# OZÔNIO E SUAS APLICAÇÕES NA MEDICINA VETERINÁRIA

"OZONE AND ITS APPLICATIONS IN VETERINARY MEDICINE"
"OZONO Y SUS APLICACIONES EN LA MEDICINA VETERINARIA"

**Autor (es):** M.V Álvaro Mendes de Resende, Edilene Marcolino Gomes Ferreira, Regiane Maria de Oliveira

**RESUMO:** O ozônio é um composto químico, formado por três átomos de oxigênio ($O_3$), que devido às suas propriedades germicidas, desinfetantes, estimulantes, relaxantes, moduladoras e revitalizantes, há aproximadamente 100 anos, vem sendo amplamente utilizado de forma terapêutica na medicina humana, medicina veterinária e odontologia, nos países desenvolvidos da Europa e Ásia, bem como em países como Cuba, Estados Unidos, Egito e outros. No Brasil o uso terapêutico do ozônio na medicina veterinária e odontologia são recentes, sendo reconhecido como especialidade pelo Conselho Federal de fisioterapia, odontologia e enfermagem, bem como em fase de reconhecimento pelo CFMV, contudo, na medicina humana ainda não foi reconhecido pelo Conselho Federal de Medicina como procedimento médico. O ozônio aumenta a oxigenação tecidual e consequentemente o metabolismo, tendo aplicação clínica de forma isolada ou associada, podendo ser indicado para diversas enfermidades. Este trabalho tem como objetivo discorrer sobre o uso e mecanismos de ação da terapia com ozônio.
**Unitermos:** Ozônio, Ozonioterapia, Oxigênio, Terapia, Medicina Veterinária.

**ABSTRACT:** Ozone is a chemical compound, formed by three oxygen atoms (O3), which due to its germicidal, disinfectant, stimulating, relaxing, modulating and revitalizing properties, approximately 100 years ago, has been widely used therapeutically in human medicine, veterinary medicine and dentistry in the developed countries of Europe and Asia, as well as in countries such as Cuba, the United States and others. In Brazil the therapeutic use of ozone in veterinary medicine and dentistry is recent, being recognized as a specialty by the Federal Council of physiotherapy, dentistry and nursing, as well as in the phase of recognition by the CFMV being that in human medicine has not yet been recognized by the Federal Council of Medicine as a medical procedure. Ozone increases the tissue oxygenation and consequently the metabolism, having clinical application in isolated or associated form, being

able to be indicated for several diseases. This work aims to discuss the use and mechanisms of action of ozone therapy.
**Key words:** Ozone, Ozonotherapy, Oxygen, Therapy, Veterinary Medicine.

**RESUMEN:** El ozono es un compuesto químico, formado por tres átomos de oxígeno (O3), que debido a sus propiedades germicidas, desinfectantes, estimulantes, relajantes, moduladoras y revitalizantes, hace aproximadamente 100 años, viene siendo ampliamente utilizado de forma terapéutica en la medicina humana, medicina veterinaria y odontología, en los países desarrollados de Europa y Asia, así como en países como Cuba, Estados Unidos y otros. En Brasil el uso terapéutico del ozono en la medicina veterinaria y la odontología son recientes, siendo reconocido como especialidad por el Consejo Federal de fisioterapia, odontología y enfermería, así como en fase de reconocimiento por el CFMV y que en la medicina humana aún no ha sido reconocido por el Consejo Federal de Medicina como procedimiento médico. El ozono aumenta la oxigenación tisular y consecuentemente el metabolismo, teniendo aplicación clínica de forma aislada o asociada, pudiendo ser indicado para diversas enfermedades. Este trabajo tiene como objetivo discurrir sobre el uso y mecanismos de acción de la terapia con ozono.
**Palabras clave:** Ozono, Ozonioterapia, Oxígeno, Terapia, Medicina Veterinaria.

## INTRODUÇÃO

O ozônio ($O_3$) é um gás instável, de odor característico e constituído por três átomos de oxigênio. É encontrado na estratosfera, desempenhando a função de filtrar os raios ultravioleta (UV) emitidos pelo sol. Forma-se quando as moléculas de oxigênio ($O_2$) se rompem, sendo que, os átomos separados, combinam-se individualmente com outras moléculas de oxigênio.[5]

As aplicações da ozonioterapia na medicina são determinadas por suas propriedades microbicidas, desinfetantes, antissépticas, anti-inflamatórias, bem como imunomoduladora. Seu uso, dose, concentração e via irá variar, de acordo com a enfermidade a ser tratada.[10,38]

O presente estudo pretende trazer esclarecimentos sobre o uso do ozônio na Medicina Veterinária. Foi realizada uma revisão bibliográfica com o objetivo de elucidar estes e outros aspectos, relacionados à sua utilização terapêutica, mecanismos de ação, aplicação clínica prática, indicações e contraindicações. A busca dos artigos e outros tipos de pesquisa se deu através dos descritores: Ozônio, Ozono, Ozone, Ozonioterapia, Medicina Veterinária.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Histórico

Em 1785, Martin Van Marum foi o primeiro a sentir o cheiro daquilo que mais tarde se caracterizaria como sendo ozônio. Christhian Frederick Shoubein, em 1840, na Basiléia, Suíça, descobriu a fórmula e identificou com o nome. O primeiro gerador de ozônio do mundo foi criado por Werner Von Siemens, em 1857. Em 1900, NiKola Tesla criou a primeira fábrica de geradores de ozônio e óleo ozonizado: Tesla Ozone Corporation. Durante a Primeira Guerra Mundial, o ozônio foi muito utilizado para tratamento de feridas, gangrenas e efeitos de gases tóxicos, salvando muitas vidas. Em 1926, Otto Warbourg anunciou que a causa do câncer é devido à falta de oxigênio a nível mitocondrial e ganhou o prêmio Nobel na medicina em 1931. Na Suíça, em 1930, Edward Fisch era dentista, iniciou as primeiras aplicações de Ozônio na Odontologia e em 1940, Hans Wolff desenvolveu o que se chama hoje de auto-hemoterapia maior e menor.[3,9,29]

### O que é $O_3$

O ozônio é uma molécula gasosa, de cor azulada, composta por três átomos de oxigênio ($O_3$), sendo uma forma alotrópica deste, porém menos estável e de maior peso molecular (00,48).[5] Seu nome, ozônio, deriva da palavra grega "ozein" (cheiroso), pelo seu forte odor.[31] Naturalmente é produzido pela ação fotoquímica da luz solar (radiação UV) no oxigênio atmosférico, ou por descargas elétricas, como nos raios durante as tempestades. Artificialmente pode ser produzido por um gerador de ozônio, capaz de gerar uma descarga elétrica e aplicá-la no oxigênio puro, quando para fins medicinais, ou no oxigênio presente no ar ambiental, quando para fins de desinfecção de ambientes, tratamento de águas etc.[5]

### Ações biológicas

A administração do ozônio interage diretamente nos processos fisiológicos celulares. Ao penetrar no organismo reage em frações de segundos com compostos orgânicos em meio líquido, dentre eles, os carboidratos, proteínas e lipídeos. Essa reação oxidativa gera espécies reativas de oxigênio (ROS) - (como peróxido de hidrogênio, óxido nitrico, peróxidos orgânicos) e produtos de oxidação lipídica - LOPs (como lipohidroperóxidos, radicais alcoxila, aldeídos), que vão estimular vários processos biológicos.[11,19]

O estresse oxidativo agudo, controlado e não deletério que é gerado no organismo, ativa imediatamente o sistema antioxidante endógeno enzimático (como a superóxido dismutase, catalase, glutationa peroxidase) e não enzimático (como o ácido ascórbico, tocoferol, selênio), induzindo uma resposta antioxidante capaz de neutralizar radicais livres e

normalizar o balanço redox alterado por várias doenças. Esse sistema antioxidante e outras moléculas como o peróxido de hidrogênio e os LOPs ativam diferentes caminhos bioquímicos benéficos.[2,24,33]

É mister ressaltar que o $O_3$ é um agente oxidante, mas respeitadas as concentrações e técnicas, causa um estresse oxidativo controlado, o qual induz uma resposta do organismo com produção e incremento da atividade antioxidante. Logicamente excessos e erros de técnica podem levar a uma oxidação excessiva com efeitos deletérios ao invés de terapêuticos.[9]

A ação nas paredes fosfolipídicas da membrana eritrocítica leva à formação de peroxidase, que, por sua vez, reage com a glutationa, resultando no aumento da produção de 2,3 DPG (2,3 difosfoglicerato) na célula. O 2,3 DPG é responsável por induzir a dissociação da oxihemoglobina, facilitando a liberação de $O_2$ nos tecidos, principalmente os isquêmicos.[8] Desse $O_2$ liberado, 98% é convertido em ATP sem depender da presença da glicose, gerando aumento do metabolismo celular.[24] Também ocorre o aumento da flexibilidade das hemácias e redução da viscosidade plasmática.[34]

Nas plaquetas age para sua própria ativação e aumentando a liberação de fator de crescimento derivado de plaqueta subunidade b (PDGF-β), fator de crescimento transformador beta 1 (TGF-β1), interleucina oito (IL-8) e fator de crescimento epidérmico (EGF), em quantidades dose-dependentes do ozônio, por isso pode ser utilizado também em conjunto ao plasma rico em plaquetas (PRP). Também promove a diminuição da agregação plaquetária. Esses fatores são eficazes em distúrbios cardiovasculares como vasculites causadas pela diabetes, doenças arteriais periféricas e essenciais para a reparação e cicatrização tecidual.[8,35]

Dependendo das doses e via de aplicação, o ozônio é capaz de estimular as defesas imunológicas celulares e humorais, modulando as reações imunológicas exacerbadas e corrigindo a imunossupressão.[30,39] Tem ação direta nos linfócitos e monócitos, liberando no sangue interferons: INF-α, IFN- β e INF-γ; fator de crescimento transformador beta (FGT- β); fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); fator estimulante de colônias de macrofagos granulocíticos (GM-CSF) e interleucinas (IL) 1,2,4,6,8 e 10. Cada citocina expressa funções biológicas diferentes e fundamentais no organismo, desta forma recrutam células importantes como: linfócitos T CD4+ ativados, que desencadeiam uma cascata completa de reações imunes, havendo também ativação de células T CD8+, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células natural killer (NK) e anticorpos. Dependendo da ativação de citotoxicidade celular,

esses mecanismos são efetivos para controlar infecções por vírus, células tumorais, bactérias e parasitas.[15,39]

O ozônio é considerado o maior germicida existente na natureza, com atividade de amplo espectro e capaz de destruir praticamente todos os tipos de vírus, bactérias, fungos, protozoários, esporos e formas vegetativas, na dependência do tempo de contato, forma de contato, concentração, entre outros. Isso se deve à sua ação oxidante direta que os tornam frágeis por não disporem de um sistema de tamponamento antioxidante, e à ação indireta resultante das mudanças metabólicas produzidas nesses microrganismos.[16,18,30,42] Sua ação virucida inclui danos no capsídeo, oxidação do envelope lipoproteico e mudança na estrutura tridimensional, portanto impede sua ligação ao receptor da célula e respectiva penetração.[20] Nas bactérias causa desequilíbrio na permeabilidade e consequente deterioração das membranas plasmáticas, por uma possível ação nos polissacarídeos e proteínas, levando à perda da capacidade de reprodução e/ou à morte. Há de se explicar também, que o elevado teor lipídico da parede celular bacteriana a torna frágil à ação oxidativa.[30,32] Indiretamente a capacidade viricida e bactericida do $O_3$ acaba por estimular e ativar a fagocitose e síntese aumentada de citocinas, TNF-α e IFN, como também componentes da imunidade celular e humoral.[18] Nos fungos patogênicos, altera a estrutura da membrana citoplasmática, membranas intracelulares e organelas, consequentemente as hifas aplainam, torcem e rugem, gerando defeitos nas paredes celulares e danos irreversíveis à célula fúngica.[30] Na ação acaricida há intensa oxidação sob o exoesqueleto, com grandes danos na epicutícula e espiráculo respiratório.[22]

O efeito analgésico da ozonioterapia é explicado por um conjunto de mecanismos os quais são gerados pela entrada progressiva de oxigênio no local inflamado e pela oxidação dos mediadores algogênicos, que são formados na área do tecido lesionado e participam da transmissão do sinal nociceptivo para o sistema nervoso central.[27] Há estímulo de mecanismos protetores endógenos, como o aumento da produção e atividade de glutationa peroxidase e superóxido dismutase, os quais permitem melhor passagem de oxigênio para os tecidos e reduzem a inflamação e hiperalgesia. Também há melhora da microcirculação via óxido nítrico, aumento de endorfinas que inibem a condução da dor pela via inibitória descendente do trato espinotalâmico; e inibição, através da Interleucina (IL10), da citocina (IL6) que é precursora e recicladora da produção de prostaglandinas inflamatórias dependentes de Ciclo oxigenase 2 (Cox2).[2]

O efeito anti-inflamatório do $O_3$ é baseado na capacidade de oxidar compostos que contém duplas ligações entre eles o ácido araquidônico e as prostalandinas, substâncias

biologicamente ativas que participam em grandes concentrações do desenvolvimento e manutenção do processo inflamatório.[27] Também leva à redução da inflamação, ao aumento da oxigenação e do metabolismo do tecido inflamado.[11]

**Formas de tratamento com Ozônio**

São várias as formas de aplicação da ozonioterapia médica, as quais podem ser usadas isoladas ou conjuntamente com outras técnicas, medicamentos, etc. sendo que, neste último modo para obter efeito sinérgico com outros meios terapêuticos empregados.[10]

**Auto-hemoterapia**

Na técnica de auto-hemoterapia é retirado do próprio paciente determinado volume de sangue, o qual é misturado ao gás de ozônio, suavemente homogeneizado e em seguida reinfundido, sendo rapidamente distribuído para todos os tecidos. Nesta técnica há duas possibilidades diferentes de aplicações: a auto-hemoterapia maior (AHTM) e a auto-hemoterapia menor (AHTm).[4,31]

NA AHTM o sangue do próprio paciente é coletado em uma bolsa de transfusão, na qual também será inserido o ozônio e após a homogeneização, o sangue é reinfundido novamente por via endovenosa. Já na AHTm preenche-se uma seringa com o gás ozônio e em seguida coleta-se o sangue venoso do próprio paciente nesta mesma seringa, homogeneíza-se a mistura do sangue com o ozônio e reinfunde novamente por via intramuscular ou subcutânea.[4]

São amplas as indicações desse método, incluindo transtornos circulatórios, enfermidades virais e bacterianas, agudas ou crônicas, infecções e enfermidades que apresentem condições de imunodeficiência, tais como tratamento complementar de pacientes com câncer e artrite reumática.[31,36] O uso na geriatria causa melhora do estado geral e uma revitalização específica do paciente, com efeitos de vital importância como: ativação das células do sistema imunológico; ativação das hemácias e consequentemente maior aporte de oxigênio; também há a ativação de enzimas antioxidantes, o que aumenta a capacidade antioxidante do organismo e desta forma o processo degenerativo se torna mais lento, podendo retardar o envelhecimento e para melhora da performance de animais atletas.[40]

A AHTm é benéfica nas condições alérgicas, furúnculos,imunoestimulador e como adjuvante no tratamento do câncer.[36]

**Insuflação Intraretal**

Essa técnica consiste na introdução de um tubo de inserção (sonda uretral) e liberação da mistura oxigênio-ozônio diretamente no reto, sendo esses gases dissolvidos na mucosa luminal, mas o ozônio se decompõe imediatamente em uma série de Radicais Livres de

Oxigênio (ROS) e Produtos de Oxidação Lipídica (LOPs), e estes são absorvidos com água, em frações de segundos pelos enterócitos e difundidos através de capilares venosos e linfáticos da parede intestinal. Grande parte chega ao fígado e ajuda na desintoxicação.[4,26] É um método de aplicação local e sistêmico mais antigo, simples de executar, de baixo custo e praticamente livre de riscos, motivo pelo qual é usado no mundo todo.[1,25] É indicado alternativamente para aqueles pacientes em que a via intravenosa não é possível, pois sendo absorvido com rapidez, produz ação metabólica geral.[30]

Os mecanismos de ação são os mesmos da auto-hemoterapia (AHT). É indicado como analgésico, anti-inflamatório e desinfetante local, promovendo cura e restauração da microbiota intestinal alterada por microrganismos patogênicos, também para transtornos circulatórios arteriais e adjuvante na terapia de câncer, para colites ulcerosas, proctites, fissuras anais, imunomodulação ou condições sistêmicas mencionadas para AHTM.[30,31,36,37,40]

**Água ozonizada**

A água ozonizada tem um grande campo de aplicação devido seu excelente poder esterilizador de bactérias, vírus e fungos, bem como por seu efeito desodorizante e branqueador.[30] Para fins medicinais a água utilizada deverá ser pura (destilada ou bidestilada), pois os íons presentes em água não tratada reagem quimicamente com o ozônio e formam substâncias tóxicas como Ácido Hipocloroso.[4]

As indicações para uso tópico ou oral são basicamente em função de seus efeitos analgésicos, desinfetantes e anti-inflamatórios, mas também por suas propriedades ativadoras de tecidos em injúrias agudas e crônicas, infecciosas ou não: infecções, úlceras de decúbito, micoses, herpes simples e zoster, queimaduras, lesões oculares, cicatrizes cirúrgicas, edemas de origem traumática ou bacteriana.[30] Também é muito utilizada na gastroenterologia, administrando-se internamente para esofagite, gastrite, colecistite crônica, estomatites, úlceras e transtornos intestinais. Na otorrinolaringologia usa-se na forma de inalações; na cirurgia é usada para lavagem intraoperatória de feridas infectadas abertas ou fechadas; na odontologia para lavar e desinfeccionar, como em casos de periodontite e abscessos nos canais radiculares.[7,30]

**Óleo ozonizado**

Os óleos vegetais são eficazes na terapia com ozônio e sua administração pode ser tópica ou oral. Vários foram os óleos vegetais usados e patenteados, tendo a primeira patente sido obtida com o uso do Óleo de Coco em 1911. Posteriormente outros métodos de ozonização foram também patenteados com óleos vegetais de soja, castanha, azeitona, milho, gergelim e girassol. Através de oxidação controlada o $O_3$ reage com as triglicérides

insaturadas do óleo vegetal, formando substâncias ativas de peróxidos como: hidroperóxidos, peróxidos, polyperóxidos e diperóxides, que são responsáveis por suas propriedades germicidas, redução das concentrações de ácido lático muscular, regeneração tecidual e capacidade de estímulo da cura de diversas lesões, infecções e processos sépticos.[28,30]

Os óleos ozonizados atuam como indutores do processo de cicatrização, uma vez que estimulam o fator de transcrição nuclear kappa B (NF-KB) então exprimem fatores de crescimento como o fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP), o fator de crescimento do endotélio vascular (FCEV) e o Fator de crescimento beta (FTC-β); aumentam as células inflamatórias estimulando a coagulação; estimulam a angiogênese e a reparação tecidual; aumentam o colágeno, a contração e atividade da Superóxido dismutase (SOD) e promovem o tecido de granulação, consequentemente, o animal fica menos exposto a infecções e a cicatrização é mais rápida e sem qualquer alteração nas suas fases, produção de hiperpigmentação ou queloides.[28]

Os óleos ozonizados são indicados para tratamento de várias patologias dermatológicas de origem bacteriana, fúngica, acaricida e viral (Micoses, Sarna Demodécica ou Sarcóptica, Dermatite Atópica como Dermatite Alérgica por picada de pulgas, queimaduras de pele e outras), também para tratamento de feridas cirúrgicas e não cirúrgicas que cicatrizarão por segunda intenção, granulomas, inflamações e traumas diversos, desordens oftálmicas, gástricas, otites externas e outras.[28,30]

Pesquisas sobre os efeitos farmacológicos dos óleos ozonizados estão sendo feitas e comprovam suas amplas atividades germicidas, anti-inflamatórias, regeneradoras e cicatrizantes.[14]

**Aplicação local (*bagging* ou *cupping*)**

O tratamento tópico com gás transcutâneo é o método de escolha para lesões e infecções locais, profundas ou extensas e consiste na aplicação de gás Mistura Ozônio-Oxigênio (MOO) utilizando um saco de plástico que chamamos "*bagging*", quando a lesão for extensa ou ventosas de vidros, que chamamos "cupping", nas lesões bem localizadas.[28]

As principais indicações são lesões de pele; queimaduras; feridas superinfectadas; gangrena diabética; limpeza de feridas; *Phlegmons* (erisipela); úlceras crônicas de grande superfície, abertas e profundas; úlceras infectadas e de decúbito, no pré e pós-cirúrgico de fraturas expostas.[28,41]

**Aplicação local (Perilesional)**

É uma técnica em que se coleta o gás ozônio (MOO) em uma seringa, para em seguida fazer a aplicação no paciente, podendo ser por via Subcutânea, Intramuscular, Subconjuntival.

A injeção subcutânea contendo a MOO deve ser aplicada na área afetada, podendo o tratamento ser combinado com o sistêmico via intra-retal ou auto-hemoterapia menor que modula a resposta imunológica do animal. Tem efeito analgésico e reológico, portanto é indicado para o alívio de dores agudas e crônicas em processos degenerativos como artrites, sendo também indicado para dermatite por ácaros.[28]

A injeção intramuscular contendo a MOO, deve ser aplicada nos músculos para vertebrais ou bíceps femoral. É indicada para tratamento de doenças musculoesqueléticas como artrite, artrose, lesões músculo-tendíneas.[28]

**Aplicação intracavitária**

Também são formas de aplicações na terapia do ozônio, a intraperitonial, pleural, auricular, ocular, uretral, vesical, vaginal, testicular, articular, mamária, uterina e intestinal, esta última já mencionada na forma de aplicação de insuflação retal (IR). Nesse método utiliza-se a aplicação com o gás (MOO), óleo ozonizado, água ozonizada ou soro fisiológico ozonizado, e há casos que também pode haver a necessidade de aplicação conjunta dos três métodos.[28]

As concentrações variam de acordo com o nível de infecção do local a ser tratado e o volume recomendado dependerá da capacidade de recepção da cavidade/órgão do paciente.[28]

A aplicação intra-articular é também denominada Prolozone (proloterapia e ozonioterapia), sendo uma terapia injetável que pode ser aplicada em diferentes articulações uma vez que estejam lesadas, degeneradas ou doloridas. Trata-se de uma injeção contendo a MOO que é aplicada na área afetada com a finalidade de regenerar tecidos lesionados como tendões e ligamentos inflamados; também tratar artrite, hérnia de disco e proporciona analgesia, uma vez que essas patologias levam à dor e ao desconforto do paciente.[36]

A aplicação intra-retral é indicada para Uretrites, sendo feita através de uma sonda uretral, onde se administra o gás ou água ozonizada.[28,30]

A aplicação intravaginal é utilizada em tratamentos de doenças inflamatórias como vulvite e vaginites. Trata também condições sistêmicas; partos distócicos que podem originar lesões do trato reprodutivo, causando danos na vagina, vulva ou trato urogenital. A forma intrauterina pode ser feita por irrigação com água destilada ozonizada ou insuflação com gás [30] e trata doenças como metrites, endometrites e retenção de placenta, que diminuem a eficiência reprodutiva durante o período de transição e atrasam o período puerperal. Todas essas alterações levam a perdas produtivas e financeiras quando se trata de animais de produção.[12,17,36]

Em experimento feito com vacas leiteiras, de forma geral os resultados demonstraram efetividade da ozonioterapia para tratamento de urovaginas, endometrites e retenções de placentas em vacas leiteiras, em relação aos tratamentos convencionais com uso de hormônios e/ou antibióticos, e excepcionalmente sem efeitos colaterais para as vacas e sem resíduos no leite. Portanto os autores sugerem o ozônio como tratamento de escolha para as retenções placentárias. Em outros estudos com ruminantes observou-se que o tratamento com diferentes formas de aplicação de ozônio melhora a taxa de concepção, reduz as doses de inseminação e o risco de infertilidade, concluindo ser o ozônio uma alternativa segura, eficaz e economicamente relevante.[43,44,45]

Na aplicação intramamária injeta-se uma concentração e volume da MOO, através do esfíncter do teto. A ozonioterapia provou também ser eficaz e um dos tratamentos de escolha na mastite bovina, no que se diz respeito a essa forma de aplicação local e também à forma sistêmica (AHM).[28] Há comprovação através de experimento que esse tratamento não causou alterações nas proteínas totais, caseína, lactose e teor de gordura do leite; além de ter reduzido a contagem de células somáticas do leite (CCS) e a contagem bacteriana total. Concluiram os autores que o tratamento com a ozonioterapia intramamária, além de não deixar resíduos no leite, também é de baixo custo, o que mostra ser uma técnica auspiciosa.[21]

**Contraindicações**

A aplicação de injeções com o gás (MOO) via endovenosa direta é desaconselhada devido à baixa solvência do $O_2$ em meio aquoso, que gera risco de provocar embolia gasosa, e esta pode causar sintomas como tosse, sensação de borbulhamento torácico, vertigens, sinais de hipotensão, paresia dos membros e até morte.[10,40]

Em relação à forma de aplicação por AHTM, há contraindicação para pacientes com falhas de coagulação sanguínea ou hemorragias, pois, as baixas concentrações de O3 gera hipocoagulação moderada, portanto, não deve ser utilizada durante o tratamento com o ozônio, qualquer droga com efeito anticoagulante e nem realizar cirurgia. Hipertireoidismo (se não controlado), uma vez que o próprio ozônio já aumenta o metabolismo. Também alterações cardíacas, trombocitopenia, convulsões, anemia severa e hipoalbuminemia. [36,40]

No dia do tratamento, o uso de suplementos antioxidantes a base de vitamina C ou E em concentrações elevadas, ou mesmo a ingestão de alimentos que contenham alto teor dessas vitaminas deve ser suspenso, a fim de evitar a interferência com a ação oxidante do ozônio e desta forma intervir no resultado da terapia. Devido a características bioquímicas e anatômicas, o pulmão se torna sensível aos danos oxidativos do ozônio, portanto a via inalatória também é absolutamente contraindicada.[10]

**Toxicologia**

Frequentemente os efeitos tóxicos da ozonioterapia estão associados com a via de aplicação, volume, concentração, velocidade de administração e materiais utilizados de forma inadequados, portanto deve ser feita por profissional devidamente qualificado e responsável na utilização do ozônio médico (MO) e aparelho que tenha sistema de destruição do ozônio residual.[5,28] Os efeitos tóxicos podem ocorrer caso haja inalação direta do gás ozônio a partir de 0.1 partes por milhão (ppm), mas a ocorrência de determinadas alterações variam de acordo com as espécies, concentração em ppm e tempo de inalação do gás. Inicialmente causa alterações morfológicas no pulmão, e em seguida pode causar desde lágrimas e irritação nas vias aéreas superiores, até tosses, dor de cabeça, náuseas, rinite, asma, dispnéia, broncoespasmo, edema pulmonar e ocasionalmente parada respiratória e morte.[13,23,28]

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ozônio é uma ferramenta terapêutica versátil, cuja classificação ainda causa dúvida, pois embora tenha efeito farmacológico, é um gás, com características químicas ímpares, com farmacodinâmica complexa, e que pode e deve ser usado em várias enfermidades com sucesso. No Brasil, vem sendo utilizado na medicina humana, odontologia e medicina veterinária, estando ainda em expansão em relação a países europeus, Cuba e EUA que já utilizam os benefícios desse gás em uma escala maior, há muitos anos.

O uso de geradores inadequados, a falta de padronização de protocolos clínicos e a forte reatividade do ozônio são características que levaram os médicos e outras pessoas, sem o devido conhecimento sobre o assunto, muitas vezes ao ceticismo, ao dogma de que o ozônio é sempre tóxico e à tendência de classificá-lo como uma terapia fraudulenta e perigosa. Mas por trás dessa campanha está o poder da indústria farmacêutica que tem boas razões para ignorar o ozônio, já que custa pouco, não é patenteável e não produz riqueza, portanto, teria grandes perdas econômicas se o ozônio fosse introduzido de forma maciça. Além desse obstáculo, há também a falta de patrocinadores que impossibilita os subsídios de estudos controlados, e a negligência das autoridades de saúde que dificultam a regulamentação da ozonioterapia.

Apesar de toda dificuldade o uso do ozônio médico vem se tornando muito útil em diversas patologias, sendo uma terapia segura, eficiente, de baixo custo se comparado a outros tratamentos e com a vantagem de ser livre de efeitos colaterais desde que usado de forma adequada [4,6], portanto, vem chamando a atenção de pesquisadores do mundo todo, por seus efeitos benéficos na qualidade de vida humana e animal.

**REFERÊNCIAS**

1. AUBOURG, P. Colibacillose aigue, colibacillose cronique: ameliorations cliniques notables par un traitement d'ozone. Bull. Med. Paris, v. 140, p. 644-654, 1936, *apud* BOCCI, V. **Ozone: a new medical drug**. Massachusstts: Springer, 2005.

2. AYA, L.P. **Evaluación termografia de areas del complejo erector del raquis infiltradas con peroxide de oxigeno (oxigeno ozonizado) en equinos**. 2011. 19 fl. Tese (tesina para aspirer al título de especialista en medicina deportiva del equino), Universidad de Buenos Aires – Faculdad de Ciências Veterinarias, Buenos Aires, 2011.

3. BOCCI, V. Ozone as a bioregulator: Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, n.2, v.3, p. 31–53, 1996.

4. BOCCI, V. **Ozone: a new medical drug**. Massachusstts: Springer, 2005.

5. BOCCI, V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. **Archives of medical research**, v. 37, n. 4, p. 425-435, 2006a.

6. BOCCI, V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 216, n. 3, p. 493-504, 2006b.

7. BOCCI, V.; ALDINUCCI, C.; MOSCI, F.; CARRARO, F.; VALACCHI, G. Ozonation of human blood induces a remarkable upregulation of heme oxygenase-1 and heat stress protein-70. **Mediators of inflammation**, v. 2007, 2007.

8. BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Ozone acting on human blood vields. **Journal of translational medicine**, 23fl. Maio 2011.

9. **CURSO DE OZONIOTERAPIA NA MEDICINA VETERINÁRIA**, 16, 2017, São José dos Campos. Instituto Brasileiro de Ozônio e suas Aplicações.

10. **DECLARACIÓN DE MADRID SOBRE LA OZONOTERAPIA**. 2. ed. Madrid: International Scientific Committee of Ozone Therapy, 2015.

11. FERREIRA, R.; SANT'ANA, A.C.P.; REZENDE, M.L.R.;GREGHI, S.L.A.; ZANGRANDO, M.S.R.; DAMANTE, C.A. Ozonioterapia: uma visão crítica e atual sobre sua utilização em periodontia e implantodologia – revisão de literatura. **Faculdade de Odontologia de Bauru**, Bauru, nov. 2014.

12. GAUTAM, G.; NAKAO, T.; YUSUF, M.; KOIKE, K. Prevalence of endometritis during the postpartum period and its impact on subsequent reproductive performance in two Japanese dairy herds. **Animal reproduction science**, v. 116, n. 3-4, p. 175-187, 2009.

13. HYDE, D. M.; BOLENDER, R.P.; HARKEMA, J.R.; PLOPPER, C.G. Morphometric approaches for evaluating pulmonary toxicity in mammals: implications for risk assessment. **Risk Analysis**, v. 14, n. 3, p. 293-302, 1994.

14. LEZCANO, I.; SECHI, L.A.; NUNEZ, N.; ESPIM, M.; DUPRE, I.; PINNA, A.; MOLICOTTI, P.; FADDA, G.; ZANETTI, S. Antibacterial Activity of Ozonized Sunflower Oil, Oleozón, against Staphylococcus Aureus and Staphylococcus Epidermidis. **Ozone: science & engineering**, v. 22, n. 2, p. 207-214, 2000

15. LARINI, A.; BOCCI, V. Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cell. **Department of phisiology**, Siena, 19, 55-61, jun 2004.

16. LUIZ, J.D.; ABRAHAM, C.M.; CEPERO, S.M. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del Sistema immune. **Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter**, Ciudad de la Habana, v.29, n.2, jun. 2013.

17. MAIZON, D. O.; OLTENACU, P.A; GROHN, Y.T.; STRAWDERMAN, R.L.; EMANUELSON, U. Effects of diseases on reproductive performance in Swedish Red and White dairy cattle. **Preventive veterinary medicine**, v. 66, n. 1-4, p. 113-126, 2004.

18. MASLENNIKOV, O.V.; KONTORSHCHIKOVA, C.N.; GRIBROVA, I.A. **Health manual**: Ozone therapy in practice. Ministry o Health Service of the Russian Federation – The State Medical Academy of Nizhny Novgorod. Nizhny Novgorod, 2008.

19. MAURO, R.D.; CANTARELLA, G.; BERNADINI, R.; ROSA, M.; BARBAGALLO, N.; DISTEFANO, A.; LONGHITANO, L.; VICARIO, N.; NICOLOSI, D.; LAZZARINO, G.; TIBULLO, D.; GULINO, M.G.; SPAMPINATO, R.A.; VOLTI, G.L. The biochemical and pharmacological properties of ozone: the smell of protection in acute and chronic disears. **International jornal of molecular scienses**, Catania, 20, 634, 13 p., fev. 2019.

20. MOORE, G.S.; CALABRESE, E.J.; LABATO, F.J. Shool of health scienses, divison of public health. **Divison of public health** – University of Massachusets, Amherst, 27, 126-138, 1981.

21. MOREIRA, L. H.; MORETTI, A.B.F.; LIMA, C.J.; KOZUSNY-ANDREANI, D,I.; ZÂNGARO, R.A.; RODRIGUEZ, Z.Z. Efeitos Da Aplicação IntraMamária No Tratamento De Mastite Em Bovinos Utilizando A Ozonioterapia. In: **Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica,** 24, 2014.

22. MOREIRA, L.H.; FIGUEIREDO, T.F.B.; ALVES, L.P.; FERNANDES, A.B.; ZÂNGARO, R.A.; MENDES, A.L.S; GAUDÊNCIO, F.N.; LIMA, C.J. Effect of ozone as acaricide: action of the ozone on the cutide and respiratory spirade of tick rhipicephalus sanguineus sensu lato. **The jornal of the international ozone association**, 1547-6545, nov. 2017.

23. NAKAO, A.; SYGIMOTO, R.; BILLIAR, T.R.; MCCURRY, K.R. Therapeutic antioxidant medical gas. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 44, n. 1, p. 1-13, 2009.

24. NOGALES, C.G. **Parâmetros da ação antimicrobiana e da citotoxicidade do ozônio para aplicação na endodontia.** 117 fl. 2011. Dissertação ( Programa d epos-graduação em Ciências Odontológicas) – Faculdade de Odontologia de São Paulo, São Paulo, 2011.

25. PAYR, E. Uber ozonbehandlung in der chirurgie. **Munch med Wschr**, v. 82, p. 220-291, 1935, *apud* BOCCI, V. **Ozone: a new medical drug**. Massachusstts: Springer, 2005.

26. PERALTA, F. G. **La Ozonoterapia como modelo terapéutico en Medicina Veterinaria**. 2013. 41f. Monografia (Graduação) – División Regional de Ciencia Animal, Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, Laguna, 2013.

*27.* RAMIREZ, M.R.B. **Evaluacion del efecto de la ozonoterapia em perros com problemas de dermatites bacteriana em la ciudad de Cuenca província del azuay**. 101 fl. 2014. Tese (Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia) – Universidad Politécnica Salesiana, Cuenca, 2014 *apud* KOUTOV S.A. **Fundamentacíon clínico-neurofisiológica de la ozonoterapia de las enfermidades del sistema nervioso**. *Resumen de la tesis de doctor em ciências médicas. Ivano, 200, (em ruso).*

28. RODRÍGUEZ, Z. B. Z.; GONZÁLES, E.F.; LOZANO, O.E.L.; URRUCHI, W.I.. **Ozonioterapia em Medicina Veterinária**. São Paulo: Multimidia, 2017.

29. RUBIN, M. B. The history of ozone: The Shonbein period, 1839-1968. **Bulletin of the History of Medicine**, n. 1, v.26, p. 40-56, 2001.

30. SCHWARTZ, A.; KONTORCHNIKOVA, K.; MALESNIKOV, O. Guia para el uso médico del ozono. **Fundamentos terapéuticos e indicaciones.** Madrid: Edición Integral, 2011.

31. SUNNEN, G. V. Ozone in medicine: overview and future directions. **J Adv Med**, v. 1, n. 3, p. 15974, 1988.

32. SUNNEN, G.V. The utilization of ozone for external medical applications. **Ozonics International**, rev.2005, New York, 2005.

33. TRAINA, A.P. **Efeitos biológicos do ozônio diluído em água na reparação tecidual de feridas dérmicas em ratos**. 2008.107 fl. Tese (Programa de pós-graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

34. TRAVAGLI, V.; ZANARDI, I.; SILVIETTI, A.; BOCCI, V. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. **International journal of Biological Macromolecus**, 41 (2007) 504-511, jun.2007.

35. VALACCHI, G.; BOCCI, V. Studies on the biological effects os ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. **Mediators of inflammation**, Siena, 8, 205-209, 1999.

36. **VETERINARY OZONE TREATMENT GUIDE**. Michigan: $0_3$ Vets, 2015.

37. VIDAL, L.; URRUCHI, W.; ZAMORA, Z.. Utilidad potencial de la Ozonoterapia en la Medicina Veterinaria. **Revista electrónica de Veterinaria**, p. 1695-7504, 2009.

38. VIEBAHN-HAENSLER, R. Milestones of medical ozone. **Rev Soc Esp Dolor**, v. 12, p. 3-9, 2005.

39. VIEBAHN-HAENSLER,R. **El uso del ozono en Medicina**. 4 ed. 156 p. 2005.

40. VIEBAHN-HAENSLER, R. **El uso del ozono en Medicina**. 2007. 156 p.

41. VIEBAHN-HÄNSLER, R.; LEÓN FERNÁNDEZ, O. S.; FAHMY, Z. Ozone in medicine: the low-dose ozone concept—guidelines and treatment strategies. **Ozone: Science & Engineering**, v. 34, n. 6, p. 408-424, 2012.

42. WENTWORTH JÚNIOR, P.; MCDUNN, J.E.; WENTWORTH, A.D.; TAKEUCHI, C.; NIEVA, J.; JONES, T.; BAUTISTA, C.; RUEDI, J.M.; GUTIERREZ, A.; JANDA, K.D.; BABIOR, B.M.; ESCHENMOSER, A.; LERNER, R.A. Evidence for antibody – catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation. **Science**, vol 298 (5601), 2195-2199, dez. 2002.

43. ZOBEL, R.; TKALC, S.; TOKOVIC, I.S.; PIPAL, I.; BUIC, V. Efficacy of ozone as a novel treatment option for urovagina in dairy cows. **Reproduction in domestic animals**, v. 47, n. 2, p. 293-298, 2012.

44. ZOBEL, R.. Endometritis in Simmental cows: Incidence, causes, and therapy options. **Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences**, v. 37, n. 2, p. 134-140, 2013a.

45. ZOBEL, R.; TKALČIĆ, S.. Efficacy of ozone and other treatment modalities for retained placenta in dairy cows. **Reproduction in domestic animals**, v. 48, n. 1, p. 121-125, 2013b.