-CoV-2. 2. Ozonioterapia . 3. Pandemia . 4. Tratamento . 5.
Coronavírus . I. Silva, Jossandra Nascimento da . (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

Dedico este trabalho a minha mãe, Jane Ferreira Cavalcante, que sempre me apoiou e se esforçou para que eu pudesse ter a oportunidade de estudar e realizar meus sonhos, também quero dedicar este trabalho a minha avó, Elzanira, *in memoriam*, que infelizmente faleceu por decorrência de complicações da COVID-19, mas que estaria muito orgulhosa de ver meu sonho se concretizando.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Jossandra Nascimento da Silva por todo auxílio e paciência na realização do trabalho, além de toda parceria para concretização do mesmo. Agradeço a Deus pela oportunidade que me deu de poder estudar em uma universidade que me trouxe diversas possibilidades de alcançar conhecimento. A minha família que sempre me apoiou, para que eu não me sentisse incapaz. Ao meu namorado que muito me incentivou a não desistir. Aos meus colegas de turma, em especial meus grupo de amigos mais próximos: Nathaly Bruna, Mariana Cavalcanti, Ana Bárbara, Lorennny Guedes, Saulo Brivaldo e João Lucas, por me acompanharem nessa jornada e tornar os dias mais leves. Gostaria também de agradecer a Profª Drª Priscila Gubert que me proporcionou a oportunidade de trabalhar com ela e aprender mais sobre a paixão pela ciência. A Drª Michelle Rabello por me incentivar a abrir os horizontes e por todo aprendizado. Agradeço também a Rennatha Orlayne e Crislayne Marinho que com toda parceria e calma me ensinaram e incentivaram mais do que imaginam.

“O homem não teria alcançado o possível se, repetidas vezes, não tivesse tentado o impossível.”

Max Weber

GOMES, Maria Clara Cavalcante. **Aplicação do ozônio como terapia coadjuvante em pacientes com COVID-19.** 2022. 33p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

RESUMO

A COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi primeiramente identificada em dezembro de 2019, em Wuhan, China, um grupo de pessoas apresentava uma pneumonia de causa desconhecida, todas com uma provável ligação a um mercado de animais local. Contudo, a infecção não ficou restrita a esta região e rapidamente foi se espalhando entre os países. Hoje já são mais de 620 milhões de casos confirmados, além de aproximadamente 6,6 milhões de óbitos mundialmente. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples que infecta facilmente aves e mamíferos, nos humanos os sintomas da infecção são altamente variáveis desde tosse, febre, mialgia à síndrome respiratória aguda grave (SRAG), pela qual ficou conhecido. Até o momento não se tem uma terapia específica para os pacientes com COVID, portanto diversos estudos estão sendo realizados buscando terapias coadjuvantes aos tratamentos que já estão sendo utilizados. O ozônio é um oxigênio triatômico (O_3), com altíssima capacidade oxidante, além de considerável atividade antiviral, estimulante do sistema imune e atua melhorando significativamente a oxigenação dos tecidos. A ozonioterapia já é bastante aplicada em diversas áreas como zootecnia, medicina, estética, se mostrando altamente eficaz e segura. O objetivo geral deste trabalho foi descrever as evidências disponíveis sobre a possível aplicabilidade terapêutica do ozônio como terapia coadjuvante em pacientes com COVID-19. Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas plataformas Pubmed e Science Direct, buscando filtrar artigos de maior relevância a respeito da aplicação do ozônio como medida terapêutica para a COVID. Desta forma, foi possível concluir que a utilização do ozônio como terapia coadjuvante para pacientes com COVID-19 se mostrou altamente eficaz através do controle da inflamação e coagulação excessiva, aumento na saturação de oxigênio e redução no tempo de recuperação. Devendo portanto, ser considerada como uma maneira viável de ajuda no enfrentamento da COVID-19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Ozonioterapia. Pandemia. Tratamento. Coronavírus.

GOMES, Maria Clara Cavalcante. **Application of ozone as adjunctive therapy in patients with COVID-19.** 2022. 33p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

ABSTRACT

COVID-19, the disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), was first identified in December 2019, in Wuhan, China, a group of people had pneumonia of unknown cause, all with a probable link to a market of local animals. However, the infection was not restricted to this region and quickly spread between countries. Today there are more than 620 million confirmed cases, in addition to approximately 6.6 million deaths worldwide. SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus that easily infects birds and mammals, in humans the symptoms of infection are highly variable from cough, fever, myalgia to the severe acute respiratory syndrome (SARS), for which it became known. So far, there is no specific therapy for patients with COVID, so several studies are being carried out looking for supporting therapies to the treatments that are already being used. Ozone is a triatomic oxygen (O_3), with a very high oxidizing capacity, in addition to considerable antiviral activity, stimulating the immune system and significantly improving tissue oxygenation. Ozone therapy is already widely applied in several areas such as animal husbandry, medicine, aesthetics, proving to be highly effective and safe. The general objective of this work was to describe the available evidence on the possible therapeutic applicability of ozone as an adjunctive therapy in patients with COVID-19. A bibliographic search was carried out on the Pubmed and Science Direct platforms, seeking to filter articles of greater relevance regarding the application of ozone as a therapeutic measure for COVID. In this way, it was possible to conclude that the use of ozone as an adjuvant therapy for patients with COVID-19 proved to be highly effective through the control of inflammation and excessive clotting, increase in oxygen saturation, reduction in recovery time. Therefore, it should be considered as a viable way to help in the fight against COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2. Ozone therapy. Pandemic. Treatment. Coronavirus.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação do SARS-CoV-2	15
Figura 2 – Mecanismo de infecção do SARS-Cov-2	16
Figura 3 – Fluxograma da revisão integrativa	24
Figura 4 – Efeitos da ozonioterapia nos pacientes com COVID-19	30
Figura 5 – Principais ações do ozônio frente a infecção por SARS-CoV-2	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AHM	Auto-hemoterapia maior
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CK	Creatina quinase
COVID-19	Doença do novo coronavírus
CoVs	Coronavírus
E	Envelope
ECA2	Enzima conversora de angiotensina
HCV	Vírus da Hepatite C
HSV-1	Vírus Herpes Simplex 1
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBICT	Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia
ICTV	Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus
IL	Interleucina
LDH	Lactato desidrogenase
M	Membrana
Mb	Mioglobina
MDBK	Rim bovino Madin-Darby
N	Nucleocapsídeo
NBR	Norma Brasileira
NRF2	Fator nuclear derivado de eritróide 2
NRLP3	Domínio de pirina da família NLR 3
PCR	Proteína C reativa
RNA	Ácido ribonucléico
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase
S	Proteína Spike
SARS-Cov-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 COVID-19: ORIGEM E EPIDEMIOLOGIA

1.1.1 Mecanismo De Infecção Do SARS-CoV-2

1.1.1.1 Manifestações clínicas:COVID-19

1.2 HISTÓRICO DO OZÔNIO

1.2.1 Farmacocinética e Formas De Aplicação Do Ozônio

1.2.1.1 Atividade antiviral do ozônio

1.3 OZÔNIO X SARS-CoV-2

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3 METODOLOGIA

3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1.1 Critérios de Inclusão

3.1.1.1 Critérios de exclusão

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

A doença do novo coronavírus (COVID-19), tem como agente etiológico o SARS-CoV-2, um vírus de RNA envelopado, fita simples de sentido positivo. Os coronavírus (CoVs) fazem parte da família Coronaviridae, que consiste em alfa, beta, delta e gama. Com grandes genomas de RNA, o SARS-CoV-2 foi identificado como um beta-coronavírus. Entre todos os vírus de RNA, os CoVs possuem os maiores genomas sem segmentos, fator que leva a um aumento na plasticidade genômica, favorecendo dessa forma mutações e recombinações, essas resultam em maior diversidade genética e aumento das chances de transmissão entre espécies (HABAS et al., 2020). Em dezembro de 2019, algumas unidades de saúde na cidade de Wuhan, China, relataram que um grupo de pacientes estava apresentando sintomas de pneumonia de causa desconhecida, que passou a ser investigada (LI et al., 2020). A partir de isolados desse grupo uma nova cepa de coronavírus foi identificada, a qual passou a ser chamada de 2019-nCoV, e posteriormente foi nomeada de síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2 (SARS-Cov-2) pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) (PHELAN, 2020).

Devido a sua alta capacidade infectante, cerca de um mês depois dos primeiros casos, mais de 100 mortes já haviam sido confirmadas, assustando bastante a população. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, o surto do SARS-CoV-2 como emergência de saúde pública de interesse internacional, uma forma de alarmar sobre o risco iminente exigindo uma resposta adequada em todo o mundo (LI et al., 2020). Com o crescimento desenfreado do número de pessoas infectadas, a OMS em 11 de março de 2020 declarou a COVID-19 como pandemia, sendo assim mais medidas foram tomadas pela maioria dos países visando a contenção do contágio. O SARS-CoV-2 pode infectar aves e mamíferos, incluindo humanos, nesse último caso, os sintomas podem variar, entre eles estão: febre, tosse seca, fadiga, falta de ar, dor de garganta, dores de cabeça, mialgia ou artralgia, náuseas ou vômitos, congestão nasal, diarreia e hemoptise, congestão conjuntival e síndrome respiratória aguda grave (SRAG), podendo até mesmo levar a óbito (SAÚDE, 2022).

Os casos confirmados já ultrapassam 620 milhões, seguidos de 6,6 milhões de óbitos em todo o mundo (IRRD, 2022). Até o presente momento não existe uma terapia específica para esses pacientes, há alguns protocolos padrões, mas não

específicos para o SARS-CoV-2, o que dificulta o tratamento. Diversas estratégias vêm sendo utilizadas como dosagens de antivirais, terapia com plasma, oxigênio e ozônio buscando controlar os sintomas da COVID-19, destas a terapia com ozônio tem recebido grande destaque (TILLU et al., 2021; GOLECHHA, 2020; HERNÁNDEZ et al., 2020; YANG, 2020).

O ozônio foi primeiramente identificado pelo químico alemão Christian Friedrich Schönbein em 1840, este ao realizar experimentos com eletrólise da água na universidade de Basel, percebeu um odor característico no cátodo que definiu como “o odor da matéria elétrica”, e posteriormente denominou de “ozônio”, do grego ozein (odorante) (DI MAURO et al., 2019). Ele é formado por três átomos de oxigênio (O_3), representa hoje o oxidante mais poderoso da natureza e suas propriedades são atribuídas a sua estrutura molecular (CATTEL et al., 2021). Ao reagir com os compostos orgânicos que têm ligações duplas (ácidos graxos insaturados), adiciona os três átomos de oxigênio à ligação insaturada, levando a formação de ozonídeos, processo denominado ozonólise. Estes no sangue transformam-se em hidroperóxidos estáveis, que têm a capacidade de liberar oxigênio quando o pH aumenta, como nos casos de processos degenerativos e isquemias (DI MAURO et al., 2019; SMITH et al., 2017).

A terapia com ozônio ou ozonioterapia é amplamente utilizada na clínica médica, desde o tratamento de lesões musculares, doenças ortopédicas e também destaca-se em procedimentos estéticos. Estudos apontam a significativa atividade antiviral do ozônio, relatando inclusive seu poder de inativação do vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) após a exposição ao gás durante algumas horas (PETRY et al., 2014), já em pacientes com hepatite crônica tipo C submetidos a sessões de terapia com ozônio foi observada melhora considerável dos sintomas e perfis clínicos (ZAKY et al., 2011; MAWSOUF, 2012). Além disso, é responsável por estimular os sistemas imunes humoral e celular, por meio da ativação de vias de transcrição de genes ligados a citocinas, aumentando portanto, a produção de IFN- γ , IL-2, TNF- α (DI MAURO et al., 2019). Em detrimento das incertezas sobre o manejo adequado da COVID-19, um grande interesse tem surgido em explorar terapias coadjuvantes para potencializar os cuidados atuais, entre estas o ozônio tem recebido bastante destaque.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 COVID-19: ORIGEM E EPIDEMIOLOGIA

Os coronavírus (CoVs), assim denominados por apresentarem picos em forma de coroa em sua superfície, são vírus de RNA envelopados. Pertencem à família Coronaviridae, à ordem Nidovirales (YANG et al., 2020). O SARS-CoV-2, agente etiológico da doença do novo coronavírus (COVID-19), é responsável pelo terceiro surto grave de coronavírus das últimas 2 décadas, o primeiro causado pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) de 2002-2003 e o segundo o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012 (ZHU et al., 2020). No mês de dezembro do ano de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, foi relatado que um grupo de pessoas apresentava um tipo de pneumonia desconhecida, associado a um grande mercado de frutos do mar e animais. Os casos, entretanto, não ficaram restritos apenas a essa região e foram rapidamente migrando para outros países. Em razão disso, a OMS declarou em 30 de Janeiro de 2020 o surto epidemiológico do SARS-CoV-2, como emergência de saúde pública de interesse internacional, salientando que a transmissão humano-humano já era confirmada em diversos países (LI et al., 2020).

1.1.1 Mecanismo de infecção do SARS-CoV-2

Os coronavírus contêm o maior genoma de RNA de fita simples de sentido positivo de todos os vírus de RNA conhecidos. O vírion CoV é composto estruturalmente de 4 elementos principais: proteína spike (S), envelope (E), membrana (M), e o nucleocapsídeo (N), como representado na Figura 1. A glicoproteína transmembrana S, é responsável por mediar a entrada na célula hospedeira, formando homotrímeros que projetam-se da superfície viral. A mesma possui 2 subunidades funcionais que realizam a ligação ao receptor da célula (subunidade S1), além da fusão das membranas viral e celular (subunidade S2). A subunidade S1 apresenta o domínio de ligação ao receptor, que se liga ao domínio

peptidase da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), ao passo que S2 é responsável pela fusão da membrana. Primeiramente, para a sucessão da entrada viral, faz-se necessária a ligação da proteína de pico trimérico viral ao receptor humano ECA2, proteína de membrana do tipo I significativamente expressa nos pulmões. Além disso, a proteína spike necessita que suas subunidades sejam clivadas proteoliticamente por proteases do hospedeiro para serem ativadas. Uma dessas proteases é a TMPRSS2, que realiza a clivagem da proteína S no limite S1/S2, de forma que S1 se dissocia e S2 sofre uma mudança estrutural, processo de extrema importância para a infecção (WALLS, SHANG 2020). Ao entrar na célula, o vírion libera seu envelope para iniciar a replicação no citoplasma da célula hospedeira. Após a ligação aos ribossomos celulares, a polimerase viral liberada inicia o ciclo de replicação do RNA. Os nucleocapsídeos recém-formados continuam a adquirir novos envelopes brotando através das membranas do retículo endoplasmático da célula. Os vírus são então liberados na circulação geral do sangue e da linfa, pronto para infectar novas células, outros órgãos e novos hospedeiros, como ilustrado na Figura 2 (LI et al., 2020).

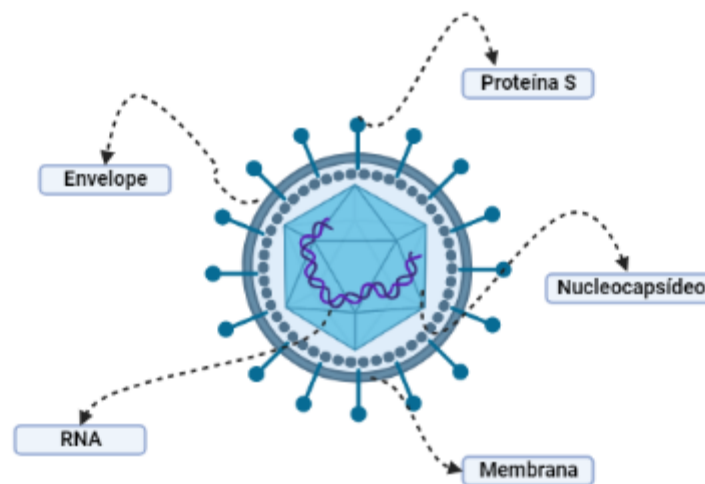


Figura 1: Representação do SARS-CoV-2

Fonte: Autora, 2022.



Figura 2: Mecanismo de infecção do SARS-CoV-2

- 1 - Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 na célula, ligação ao receptor ECA2 e ativação através da proteases TMPRSS2.
- 2 - Ao ser endocitado, libera o envelope e libera o RNA viral.
- 3 - RNA viral é traduzido para formação das proteínas estruturais.
- 4 - Formação de novos vírus.
- 5 - Vírus liberados para infectar novas células.

Fonte: Autora, 2022.

1.1.1.1 Manifestações clínicas: COVID-19

As manifestações clínicas da COVID-19 são altamente variáveis, desde casos leves, moderados, graves e críticos, sendo de suma importância uma atenção especial quanto ao agravamento dos sintomas para que seja tomada a intervenção necessária em tempo hábil. É considerado como caso assintomático, aquele cujo o paciente não apresenta sintomas, contudo apresenta teste laboratorial positivo para infecção por SARS-CoV-2. Os casos leves geralmente são caracterizados por sintomas não específicos, como tosse, coriza, dor de garganta, febre, fadiga, mialgia, entre outros, podendo ser facilmente confundido com outras viroses caso não seja realizado nenhum teste laboratorial. Casos moderados podem incluir sintomas leves da doença (tosse, febre), além de sintomas progressivos como prostração, adinamia, pneumonia. A síndrome respiratória aguda grave, é uma síndrome gripal na qual o paciente apresenta dispnéia ou desconforto respiratório, pressão persistente no tórax e diminuição da saturação de oxigênio em ar ambiente

(< 95%), os casos graves também podem apresentar alteração da consciência, lesão miocárdica, elevação das enzimas hepáticas, disfunção da coagulação, saturação de oxigênio menor que 92%. Alguns casos podem chegar a fase crítica, na qual os principais sintomas são: síndrome do desconforto respiratório agudo, disfunção de múltiplos órgãos, pneumonia grave, com isso pode levar a necessidade de suporte respiratório e internações em unidades de terapia intensiva (SAÚDE, 2022).

Além dessas características clínicas, diversas alterações laboratoriais são vistas nesses pacientes. No início da doença, os glóbulos brancos podem se mostrar normais ou diminuídos no sangue periférico, alterações na função hepática são frequentes, refletindo nos níveis de suas enzimas, é possível observar níveis aumentados de lactato desidrogenase (LDH), creatina quinase (CK), mioglobina (Mb). Uma grande parte apresenta níveis elevados de proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e interleucina (IL) 6. Como a COVID-19 causa perturbações na homeostase da coagulação, nos casos graves é frequente níveis elevados de D-dímero. Com a progressão da doença, os níveis de citocinas inflamatórias tornam-se elevados, como a IL-2, IL-6, juntamente com elevação da ferritina, marcador de resposta inflamatória (HERNÁNDEZ et al., 2020).

1.2 HISTÓRICO DO OZÔNIO

O ozônio foi primeiramente identificado como um composto químico pelo pesquisador alemão Christian Friedrich Schönbein em 1840, este ao realizar experimentos com eletrólise da água na Universidade de Basel, percebeu um odor característico no cátodo que definiu como “o odor da matéria elétrica” e posteriormente denominou de “ozônio”, do grego ozein (odorante) (DI MAURO et al., 2019). Contudo, apenas em 1857 através do físico Werner Von Siemens, foi desenvolvido o Gerador de Alta Frequência, equipamento que forma o ozônio por meio de descargas elétricas no oxigênio. Posteriormente, em 1896 nos EUA o engenheiro eletrotécnico e mecânico Nikola Tesla, patenteou o primeiro Gerador de Ozônio Medicinal, começou a comercializar juntamente com os óleos ozonizados. No contexto crítico da primeira guerra mundial que perdurou de 1914-1918, médicos alemães e ingleses faziam a utilização do mesmo para o tratamento de feridas dos soldados. Erwin Payr, um importante professor e cirurgião austríaco, conheceu

através de seu dentista o tratamento com ozônio, passou então a reunir informações sobre essa terapia e em 1935 fez uma publicação intitulada “O tratamento com ozônio na cirurgia”. Fato esse que marcou o início da Ozonioterapia no mundo. A introdução da ozonioterapia na prática clínica no Brasil, foi iniciada pelo médico Heinz Konrad em 1975, na sua clínica em São Paulo (ABOZ, 2022).

1.2.1 Farmacocinética e Formas De Aplicação Do Ozônio

Os efeitos do ozônio dependem exclusivamente da sua composição como uma molécula triatômica. Ao ser dissolvido em qualquer fluido biológico reage rapidamente, em razão de sua alta afinidade por ligações covalentes, em especial as de carbono-carbono, encontradas nos ácidos graxos poliinsaturados e presentes na molécula de albumina, tem sua meia-vida diminuída chegando a milissegundos. O processo de ozonólise se dá por meio da reação do ozônio com compostos orgânicos que apresentam ligações duplas, onde o mesmo adiciona a ligação insaturada 3 átomos de oxigênio, levando a formação de ozonídeos, espécies reativas de oxigênio e produtos de oxidação lipídica, incluindo peróxidos, hidroperóxidos e aldeídos. No sangue por exemplo, os ozonídeos são transformados rapidamente em hidroperóxidos estáveis, esses possuem a capacidade de liberar oxigênio quando o pH aumenta, como ocorre em ambientes protônicos, como é possível observar em processos degenerativos e isquemias. Esses apresentam tempo de meia-vida bem mais longo quando comparado com a molécula original, e portanto, atuam como mensageiros dos efeitos bioquímicos e imunomoduladores do ozônio, que são a base de sua ação. Logo, a eficácia terapêutica do ozônio deve-se ao estresse oxidativo moderado e controlado produzido por suas reações com diversos componentes biológicos (DI MAURO et al., 2019).

Para ser utilizado na prática médica, o ozônio necessita ser produzido instantaneamente por um gerador atóxico, que todos os materiais que entrem em contato com ele sejam inertes, além de permitir medições precisas e reprodutíveis das concentrações de ozônio. A formação do ozônio medicinal se dá por uma mistura de ozônio e oxigênio, na concentração de 0,5 a 5% de ozônio. Para determinar a dose total de ozônio é necessário realizar a multiplicação do volume do gás (ml) pela concentração de ozônio ($\mu\text{g/ml}$). A aplicação pode ser realizada com uma seringa calibrada de polipropileno com revestimento de silicone, tubos de látex

não podem ser utilizados, já que absorvem o ozônio e se desintegram. Em razão das diversas aplicações do ozônio, várias vias se fazem disponíveis como: intravenosa, intramuscular, subcutânea, periarticular, oral, nasal, retal, entre outras. A via parenteral é altamente utilizada nos diversos tratamentos com ozônio, permite administrar doses suficientemente altas e com efeitos rápidos bastante significativos. Os três métodos principais na via parenteral são: auto-hemoterapia maior (AHM), auto-hemoterapia menor e insuflação retal de ozônio. A auto-hemoterapia maior é o método no qual se extrai um certo volume de sangue (50-225ml) por uma veia periférica, expõe a mistura de oxigênio-ozônio por aproximadamente um minuto e reintroduz o sangue ozonizado pela mesma via. A auto-hemoterapia menor é assim denominada, em razão da quantidade de sangue retirado do paciente (5-10ml), logo depois um volume igual da solução de oxigênio-ozônio (40-80 µg/ml) é misturado à amostra. Após a desinfecção do local (parte superior das nádegas), injecta-se por via intramuscular lentamente. O método de insuflação retal de ozônio torna necessário todo cuidado desde a concentração de ozônio ao modo de aplicação. O paciente precisa estar deitado de lado, uma sonda com material de polipropileno lubrificada com silicone é introduzida lentamente uns 10-15 cm. O gás é então introduzido lentamente, cerca de 50-100 ml a cada 1-2 min. A introdução do gás pode ser feita através de uma bomba de silicone de duplo sentido ou por uma seringa coberta de silicone. A concentração utilizada deve ser projetada para cada enfermidade em específico, visando os efeitos desejados e a segurança do paciente (BAEZA et al., 2015).

1.2.1.1 Atividade antiviral do ozônio

O ozônio é uma molécula que tem significativa atividade antiviral, interferindo na fase de replicação do vírus, isso acontece devido a sua capacidade de oxidar resíduos de cisteína através da formação de pontes dissulfeto presentes na estrutura viral em grandes quantidades (ROWEN, 2020). Um estudo *in vitro* se propôs a avaliar a atividade antiviral do ozônio frente ao vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e seu efeito citotóxico em células de rim bovino Madin-Darby (MDBK). Após a titulação de alíquotas de HSV-1 e do vírus herpes bovino 1 (BoHV-1), foi mensurada a atividade antiviral do ozônio, expondo essas alíquotas por 3 períodos diferentes: 1, 2 e 3 horas. Amostras não incubadas com ozônio foram utilizadas

como controle. Em HSV-1, houve uma redução significativa na titulação observada após 1, 2 e 3 horas de incubação (68,4%, 82,2% e 90,0%, respectivamente). Já para BoHV-1, a ação antiviral significativa foi observada após 3 h de exposição que inibiu a viabilidade viral em mais de 99%. A avaliação do efeito citotóxico do ozônio foi dimensionada por meio da exposição de células MDBK por 3 horas, posteriormente testou-se a viabilidade celular imediata e após a cultura de 24 horas. A viabilidade das células MDBK expostas ao ozônio por 3 horas e posteriormente cultivadas por 24h foi de 94,8% e 122,8%, respectivamente, quando comparada ao controle. Não houve diferença significativa entre as células controle e ozonizadas em ambas as condições (PETRY et al., 2014).

Estudos com o vírus da hepatite C (HCV) também vêm sendo realizados visando uma melhora no quadro dos pacientes acometidos. ZAKY et al 2011, realizaram um estudo *in vivo* com os objetivos principais de avaliar o papel da ozonioterapia na diminuição da carga de ácido ribonucleico (RNA) do HCV e os efeitos nas enzimas hepáticas em pacientes com hepatite C crônica. Neste estudo, foi utilizado um desenho de caso controle onde 52 pacientes foram recrutados e divididos em 2 grupos. 40 deles corresponderam ao “grupo ozônio”, recebendo autohemoterapia maior, auto-hemoterapia menor e insuflação retal, e os 12 restantes corresponderam ao grupo controle, receberam silimarina e/ou multivitamínicos. O grupo ozônio foi tratado com 30 sessões e 18 deles tiveram 30 sessões adicionais, já o grupo controle foi tratado com tratamento convencional por 5 meses. Todos os pacientes foram submetidos a hemograma, testes de função hepática mensalmente e transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR) para o RNA do HCV antes de iniciar, após 10 e 20 semanas de tratamento. Passadas as 30 sessões de terapia com ozônio, foram observadas melhorias significativas na maioria dos sintomas apresentados em comparação com o grupo controle. Os níveis de enzimas hepáticas (ALT e AST) normalizaram em 57,5% e 60%, respectivamente, dos pacientes do grupo ozônio, em comparação com 16,7% e 8% no grupo controle. A RT-PCR para RNA do HCV foi negativa em 25% e 44,4% dos pacientes após 30 e 60 sessões de ozônio respectivamente, em comparação com 8% no grupo convencional. MAWSOUF, 2012, apresentou 2 estudos semelhantes, ambos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da ozonioterapia em infecções por hepatite C genótipo 4. Foram realizados teste de função hepática e RT-PCR para HCV, antes, 8 e 24 semanas após a terapia, além

do registro da saúde geral. O primeiro estudo com 60 pacientes (45 homens e 15 mulheres, com idades entre 34-65 anos), receberam tratamento por auto-hemoterapia maior (AHM) por 3 vezes na semana durante 8 semanas, e posteriormente 2 vezes por semana durante 16 semanas. Foi observado que após 8 semanas a carga viral diminuiu em 91,67% dos pacientes e os níveis enzimáticos voltaram ao normal em 20% dos pacientes. Após 24 semanas, houve novamente diminuição da carga viral, chegando a 95% dos casos. Verificou-se que os casos de RT-PCR negativos aumentaram de 20% (após 8 semanas), para 36,67% após as 24 semanas. O segundo estudo contou com 50 pacientes (44 homens e 6 mulheres, 23-58 anos), receberam AHM 3 vezes na semana por 12 semanas, seguido de 2 vezes por semana durante mais 12 semanas. Percebeu-se uma melhora significativa nas condições gerais em 94% dos pacientes, com diminuição da carga em 63,85% dos casos após 8 semanas e de 71,84% após 24 semanas. Após 8 semanas, também foi visto que os níveis de enzimas normalizaram em 28% dos casos. Os casos de RT-PCR negativos para o vírus do HCV aumentaram de 24% (8 semanas) para 36% (após 24 semanas).

1.3 OZÔNIO X SARS-CoV-2

Os CoVs de modo geral, são altamente ricos em resíduos de cisteína, esses portanto, necessitam estar intactos para atividade viral. O ozônio age na oxidação e inativação dos receptores virais específicos que posteriormente iriam formar uma estrutura de ligação com a membrana da célula. Dessa forma, inibe desde a primeira fase, a qual resultaria na penetração celular (ROWEN, 2020). O Nrf2 (fator nuclear derivado de eritróide 2), é de suma importância na regulação e bloqueio da atividade do receptor ECA2, sendo assim um fator crítico para sua função normal. O ozônio atua diretamente no Nrf2, podendo ser um mecanismo importante para bloquear a replicação do SARS-CoV-2, impedindo o contato com os receptores. Além do mais, quando o Nrf2 é ativado leva a redução da sobrecarga de ferro e por consequência do estresse oxidativo, causado pelos altos níveis de ferritina, protegendo da apoptose (SMITH et al., 2017). O inflamassoma NLRP3, é um complexo citosólico do sistema imune inato que é responsável por mediar a ativação de caspases além da produção de IL-1 β e IL-18, atuando de forma crucial no início e durante a inflamação em várias doenças, incluindo a COVID-19. Através da modulação da

atividade do NLRP3, o ozônio exibe sua atividade anti-inflamatória. Os pacientes com COVID-19 podem apresentar síndromes coronarianas agudas e danos de reperfusão nos pulmões, logo ao modular a inflamação mediada por NLRP3, aumentar a atividade antioxidante de Nrf2 e inibir a apoptose o ozônio pode ter um papel de proteção importante (CATTELL et al ., 2021). Os pacientes com COVID-19 apresentam em sua maioria algum grau de hipóxia, o O₃ tem uma importante atividade na melhora da oxigenação tecidual, ao entrar em contato com as hemácias pode levar a um aumento da atividade da fosfofrutoquinase, aumentando portanto a taxa de glicólise. Em razão disso, há um aumento de ATP e 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) na célula, levando à dissociação da oxihemoglobina, permitindo que o oxigênio seja facilmente liberado para os tecidos isquêmicos (SMITH et al., 2017).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as evidências disponíveis sobre a possível aplicabilidade terapêutica do ozônio como terapia coadjuvante em pacientes com COVID-19.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Destacar a atividade antiviral do ozônio frente ao SARS-Cov-2;

Retratar os principais efeitos da ozonioterapia nos pacientes com COVID-19;

Relatar os métodos de utilização do ozônio nos pacientes com COVID-19 e sua relevância.

3 METODOLOGIA

3.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Realizou-se uma revisão integrativa de literatura utilizando as plataformas PubMed e Science Direct entre o dia 1 do mês de julho até o dia 31 de outubro de 2022. Buscando a partir de descritores específicos visando um refinamento da pesquisa e apuração da bibliografia adequada. Os descritores utilizados foram “Ozone therapy AND COVID-19”, primeiramente obteve-se um total de 366 e 118 resultados nas plataformas Science Direct e Pubmed respectivamente que atenderam ao primeiro critério de busca. Ao refinar a pesquisa sobre o fornecimento de texto completo gratuito restaram 98 artigos na Pubmed e 81 artigos na Science Direct. Alguns desses artigos entretanto não estavam relacionados com a aplicação médica do ozônio, restando 30 e 35 artigos em cada plataforma. 20 artigos encontravam-se duplicados nas plataformas e foram excluídos pois não relataram a aplicação do ozônio para fins terapêuticos. Restando 15 artigos que tratavam da utilização do ozônio em pacientes com COVID-19, além de sua ação antiviral em algumas doenças. Para uma compreensão mais clara, a Figura 2 traz um fluxograma da revisão bibliográfica do trabalho em questão.

3.1.1 Critérios de inclusão

Foram adotados como critérios de inclusão artigos que fossem encontrados através dos descritores “ozone therapy and COVID-19”, fornecimento de texto completo gratuito, estivessem relacionados com o tema da aplicação do ozônio em doenças virais e essencialmente em pacientes com COVID-19.

3.1.1.1 Critérios de exclusão

Adotou-se como critérios de exclusão artigos que não estivessem relacionados com a atuação da ozonioterapia e sua atividade em pacientes com COVID-19, além da não disponibilidade de texto completo nas plataformas, como também artigos que encontravam-se duplicados nas plataformas também foram excluídos, por não apresentarem a aplicação do ozônio como finalidade terapêutica.

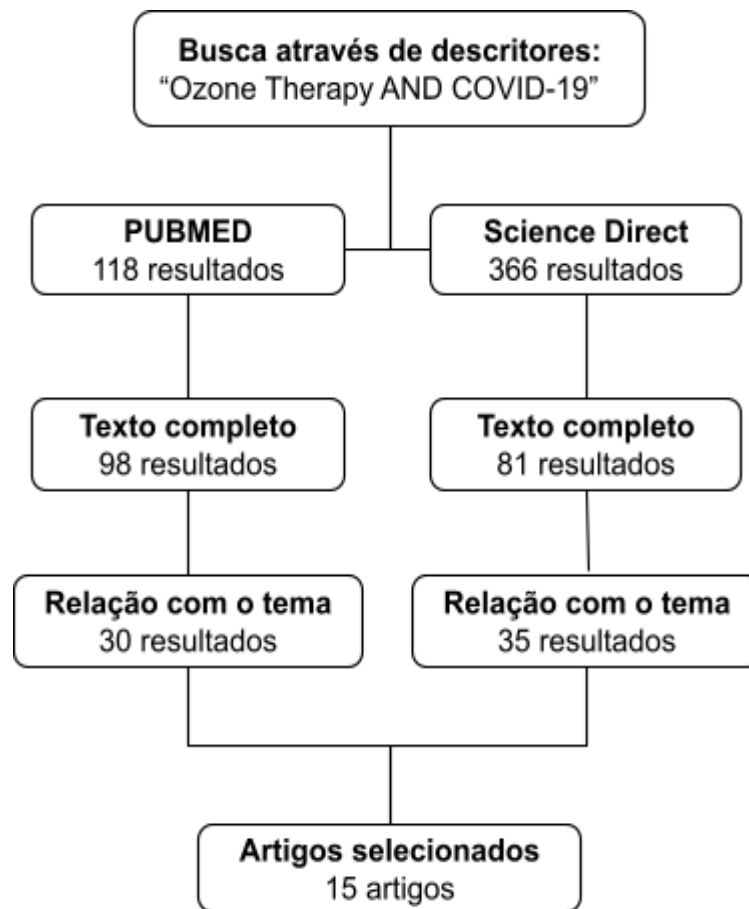


Figura 3: Fluxograma da revisão integrativa

Fonte: Autora, 2022.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pandemia da COVID-19 afetou a população mundial de forma integral, causando inúmeras infecções que levavam a doenças respiratórias graves, com grande comprometimento pulmonar, além de outros órgãos. Como o SARS-CoV-2 é um vírus descoberto recentemente, há protocolos padrões de tratamento estabelecidos, porém não são específicos. Em decorrência disso, várias opções terapêuticas estão sendo consideradas como terapias de suporte, antivirais, esteróides, imunomoduladores, heparina, antipiréticos e antitérmicos. A ozonioterapia vem sendo utilizada em alguns estudos como terapia coadjuvante aos tratamentos padrões, não como um substituto, mas um potencializador para melhora do quadro geral (CATTEL, ÇOLAK et al., 2021).

Um ensaio clínico randomizado realizado na Índia no ano de 2020, observou a segurança e eficácia da ozonioterapia associada aos cuidados padrões em 60 pacientes com quadro leve a moderado de COVID-19 de acordo com a pontuação NEWS ≤ 8 . Nesse estudo, os pacientes foram divididos em 2 grupos de 30 pessoas, sendo eles: grupo controle e grupo intervenção. O grupo controle, era composto por adultos de 30-60 anos que apresentassem RT-PCR positivos para o SARS-CoV-2, recebendo apenas o tratamento padrão, conforme recomendado no protocolo de gerenciamento clínico para COVID-19 defendido pelo Conselho Indiano de Pesquisa Médica (ICMR), paracetamol no caso de dor ou febre, suporte de oxigênio, hidroxicloroquina, dexametasona, anticoagulantes a depender do caso, durante o período de 10 dias. O grupo intervenção, também composto por pacientes com uma faixa etária entre 30 e 60 anos, RT-PCR positivos para o SARS-CoV-2, casos leves a moderadamente graves de COVID-19, além do tratamento convencional, receberam insuflação retal e auto-hemoterapia menor de ozônio. Na insuflação retal ozonizada, foram submetidos 40 μ g/ml de ozônio em 150 ml duas vezes ao dia, além da auto-hemoterapia menor 2-3 ml de sangue venoso juntamente com 5 ml de ozônio a 25 μ g/ml uma vez ao dia, sendo tratados por 10 dias. Diversos parâmetros foram avaliados nos dois grupos simultaneamente. No grupo controle foi observado 2 óbitos em razão da progressão de doenças, 10% precisaram ser realocados para unidade de terapia intensiva, ao final dos 10 dias 70% apresentou tosse leve após esse período. Os pacientes que receberam a ozonioterapia, exibiram ao final dos 10 dias, alívio da tosse e falta de ar. Os marcadores inflamatórios, PCR, LDH e ferritina

apresentaram uma sutil redução em seus níveis médios de 21,29%, 30% e 25% respectivamente. Em comparação ao controle, o grupo que recebeu terapia com ozônio também teve aumento dos níveis de saturação de oxigênio, podendo ser o motivo da redução de falta de ar que levou a diminuição do perfil de risco dos mesmo, significando um bom prognóstico sobre a doença. A terapia com ozônio associada aos tratamentos padrões pôde reduzir o tempo de melhora clínica, mortalidade e redução na titulação viral, em pacientes com quadro leve a moderado de COVID-19. Não houve mudança significativa no pós-tratamento dos níveis bioquímicos relacionados com o fígados e rins, perfis lipídicos, frequência de pulso, pressão arterial, sugerindo portanto, segurança do tratamento com ozônio para os pacientes acometidos pela COVID-19 (SHAH, 2021).

Franzini et al (2020) realizaram um estudo com 50 pacientes do sexo masculino, com idade superior a 60 anos, submetidos a internação em unidade de terapia intensiva, apresentando síndrome respiratória aguda grave e pneumonia intersticial confirmada através de tomografia computadorizada. Apenas 48 completaram o estudo, pois 2 pacientes vieram a óbito devido a progressão da doença. O tratamento inicialmente realizado contava com alguns medicamentos como: azitromicina (500 mg/dia por 6 dias), hidroxiclороquina (200 mg/dia por 7 dias), metilprednisolona (50-100mg/dia por 7 dias), enoxaparina (40-60 mg/dia, de acordo com o estado do paciente), ácido ascórbico (1000 mg/dia). A ozonioterapia foi aplicada buscando reduzir a inflamação generalizada, diminuir os níveis de D-dímero, aumentar os parâmetros respiratórios e trocas de oxigênio. Em decorrência da COVID-19, esses pacientes manifestaram grave comprometimento da função pulmonar e do percentual de saturação de oxigênio e 86% deles foram submetidos à ventilação não invasiva, 11% realizaram o procedimento de intubação endotraqueal e os últimos 3% foram submetidos a traqueostomia inesperada, dessa forma foram excluídos do tratamento. Foi realizada a auto-hemoterapia maior nesses pacientes, onde era necessário que um volume máximo de 200 ml de sangue fosse retirado e colocado em uma bolsa SANO₃, posteriormente tratado com 45 µg/ml de mistura O₂-O₃ (gerador de ozônio Multi Oxygen Medical 95 CPS) e reintroduzido diretamente no sangue circulatório. A terapia com ozônio reduziu significativamente a recuperação dos parâmetros funcionais pulmonares em menos de 10 dias, a PCR e IL-6, dois importantes marcadores inflamatórios, foram significativamente reduzidos cerca de 48,25% e 86,17% respectivamente. Também

notou-se um aumento considerável na saturação de oxigênio, além do nível de D-dímero circulante ter sofrido uma diminuição de 50,61% em relação aos níveis anteriores. A partir desse ensaio, foi possível notar uma melhora considerável na fisiologia respiratória, redução do impacto inflamatório, isquêmico, com a diminuição significativa dos níveis de D-dímero pode-se dizer que a terapia de ozônio influencia de forma notável nos eventos trombóticos e distúrbios vasculares associados ao quadros de COVID-19.

O estudo clínico chinês realizado por Zheng et al (2020) apresenta dados sobre dois casos confirmados de COVID-19 que foram submetidos a ozonioterapia associada ao tratamento pré-existente (terapia antiviral, antibióticos, imunoglobulina, omeprazol e oxigênio suplementar 3L/min). No caso 1, paciente de 53 anos apresentava febre, dispneia por 7 dias, dor de cabeça, coriza, fadiga e perda de apetite, linfopenia, PCR e IL-6 elevadas, hipoxemia leve. A tomografia computadorizada revelou pequenas sombras irregulares e alterações intersticiais lineares nos pulmões. Ao ser admitido no Hospital Renmin da Universidade de Wuhan, recebeu o tratamento padrão de suporte. Mas também, foi introduzida a terapia de ozônio por auto-hemoterapia maior no período 7 dias, 100 mL de sangue venoso foi coletado e misturado com O₃ na proporção de 1:1 de oxigênio-ozônio para volume de sangue, com a concentração final de 20 µg/mL. O caso 2, tratou-se de um homem de 66 anos que apresentava febre, tosse e dor de garganta, possuía histórico de doença respiratória crônica. A tomografia mostrou alterações com múltiplas opacidades em vidro fosco e alterações intersticiais bilaterais pulmonares. Recebeu a terapia padrão associada a auto-hemoterapia maior de ozônio uma vez por dia durante 7 dias, seguindo o mesmo protocolo do outro paciente. Após a utilização do ozônio como terapia coadjuvante ao tratamento padrão, foi observado que as lesões pulmonares foram gradualmente absorvidas, PCR e IL-6 apresentaram significativa diminuição, além de um considerável aumento na saturação de oxigênio.

Tsvetkova et al (2022) realizaram um ensaio clínico randomizado com 51 pacientes positivos para COVID-19, com idade variando de 29 a 78 anos. Esses foram divididos em 3 grupos: controle, principal e tratamento alternado. O grupo controle era composto de 17 integrantes, que receberam o tratamento padrão, exercícios respiratórios diários e fisioterapia para os pulmões, durante 10 dias. O grupo principal, composto por 18 pacientes, além da reabilitação, recebeu também

infusões intravenosas diárias de solução salina ozonizada com concentração de ozônio de 2,0 mg/l em 5 dias. O terceiro, formado por 16 pacientes, foi submetido a 5 infusões intravenosas de solução salina ozonizada em dias alternados. Visando determinar a eficácia e segurança da ozonioterapia na reabilitação de pacientes com COVID-19, analisou-se a saturação de oxigênio, níveis de D-dímero e PCR, necessidade de suporte de oxigênio. Notou-se que nenhum dos pacientes submetidos a ozonioterapia apresentou reações adversas durante e após 2 meses de tratamento, os parâmetros tiveram alterações positivas nas duas estratégias com ozônio. Contudo, a ozonioterapia diária teve melhor efeito nos níveis laboratoriais.

Um estudo realizado na Turquia no Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, incluiu 55 pacientes com casos leves e graves de COVID-19, com envolvimento pulmonar, com idade superior a 18 anos. Os participantes foram divididos em 2 grupos: controle e tratamento, os quais eram compostos de 18 e 37 pacientes respectivamente. O tratamento padrão do hospital, envolvia hidroxicloroquina, enoxaparina, favipiravir e antibióticos se for considerada infecção bacteriana secundária, além de antipiréticos se necessário. Alguns pacientes apresentavam outras comorbidades como diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, neoplasias e insuficiência renal crônica. O grupo tratamento, foi submetido a auto-hemoterapia maior com ozônio além da terapia padrão. Foram realizadas 7 sessões, uma por dia, aplicado em um volume de 100 mL e concentração de 30 µg/mL, através de infusão intravenosa. Dos 37 pacientes, 6 necessitavam de transferência para Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 2 vieram a óbito, os 31 restantes tiveram tratamento bem sucedido, recebendo alta posteriormente. O grupo controle foi tratado apenas com o tratamento padrão, 4 pacientes dos 18 totais precisaram de suporte na UTI, 3 desses vieram a óbito posteriormente. Dos 14 que permaneceram na enfermaria, 2 não resistiram. Além dos parâmetros laboratoriais, foi percebido que a taxa de mortalidade no grupo ozônio foi significativamente menor que no grupo controle (ÇOLAK et al., 2021). A Figura 4 representa um resumo dos principais parâmetros dos estudos acima, que sofreram mudança significativa frente ao tratamento com a ozonioterapia.

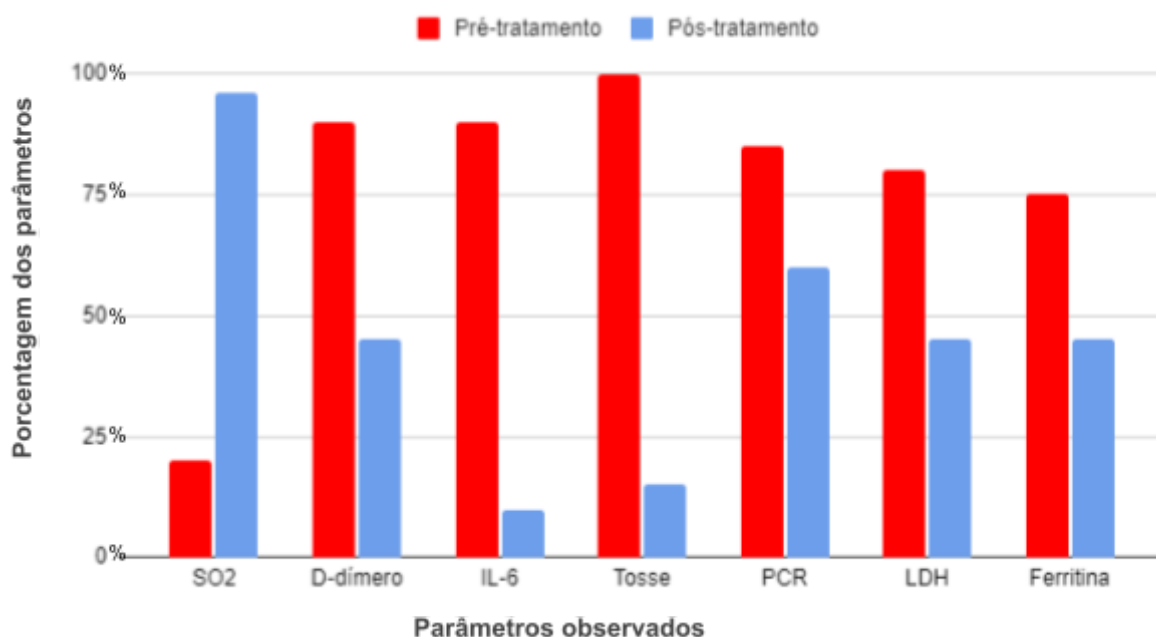


Figura 4: Efeitos da ozonioterapia nos pacientes com COVID-19

Compilado dos principais parâmetros que sofreram influência da ozonioterapia nos estudos. Eixo x - representa os parâmetros com significância pós tratamento. Eixo y- Porcentagem de presença dos parâmetros.

Fonte: CATTEL, ÇOLAK, SHAH *et al.*, 2021. ZHENG, FRANZINI *et al.*, 2020. TSEVETOKVA, 2022.

Para evitar um mau prognóstico da doença, é de suma importância a redução de forma rápida da titulação viral, por meio dessa revisão foi possível observar que um dos pontos mais relevantes na atuação do ozônio nos pacientes foi essa rápida conversão, da presença do RNA viral por RT-PCR (SHAH, 2021). O tempo de recuperação dos pacientes tratados com ozônio também mostraram-se reduzidos em comparação com os grupos que não receberam essa terapia, além de menor taxa de morbi-mortalidade (FRANZINI, 2020), (ÇOLAK *et al.*, 2021). Ao agir na oxidação e inativação das cisteínas dos receptores do SARS-CoV-2, tem o potencial de inibir a formação da estrutura de ligação com a membrana celular, demonstrando uma potente atividade antiviral (ROWEN, 2020). Smith *et al* (2017) sugeriram uma possível atividade de bloqueio do ozônio contra o SARS-CoV-2, ao bloquear a atividade do receptor ECA2, por atuar diretamente no Nrf2, quando ativado o Nrf2 também diminui o ferro e o estresse oxidativo. Um dos padrões da COVID-19 é o

perfil altamente inflamatório, o ozônio através da modulação do complexo NLRP3, reduz o perfil de citocinas pró-inflamatórias circulantes, como representado na Figura 5 (CATTELL et al ., 2021).

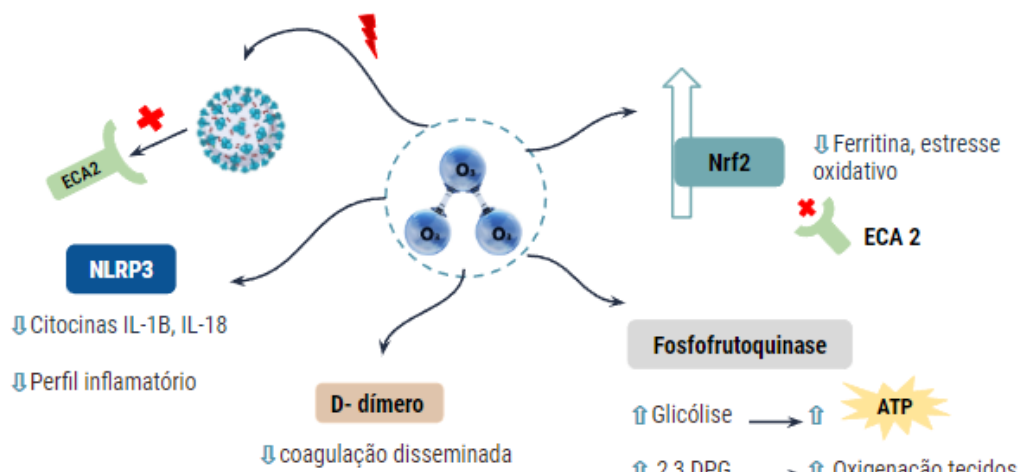


Figura 5: Principais ações do ozônio frente a infecção por SARS-CoV-2

Fonte: Autora, 2022.

6 CONCLUSÃO

Em razão dos fatos apresentados, foi possível concluir que a utilização do ozônio como terapia coadjuvante para pacientes com COVID-19 é altamente eficaz e segura. O ozônio mostrou vários efeitos significativos frente à infecção por SARS-CoV-2 como controle da inflamação e coagulação disseminada, potente atividade antiviral, aumento na saturação de oxigênio e redução do tempo de recuperação. Não foram percebidos efeitos adversos ou tóxicos em decorrência da terapia com ozônio quando utilizada de forma adequada, devendo portanto ser considerada para o auxílio no tratamento de pacientes com COVID-19. Os órgãos competentes deveriam considerar a possibilidade de implementação do ozônio como terapia coadjuvante para esses pacientes, buscando padronização de protocolos de uso, visando uma maior agilidade na resolução dos casos, podendo inclusive reduzir a necessidade de internações, taxa de morbidade e mortalidade para a COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ABOZ, Associação Brasileira de Ozonioterapia. **História do Ozônio**. Disponível em: <<https://www.aboz.org.br/ozonize-se/historia-da-ozonioterapia/>>. Acesso em: 26 ago. 2022.
- BAEZA-NOCI, J. et al. Revisión WFOT Sobre Ozonoterapia Basada en Evidencias. **WFOT: Bolonia, Spain**, 2015.
- CATTEL, Francesco et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. **Virus research**, v. 291, p. 198207, 2021.
- ÇOLAK, Şahin et al. Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with COVID-19. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 8, p. e14321, 2021.
- DI MAURO, Rosaria et al. The biochemical and pharmacological properties of ozone: the smell of protection in acute and chronic diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 3, p. 634, 2019.
- FRANZINI, Marianno et al. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. **International immunopharmacology**, v. 88, p. 106879, 2020.
- GOLECHHA, Mahaveer. Time to realise the true potential of Ayurveda against COVID-19. **Brain, behavior, and immunity**, v. 87, p. 130, 2020.
- HABAS, Khaled et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Expert review of anti-infective therapy**, v. 18, n. 12, p. 1201-1211, 2020.
- HERNÁNDEZ, Arturo et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. **Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)**, v. 67, n. 5, p. 245-252, 2020.
- IRRD (2022). **COVID-19: Orientações para profissionais de saúde**. Disponível em: <<https://www.irrd.org/covid-19/>> . Acesso em: 27 setembro 2022
- LI, Xingguang et al. Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 5, p. 501-511, 2020.
- MAWSOUF, M. N.; TANBOULI, T. T.; VIEBAHN-HÄNSLER, R. Ozone Therapy in Patients with Viral Hepatitis C: Ten Years' Experience. **Ozone: science & engineering**, v. 34, n. 6, p. 451-458, 2012.
- OUASSOU, Hayat et al. The pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): evaluation and prevention. **Journal of immunology research**, v. 2020, 2020.
- PETRY, Greici et al. In vitro inactivation of herpes virus by ozone. **Ozone: Science & Engineering**, v. 36, n. 3, p. 249-252, 2014.

PHELAN, Alexandra L.; KATZ, Rebecca; GOSTIN, Lawrence O. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. **Jama**, v. 323, n. 8, p. 709-710, 2020.

ROWEN, Robert Jay; ROBINS, Howard. A plausible “penny” costing effective treatment for corona virus-ozone therapy. **J Infect Dis Epidemiol**, v. 6, n. 2, p. 1-5, 2020.

SAÚDE, Ministério da. **Coronavírus sintomas**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/sintomas>>. Acesso em: 22 agosto 2022.

SHAH, Mili et al. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). **International immunopharmacology**, v. 91, p. 107301, 2021.

SHANG, Jian et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 21, p. 11727-11734, 2020.

SMITH, Noel L. et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Medical gas research**, v. 7, n. 3, p. 212, 2017.

TILLU, Girish et al. Public health approach of ayurveda and yoga for COVID-19 prophylaxis. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 26, n. 5, p. 360-364, 2020.

TSVETKOVA, A. V. et al. The role of systemic ozone therapy in the rehabilitation of patients after COVID-19. **Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury**, v. 99, n. 4. Vyp. 2, p. 22-29, 2022.

WALLS, Alexandra C. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281-292. e6, 2020.

YANG, Maoyi; HU, Zhipeng; YUE, Rensong. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for Coronavirus disease 2019: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 22, p. e20157, 2020.

YANG, Yongshi et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. **Journal of autoimmunity**, v. 109, p. 102434, 2020.

ZAKY, Saad et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. **The journal of alternative and complementary medicine**, v. 17, n. 3, p. 259-263, 2011.

ZHENG, Zhishui; DONG, Minglin; HU, Ke. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 11, p. 2348, 2020.

ZHU, Na et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England journal of medicine**, 2020.