



Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica
Ética - Profissionalismo - Responsabilidade



EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA OZONIOTERAPIA MÉDICA

DOCUMENTO OFICIAL

BRASIL

15/DEZEMBRO/ 2021

A autoria deste documento é da Socienda Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM). Uma equipe multidisciplinar de pesquisadores e médicos. Novas versões podem ser publicadas a medida que novos conhecimento sobre Ozonioterapia vão surgindo.

PRESIDENTE

DRA. MARIA EMILIA GADELHA SERRA

Pós-Graduada em Perícias Médicas

CREMESP 63.451

CRM/DF 28.803

- Médica graduada com Diploma de Honra CUM LAUDE pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ em 1988
- Residência Médica em Otorrinolaringologia pela Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, concluída em 1991
- Bolsa de Estudos em Medicina do Ministério da Educação, Cultura, Esportes, Ciência e Tecnologia do Japão (MONBUSHO), Universidades de Kyushu e Kurume, Japão, em 1991 e 1992
- Mestrado pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, em 2004
- Fundadora e atual Presidente da Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM), desde 2019
- Fundadora e ex-Presidente (2 gestões) da Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ) em 2006 e 2014
- Certificado de Oxigenoterapia Hiperbárica pela Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica (SBMH), em 2010
- Pós-Graduada em Perícias Médicas pela Santa Casa de São Paulo, Brasil, em 2020 – Tema: Eventos Adversos Neurológicos da Vacina Anti-HPV
- Membro do Comitê de Produtos Naturais do Consórcio Acadêmico Brasileiro para a Saúde Integrativa (CABSin), desde 2020
- Membro do Conselho Consultivo da Frente Parlamentar Mista em Defesa das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde, desde 2020
- Membro Consultor AD HOC (“Profissional Especialista”) da Câmara Técnica Assessora em Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (CTA-PICS) da Secretaria de Atenção Primária à Saúde do Ministério da Saúde (SAPS/MS) - (SEI nº 0022455732) - documento SEI sob número de NUP:25000.089738/2021-71 - PORTARIA Nº 42, DE 13 DE JULHO DE 2021- Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-42-de-13-de-julho-de-2021-331887419>>, desde 2021
- Formação em Medicina Biológica Alemã e Suíça na Alemanha, Suíça e Colômbia - Especialista em Medicina Biológica e Homotoxicologia - Certificados emitidos por Hufeland Gasellschaft für Gesamtmedizin eV (Alemanha), Sociedade Internacional de Homotoxicologia eV (Alemanha) e Dr. O'Byrne Biological Medicine Center, Colômbia, concluído em 2004 e Paracelsus Klinik Lustmühle, Suíça, em 2016
- Coordenadora do Curso de Medicina Integrativa da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Estudo na Área da Saúde (FAPES), São Paulo, Brasil, desde 2019
- Pesquisadora da área de Ozonioterapia Médica com projetos de pesquisa em andamento cadastrados na Plataforma Brasil desde 2019

(Fonte: Currículo Lattes) <http://lattes.cnpq.br/9044355111889769>

DIRETOR CIENTÍFICO

DR. JOÃO JACKSON DUARTE

Especialista em Cardiologia

CRM/MS 3370

- Formado em Medicina na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), em 1996
- Especialização em Cirurgia Cardiovascular pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/UFMS, em 2000
- Especialização em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)
- Especialização em Cirurgia Cardiovascular pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (SBCCV)
- Mestrado em Cirurgia Cardiovascular pelo Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular da Fundação São Francisco de Assis BH/MG (Parecer MEC 576/91), em 2000
- Doutorado em Cirurgia Cardiovascular pelo Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular, Circulação Extracorpórea e Ciências Cardiovasculares da Fundação São Francisco de Assis BH/MG (Parecer MEC 576/91), em 2014.
- Pós-Graduação “Lato Sensu” Adequação Nutricional e Manutenção da Homeostase Endócrinas - Prevenção e Tratamento de Doenças Relacionadas à Idade, do Centro Universitário Ingá, em 2018
- Pós-Graduação “Lato Sensu”, Especialização em Estudos do Envelhecimento pela FAPES-SP, em 2019
- Diretor Científico da Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM)
- Pesquisador da área de Ozonioterapia Médica com projetos de pesquisa em andamento cadastrados na Plataforma Brasil desde 2019

COMISSÃO CIENTÍFICA

ANA PAULA ANZOLIN

Possui graduação em Farmácia pela Universidade de Passo Fundo, bolsista PROUNI (2016). Especialista em Farmácia Clínica em UTI (2018). Mestre em Envelhecimento Humano pela Universidade de Passo Fundo, bolsista CAPES (2019). Atualmente, é aluna de Doutorado do Curso de Ciências Biológicas - Bioquímica da UFRGS, junto ao Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). É participante do Grupo de Pesquisas de Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM). Tem experiência em pesquisa clínica e Ozonioterapia.

CHARISE DALLAZEM BERTOL

Possui graduação em Farmácia Industrial pela Universidade de Passo Fundo (2004), mestrado em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina (2009), e doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2017). É professora (desde 2009) das disciplinas de Controle de Qualidade Físico-Químico e Biológico de Medicamentos, Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica, Farmacocinética e Tecnologia Bioquímica do Curso de Farmácia da Universidade de Passo Fundo/RS. É docente e orientadora do Programa em Pós-Graduação em Envelhecimento Humano. É docente convidada do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Tem experiência na área de farmacotécnica e controle de qualidade, atuando principalmente nos temas: comprimidos de liberação modificada, controle de qualidade, análise térmica, processo asséptico, validação de métodos analíticos e bioanalíticos, estudos de estabilidade, desenvolvimento de formulações, cromatografia líquida de alta eficiência, estresse oxidativo, ozônio. Área interdisciplinar no Qualis Capes.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	6
CRITÉRIOS DE SEGURANÇA ENVOLVENDO A PRÁTICA DA OZONIOTERAPIA	9
INCLUSÃO DA OZONIOTERAPIA NOS SISTEMAS DE SAÚDE	11
ASPECTOS ECONÔMICO-FINANCEIROS DA OZONIOTERAPIA	12
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - conceitos.....	14
<i>Avaliação da qualidade metodológica de Revisões Sistemáticas</i>	15
<i>Avaliação da qualidade metodológica de artigos gerais</i>	16
MAPA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA OZONIOTERAPIA MÉDICA.....	22
ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE OZONIOTERAPIA MÉDICA.....	34
RESULTADOS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	47
1.1 <i>Artrite Reumatoide</i>	47
1.2 <i>Úlcera Varicosa de Membros Inferiores</i>	48
1.3 <i>Candidíase Vulvovaginal</i>	49
1.4 <i>Líquen Plano Oral</i>	50
1.5 <i>Tinnitus (zumbido)</i>	52
1.6 <i>Perda Auditiva Súbita</i>	53
1.7 <i>Enfisema Pulmonar</i>	54
RESULTADOS DE ESTUDOS COORTE OBSERVACIONAIS.....	55
1.8 <i>Obstrução De Tuba Uterina</i>	55
1.9 <i>Queimadura de 2º. grau</i>	57
1.10 <i>Hepatite C Crônica</i>	59
1.11 <i>Espondilose Cervical</i>	60
CONSIDERAÇÕES FINAIS	61

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
ANEXOS.....	73

INTRODUÇÃO

A palavra ozônio é de origem grega “ozein”, significando odor. O ozônio é um gás existente na natureza e que pode ser usado com fins medicinais. A molécula contém três átomos de oxigênio e tem alto poder oxidante. O ozônio tem sido utilizado para diversas finalidades. Entre essas, destaca-se a aplicação conhecida como Ozonioterapia, que é a administração terapêutica do ozônio medicinal (produzido a partir do oxigênio medicinal puro) para o tratamento de diversas patologias (BOCCI, 1996). Contudo para esta finalidade precisa ser produzido com tecnologia para garantir segurança a quem o produz, tranquilidade e a quem indica e eficácia a quem recebe. A terapia com ozônio é de baixo custo, de fácil aplicação e cujas indicações também abrangem um grande número de patologias crônicas com rápida resposta e que podem ser similares às da oxigenioterapia hiperbárica, com a vantagem de ter um custo per capita muito menor.

A Ozonioterapia vem sendo utilizada de modo tópico em função de suas propriedades germicidas e cicatrizantes desde a Primeira Guerra Mundial como terapia para feridas infectadas, pés congelados, gangrenas e úlceras de decúbito. Após a Segunda Guerra Mundial, com o desenvolvimento de novos materiais plásticos, Hansler em 1958, desenvolveu o primeiro gerador capaz de produzir concentrações medicinais de ozônio, obtendo uma maior segurança para sua aplicação, o que viabilizou as aplicações sistêmicas em função da disponibilidade de materiais resistentes à ação oxidante do ozônio (BOCCI; ALDINUCCI, 2006). Atualmente a Ozonioterapia está disponível cerca de 50 nações, tais como: Alemanha, Itália, Rússia, China, Portugal, Espanha, Turquia, Grécia, Egito, Cuba, Honduras e vários países do Leste Europeu, que até mesmo disponibilizam a terapia nos seus sistemas públicos de saúde. Na Alemanha, os seguros de saúde reembolsam procedimentos variados de Ozonioterapia desde a década de 1980 e nos Estados Unidos a mesma é oferecida em 23 estados.

No Brasil, o Conselho Federal de Odontologia (CFO) reconheceu a Ozonioterapia como procedimento odontológico em todas as áreas da Odontologia moderna por meio da Resolução CFO no. 166/2015 em dezembro de 2015. Em 18 de outubro de 2017 foi aprovado por unanimidade, no Senado Federal, o Projeto de Lei nº 227, que autoriza a prescrição de Ozonioterapia em

todo território nacional. O referido projeto de lei federal atualmente tramita na Câmara dos Deputados sob o no. 9001/2017. Durante o 1º Congresso Internacional de Práticas Integrativas e Saúde Pública (INTERCONGREPICS), o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu e incluiu a Ozonioterapia como uma prática integrativa e complementar do Sistema Único de Saúde (SUS) – Portaria MS nº 702, de 21 de março de 2018. Em 9 dezembro de 2021 a Comissão de Constituição e Justiça (CCJ) da Câmara dos Deputados aprovou, por unanimidade, parecer do deputado Federal Giovani Cherini (PL-RS) ao Projeto de Lei nº 9.001/17, que autoriza o uso da Ozonioterapia na saúde, em caráter complementar, em todo o território nacional.

Existem inúmeras pesquisas científicas que estudam o uso terapêutico do ozônio no tratamento de diferentes doenças como feridas (PATEL et al., 2012; KIM et al., 2009), osteoartrose (ANZOLIN, et al., 2018; MISHRA et al., 2011; DUYMUS et al., 2017), uso odontológico (INDURKAR, 2016), distúrbios vasculares arteriais e venosos (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, 2012), hérnia de disco (NIU et al., 2018), lombalgias em geral e hepatites crônicas B e C (NERONOV, 2009). Áreas promissoras de aplicação da Ozonioterapia são a Oncologia (redução de efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia, por exemplo) e os Transtornos do Espectro Autista (TEA). A Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM) mantém uma biblioteca online com mais de 3600 artigos científicos indexados e também participou da elaboração do mapa de evidências científicas da Ozonioterapia Médica.

A Ozonioterapia pode ser administrada por diferentes vias de acordo com a finalidade terapêutica. Sua administração pode ser feita por via tópica (1-do gás dentro de uma bolsa plástica para feridas, 2- aplicação de óleo ozonizado sobre feridas e micoses, 3- lavagem com água ozonizada de feridas, por exemplo), aplicação do gás em torno e dentro de articulações periféricas e coluna (inclusive dentro do disco intervertebral, para tratamento de hérnia de disco), insuflação intestinal do gás (para tratamento de colites e outras condições clínicas), outros procedimentos sistêmicos (grande e pequena auto-hemoterapia com ozônio medicinal), ingestão da água ozonizada (tratamento de gastrite), insuflação do gás em cavidades ou mucosas (vesical, vaginal). Importante lembrar que o gás ozônio não pode ser inalado em nenhuma hipótese, mesmo em baixíssimas concentrações, pois é extremamente tóxico para as vias

respiratórias altas e pulmões (BOCCI, 2002).

O objetivo deste trabalho é mostrar a segurança, sistemas de saúde que utilizam esta terapia, aspectos econômicos e evidências científicas da Ozonioterapia.

CRITÉRIOS DE SEGURANÇA ENVOLVENDO A PRÁTICA DA OZONIOTERAPIA

A Ozonioterapia é considerada uma prática segura desde que sejam seguidas orientações e protocolos desenvolvidos a partir das experiências terapêuticas e mais recentemente dos conhecimentos baseados em evidências científicas. Jamais deve ser ministrado por via respiratória, pois é altamente tóxico para o epitélio pulmonar. Mesmo em concentrações baixas de ozônio, é preciso prestar atenção para que nem o paciente nem os operadores sejam expostos à inalação do ozônio, sendo esta a única via potencial de tóxica.

Uma pesquisa pela Sociedade Médica Alemã de Ozonioterapia em 1980, junto a 644 especialistas em Ozonioterapia, documentou 40 casos de efeitos colaterais em 5.579.238 tratamentos realizados em 384.775 pacientes, o que significa um risco de 0,0007%, tornando a Ozonioterapia uma das mais seguras terapias médicas. Há estudos incluindo 6665 pacientes que avaliam a eficácia da Ozonioterapia em hérnia de disco lombar.

Jacobs (1982) realizou em sua tese de doutorado todos os possíveis efeitos adversos da Ozonioterapia. Apesar da chamada "toxicidade" do ozônio, a incidência é de apenas 0,0007%, um dos mais baixos da medicina. Quatro mortes por injeção direta de ozônio intravenosa foram inclusas nos dados e, desde então todas as associações de terapia de ozônio desaconselham este método.

Em Cuba, foram realizados diferentes testes toxicológicos utilizando animais experimentais, com o objetivo de comprovar a segurança da administração da terapia de ozônio. Foi realizado um estudo teratogênico do ozônio por insuflação retal, durante 10 sessões, do 6º ao 15º dia de gestação. Os animais foram divididos em 3 grupos (grupo 1- controle, sem qualquer tratamento; grupo 2- tratados com 1 mL de ozônio a uma concentração de 34 µg / mL (150 µg / kg); grupo 3- tratados com 4 mL de ozônio a uma concentração de 90 µg / mL (1600 µg / kg). Como resultado, nenhum efeito tóxico foi observado nas ratas grávidas submetidas ao tratamento com ozônio. O ganho de peso materno não mostrou diferenças significativas entre os grupos, nem os demais indicadores (número de corpos lúteos, implantes, fetos vivos e mortos, reabsorções). Em relação à morfologia fetal, não foram observadas malformações externas, esqueléticas ou viscerais. O peso e o comprimento

crânio-causal não mostraram diferenças significativas entre os grupos. Portanto, o estudo conclui que não foram encontrados efeitos teratogênicos ou embriotóxicos após a aplicação do ozônio por insuflação retal nas doses estudadas (CEPERO, 2018).

Re et al., (2020) também revisaram, em termos lógicos, os inúmeros artigos que relataram com louvor as reações adversas atribuíveis a Ozonioterapia, focando a atenção principalmente nas técnicas de administração e não no simples contato do ozônio com o material biológico. Os relatos de casos sobre questões de segurança de tratamentos com Ozonioterapia discutidos em jornais internacionais, permitem afirmar que a maioria dos problemas de segurança são secundários a infecções ou reações traumáticas por imperícia. Comumente, a própria molécula de ozônio não é responsável por reações graves nas modalidades terapêuticas. Os milhões de pacientes tratados até agora, dos milhares de médicos que praticam corretamente a Ozonioterapia em todo o mundo nos últimos 40 anos, demonstram a segurança desta ferramenta de medicina regenerativa simples e econômica.

As concentrações terapêuticas adequadas de ozônio e os efeitos adversos as publicações trazem dados divergentes. Para evitar a toxicidade do ozônio, o mesmo precisa ser controlado e usado com cuidados. Sua correta administração praticamente inviabiliza a chance de acontecer reação adversas, principalmente pela não opressão das defesas antioxidantes. Para evitar essa toxicidade e oferecer o estresse oxidativo adequado, a faixa de concentração de ozônio deve ser de 40-70 µg/ml, dependendo do estágio da doença do paciente e de sua condição sistêmica (ALTMAN et al., 1996; BOCCI et al., 2006).

Contudo, como qualquer procedimento invasivo e/ou medicamento que envolve algum risco para os pacientes, a administração da ozonioterapia deve ser somente realizada por um médico capacitado, visto seus efeitos adversos e complexidade de uso. Como também mencionado por Jacobs (1982) onde foi concluído que os efeitos relacionados à ozonioterapia são SEMPRE devidos a imperícia e, portanto, é fundamental ensinar e fazer bem as diferentes técnicas. Portanto, a Ozonioterapia judiciosamente praticada atinge excelentes resultados terapêuticos associados a uma baixíssima taxa de complicações.

INCLUSÃO DA OZONIOTERAPIA NOS SISTEMAS DE SAÚDE

Atualmente a Ozonioterapia está disponível em cerca de cinquenta países, como Alemanha, Itália, Rússia, Portugal, Espanha, Suíça, Turquia, Grécia, Egito, China, Japão, Índia, Cuba, Honduras e em vários países do Leste Europeu, que até mesmo disponibilizam a terapia nos seus sistemas públicos de saúde. Nos Estados Unidos, em vinte e três estados, a Ozonioterapia também já está sendo utilizada.

Os sistemas de saúde da Alemanha, Itália, Grécia, Espanha e Portugal reconhecem o uso da técnica de Ozonioterapia para diversas patologias, sendo o procedimento inclusive passível de reembolso financeiro pelas companhias seguradoras de saúde nesses países. Desde 1986, Cuba conta com 39 Centros Clínicos de Ozonioterapia. Na Rússia a técnica é utilizada em todos os hospitais governamentais de forma rotineira.

No Brasil o Conselho Federal de Medicina (CFM), ainda não reconhece a Ozonioterapia, porém este conselho permite que o gás seja utilizado em pesquisas científicas, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos, o que inclui aprovação do projeto de pesquisa e do termo de consentimento livre e esclarecido por Comitê de Ética em Pesquisa (Conselho Federal de Medicina. Parecer n. 27/2004. Dispõe sobre Ozonioterapia, 2004). Em 2011 o CFM e a Anvisa argumentam que o método de Ozonioterapia não tem amparo científico para ser regulamentado. Já em 18 de outubro de 2017 foi aprovado no senado a lei número 227 que autoriza a prescrição de Ozonioterapia em todo território nacional, a mesma segue para votação no plenário.

Durante o 1º Congresso Internacional de Práticas Integrativas e Saúde Pública (INTERCONGREPICS), o Ministério da Saúde do Brasil reconheceu e incluiu a Ozonioterapia como uma prática integrativa e complementar do Sistema Único de Saúde (SUS) - Portaria nº 702, de 21 de março de 2018.

Em 9 dezembro de 2021 a Comissão de Constituição e Justiça (CCJ) da Câmara dos Deputados aprovou, por unanimidade, parecer do deputado Federal Giovani Cherini (PL-RS) ao Projeto de Lei nº 9.001/17, que autoriza o uso da Ozonioterapia na saúde, em caráter complementar, em todo o território nacional.

ASPECTOS ECONÔMICO-FINANCEIROS DA OZONIOTERAPIA

A economista Dra. Celina Ramalho, realizou em 2017 uma Análise Econômico-Financeira do Uso da Ozonioterapia Como Parte do Tratamento de Patologias.

Em sua análise, Celina Ramalho apresenta custos diminuídos entre 20% a 80% com evidência de efeitos de melhora da saúde, motivo este que a Ozonioterapia é regulamentada como prática médica em diversos países, inclusive no sistema público de saúde.

Os resultados deste trabalho destacaram o tratamento da Ozonioterapia nas feridas de diabéticos, as quais são responsáveis por 11 amputações de membros por hora no Brasil, e poderão ser evitadas na sua totalidade com esta prática médica. A patologia da osteoartrose implica o gasto de 10,4% do orçamento de medicamentos do SUS, que também serão diminuídos, além de se ter os pacientes mais beneficiados com a Ozonioterapia.

Portanto, a análise conclui que a Ozonioterapia utilizada no SUS representará a diminuição expressiva dos gastos públicos em saúde e trará resultados inequívocos de melhora de bem-estar dos pacientes e em favor das metas sociais para a população brasileira. Considerando também as premissas do SUS (universalização, igualdade e equidade) a análise recomenda fortemente a inclusão da Ozonioterapia no SUS.

O texto ainda apresenta:

“...No Brasil de hoje, entendemos que aprovar o projeto de lei federal da Ozonioterapia é parte das aspirações da população brasileira e representará um avanço significativo na qualificação da prestação de serviços de saúde a todo o povo. Sendo assim, o Congresso Nacional tem a responsabilidade maior e o dever de colocar nosso país alinhado com outros países de todo o mundo que já adotaram a Ozonioterapia de forma legítima. Não deve ceder a pressões de natureza financeira (ações orquestradas por nefasto lobby) que, certamente, estão por trás dessa irascível rejeição manifestada por alguns setores da Medicina contra tal técnica terapêutica, ela, a rejeição, sim, desprovida de argumentos científicos, extremamente autoritária e que representa o atraso mais profundo na aplicação de métodos científicos no Brasil. Precisamos analisar os motivos ocultos que levaram a tão rápida mobilização encabeçada pelo Conselho Federal de Medicina, e, principalmente, entender a quem interessa que a Ozonioterapia não tenha sido regulamentada até hoje no Brasil...”

Portanto, visto a crise financeira e econômica da qual o Brasil apresenta, é necessária a consideração mais apurada da Ozonioterapia, visto seus benefícios tanto para a população quanto para a diminuição dos gastos com o tratamento de determinadas patologias.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - CONCEITOS

Os conceitos abaixo foram retirados de Bhandari e Giannoudis (2006).

Evidência Científica

- Uma evidência científica é o conjunto de elementos utilizados para apoiar ou refutar uma hipótese ou teoria científica.
- A força de uma evidência é variável e geralmente baseada nos resultados da análise estatística e no controle científico.
- Podem existir vários níveis de evidência, a favor ou contra, para uma mesma hipótese ou teoria científica.

Comprovação científica

- É o conjunto de processos e métodos teóricos e práticos, conhecidos como Método Científico, que são realizados para averiguar sistematicamente a verdade e formar a certeza de que um determinado fato ou fenômeno de qualquer natureza é real, mensurável e passível de averiguação a qualquer momento pelos processos e instrumentos de controle, teóricos e práticos através de provas científicas.

Hipótese científica

- Nascem da observação de fatos, como uma tentativa de explicá-los, e é passível de ser testada para verificar sua veracidade, normalmente através de um método científico, contribuindo para a formulação de novas hipóteses.

Teoria Científica

- Conjunto de hipóteses testadas e cientificamente sólidas, organizadas de forma a dar uma explicação lógica para determinado fato ou ocorrência.

Medicina Baseada em Evidências

- É o uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências atuais na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais. A prática da medicina baseada em evidências significa integrar a experiência clínica individual com as melhores evidências clínicas externas disponíveis de pesquisas sistemáticas. Por experiência clínica individual, queremos dizer a proficiência e o julgamento que os médicos individuais adquirem por meio da experiência clínica e da prática clínica.

Avaliação da qualidade metodológica de Revisões Sistemáticas

É possível observar na literatura internacional uma preocupação crescente com a qualidade metodológica de estudos de revisão sistemática, em especial na área da saúde. Salienta-se a presença de mais de 24 instrumentos internacionais para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas (Jagannath et al., 2011). Um dos poucos instrumentos que foram desenvolvidos de forma rigorosa e validada empiricamente é denominado *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR), que tem apresentado boas evidências de validade de construto, concordância entre juízes e fidedignidade (Shea et al., 2009).

AMSTAR é um instrumento de avaliação da qualidade de revisões sistemáticas, foi construído a partir da análise e da atualização de outros instrumentos, empiricamente validado, além de ser genérico, ou seja, se presta a avaliar as revisões sistemáticas de todas as áreas (Shea et al., 2009).

Em sua primeira versão o instrumento possuía 37 itens e, a partir de uma análise fatorial, 29 itens foram selecionados, compreendendo 11 fatores. A versão final da escala foi composta pelo item que mais carregou em cada fator. Os itens compreendem requisitos mínimos de uma revisão sistemática:

- 1) O desenho da revisão foi apresentado a priori?
- 2) Havia duplicação na extração de dados e seleção dos estudos?
- 3) Uma busca compreensiva nas bases de dados foi realizada?
- 4) O status da publicação (por exemplo, teses e dissertações, capítulos de livro, etc.) foi utilizado como critério de inclusão?
- 5) Foi fornecida uma lista dos estudos incluídos e excluídos?
- 6) Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?
- 7) A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?
- 8) A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada apropriadamente nas conclusões?
- 9) Os métodos utilizados para agrupar os achados dos estudos incluídos foram apropriados?
- 10) O viés de publicação foi avaliado?
- 11) O conflito de interesse foi descrito? Para cada item do instrumento, há duas opções de resposta: a) “sim”, caso a revisão contemple explicitamente o critério; b) “não”, caso não contemple. Para cada resposta “sim”, aplica-se um ponto. (Faggion et al., 2012).

Avaliação da qualidade metodológica de artigos gerais

Em 1995, Cook et al. idealizaram em sua publicação uma classificação sumarizada com níveis de evidência e graus de recomendação. Esse estudo originou-se de revisão de outros guidelines descritos pelo *American College of Chest Physicians Antithrombotic Consensus Conferences*. A partir desse estudo, Atallah (1998) idealizou um formato simplificado e prático do trabalho de Cook para a classificação de trabalhos sobre terapêutica, demonstrado na Figura 1.

FIGURA 1 - Gráfico demonstrativo dos níveis de evidências segundo o tipo de estudo.



Fonte: Figura extraída de Tese de Doutorado de El Dib, (2006).

Diversas classificações estão disponíveis na literatura, porém, o score mais clássico para classificação dos estudos primários foi sistematizado pelo Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford (*Centre for Evidence-based Medicine* – CEBM) em 1998 e sua última atualização foi realizada em 2009.

FIGURA 2 - Níveis de evidência e graus de recomendação

Nível	Terapia/Prevenção Etiologia/Dano	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/Estudos de prevalência	Econômico/Decisão de análise
1a	Estudos de RS (homogeneidade)* /ou estudos ensaios clínicos randomizados (ECR)	Estudos de RS* (homogeneidade)* de estudos de coorte com controle desde o início dos casos; NDC† com validade em diferentes populações	Estudos de RS (homogeneidade)* de nível 1 em estudos diagnósticos; NDC† de estudos 1b de diferentes centros clínicos	Estudos de RS (homogeneidade)* ou estudos de coorte prospectivos	Estudos de RS (homogeneidade)* ou nível 1 de estudos com enfoque econômico
1b	Estudos individuais randomizados e controlados com estreito intervalo de confiança	Estudos individuais de coorte com > 80% de seguimento; NDC† validado em grupo populacional	Validação‡ de estudos de coorte com bom§ padrão de referência; NDC† testado em um único centro	Estudos de coorte prospectivos com bom seguimento	Análise baseada em custos clínicos ou alternativas de custos; RS* de evidências; incluindo análises de sensibilidade de várias alternativas
1c	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento ¶	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento §	Absoluta sensibilidade; absoluta especificidade**	Todos ou nenhum da série de casos	Estimativa de análise com absoluta estimativa de melhora ou piora††
2a	RS (homogeneidade)* de estudos de coorte	RS (homogeneidade)* /ou outros estudos de coorte retrospectivo ou grupo controle dos grupos de estudos clínicos randomizados	RS (homogeneidade)* estudos diagnósticos de nível 2 ou com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade)* de 2b e estudos com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade)* de estudos com enfoque econômico com nível de evidência 2 ou com melhores níveis de evidência

2b	Estudos de coorte individual (incluindo estudos randomizados de baixa qualidade, isto é < 80% de seguimento)	Estudos de coorte retrospectivos ou de seguimento de grupo-controlado de pacientes tratados por estudos clínicos randomizados; derivados de NDC† que utilizam análise de regressão ††	Estudos de coorte exploratórios‡ com bom§ padrão de referência (ouro); derivados de NDC† com análise de regressão dos dados‡‡	Estudos de coorte retrospectivos, ou com pobre seguimento	Análise baseada em custos ou alternativas limitadas de revisão de evidências de estudos simples incluindo análise de sensibilidade de várias alternativas
2c	Estudos de desfechos; estudos ecológicos	Estudos de desfechos		Estudos ecológicos	Estudos de desfecho ou de auditoria
3c	RS (homogeneidade)* de estudos de casos e controles		RS (homogeneidade)* de 3b e estudos melhores	RS (homogeneidade)* de 3b e estudos melhores	RS (homogeneidade)* de 3b e estudos melhores

Nível	Terapia/Prevenção Etiologia/Dano	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/Estudos de prevalência	Econômico/Decisão de análise
3b	Estudos individuais de casos e controles		Estudos não consecutivos ou sem aplicar padrão-ouro de referência	Estudo de coorte não consecutivo, ou população muito limitada	Análise baseada em alternativas limitadas de custo, dados de estimativas muito pobres, mas incorporando análise de sensibilidade
4	Série de casos (ou estudos de coorte com pobre qualidade ou estudos de casos e controles) §§	Série de casos (com pobre qualidade de prognóstico), estudos de coorte***	Estudos de casos e controles que não dependem de padrão-ouro	Série de casos ou estudos que substituem o padrão-ouro	Análise de decisão sem análise de sensibilidade
5	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas

- (*) Revisão sistemática (RS), com homogeneidade, significa estar livre de variação heterogênea.
- (†) Normas de decisão clínica (NDC) representadas graficamente por algoritmos ou sistema de escores, o qual fornece estimativa de diagnóstico ou prognóstico.
- (‡) Validando estudos de testes diagnósticos específicos, baseados anteriormente em evidência, estudo de coletas de informação e análise de dados (utiliza análise de regressão) para encontrar fatores que possam ser considerados significantes.
- (§) Bom padrão é como se chama o “padrão-ouro”, são testes independentes e aplicados às cegas objetivamente em todos os pacientes.
- (||) Bom seguimento (> 80%) em estudos com diagnóstico diferencial, com adequado tempo de acompanhamento: em quadro agudo (1-6 meses) e em quadro crônico (1-5 anos).
- (¶) Quando todos os pacientes morriam antes de fazer o tratamento, mas agora alguns sobrevivem com o início da terapêutica, ou quando alguns pacientes morrem antes de o tratamento tornar-se disponível, entretanto nenhum morre na vigência do tratamento.
- (**) Há absoluta especificidade (resultado negativo) quando exclui o diagnóstico. Há absoluta sensibilidade (teste positivo) quando o teste define o diagnóstico.
- (††) Estimativa de tratamentos de maior valor são claramente os que possuem baixo custo. Estimativa de tratamento de menor valor pode ser uma opção boa, mas mais cara, e também pode ser uma opção ruim com igual custo ou ainda mais cara.
- (‡‡) Estudos de validação testam a qualidade de um teste diagnóstico específico, com base em evidências prévias. Um estudo exploratório coleta informações e utiliza a análise de regressão para identificar fatores que sejam significativos.
- (§§) Estudos de coorte (com pobre qualidade) – falharam em definir a comparação entre os grupos e/ou falharam em mensurar exposição e desfecho (preferencialmente deveriam ser cegos); falharam em identificar grupo-controle e fatores de confusão; o seguimento não foi suficientemente longo para avaliar o desfecho; o seguimento dos pacientes não foi completo.
Por estudo caso-controle de baixa qualidade, entendemos aquele que falhou em definir claramente os grupos de comparação e/ou falhou em medir exposições e resultados nos mesmos (preferencialmente cegos), proposta objetiva nos casos e controles e/ou falhou em identificar ou controlar erros conhecidos.
- (***) Estudos de coorte, com enfoque de prognóstico, são considerados de pobre qualidade quando ocorre viés na seleção da amostra; mensuração do desfecho ocorre somente quando < 80% dos pacientes concluem o estudo; quando os desfechos são determinados, mas não blindados e não há objetividade nem correção dos fatores de confusão.

Fonte: CEBM, 2013.

Os diferentes níveis de evidências são classificados nos graus de recomendações (força ou ênfase da recomendação), conforme Figura 3, abaixo.

FIGURA 3 - Graus de recomendação que embasam os níveis de evidências

A	Consiste em estudos de nível 1 (1a, 1b, 1c).
B	Consiste em estudos do nível 2 (2a, 2b, 2c) e 3 (3a, 3b) ou generalização* de estudos de nível 1.
C	Consiste em estudos de nível 4 ou generalização* de estudos de nível 2 ou 3.
D	Consiste em estudos de nível 5 ou qualquer estudo inconclusivo de qualquer nível.

(*) generalização são estudos nos quais os dados são usados em uma situação que tem diferenças clínicas potencialmente importantes do que a situação de estudo original.

Fonte: CebM, 2013 e Regina El Dib 2014.

FIGURA 4 - Grau de recomendação e sugestão para a prática clínica

<i>Grau</i>	<i>Grau de recomendação</i>	<i>Sugestão para a prática</i>
A	A USPSTF recomenda esse serviço. Há uma grande certeza de que o benefício é substancial.	Ofereça ou providencie esse serviço.
B	A USPSTF recomenda o serviço. Há uma grande certeza de que o benefício é moderado ou há moderada certeza de que o benefício é moderado ou substancial.	Ofereça ou providencie esse serviço.
C	A USPSTF recomenda contra o uso rotineiro do serviço. Há considerações de que o suporte deva ser providenciado para o paciente de modo individual. Há uma grande ou moderada certeza de que o benefício é pequeno.	Ofereça ou providencie esse serviço somente se outras considerações suportarem o apoio ou a prestação do serviço em um paciente individual.
D	A USPSTF recomenda contra o serviço. Há moderada ou grande certeza de que com o serviço não há benefício ou que os malefícios superem os benefícios.	Desencoraje o uso do serviço.
E	A USPSTF conclui que a evidência atual é insuficiente para o balanço entre os benefícios e prejuízos do serviço. A evidência é escassa, de má qualidade ou conflitante. O equilíbrio entre benefícios e prejuízos não pode ser determinado.	Se esse serviço é oferecido, os pacientes devem entender a incerteza sobre o equilíbrio entre benefícios e prejuízos.

*USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*)

Fonte: Regina El Dib 2014.

MAPA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA OZONIOTERAPIA MÉDICA

Este mapa de evidências foi o primeiro realizado pela BIREME/OPAS/OMS e SOBOM/WFOT servindo como guia para a realização de futuros mapas de evidências.

Os resultados da visão geral das evidências existentes e lacunas dos efeitos da Ozonioterapia para várias condições clínicas são apresentados no gráfico de bolhas coloridas com um resumo do texto abaixo. O gráfico de bolhas coloridas resume os resultados de 14 revisões sistemáticas [data da pesquisa: 9 de agosto de 2018].

A Figura 5 fornece uma ampla visão visual da base de evidências da Ozonioterapia Médica. O gráfico de bolhas descreve o volume estimado de pesquisa com base no número de revisões sistemáticas incluído na maior revisão, resumindo as rotas de administração da Ozonioterapia e os resultados em relação à inflamação, dor, cicatrização de feridas, qualidade de vida e eventos adversos.

Todos os estudos incluídos foram revisões sistemáticas, sendo a maioria ensaios clínicos randomizados (8), além de estudos clínicos observacionais (4) e ensaios clínicos não randomizados (2).

Na Tabela 2 são demonstrando o número total de pacientes, número de pacientes que utilizaram Ozonioterapia, qual foi a população estudada, a metodologia e os resultados das revisões sistemáticas envolvendo Ozonioterapia com base em evidências Medicina.

Para avaliar o nível de evidência foi aplicando a ferramenta AMSTAR (Tabela 1). As revisões sistemáticas foram classificadas em: 1- ponto verde - alto nível de confiança, 2- ponto amarelo - nível de confiança moderado e 3- ponto vermelho - baixo nível de confiança.

Verificou-se que em 14 revisões sistemáticas analisadas, 9 revisões apresentaram alto nível de confiança, 3 revisões nível moderado e 2 revisões nível baixo.

Os tamanhos de pontos no gráfico de bolhas, são de acordo com o número de estudos científicos, os pontos receberam tamanhos diferentes, distribuídos em cada correspondente. Os pontos maiores foram relacionados a

3 ou mais estudos, os pontos médios foram relacionados a 2 estudos e os pontos pequenos tiveram apenas 1 estudo.

TABELA 1. Nível de Evidência AMSTAR

Autor	Título	Tópico de Estudo	País	Nível Confiança AMSTAR	Database
Cochrane (2013)	Ozonioterapia no tratamento da úlcera crônica de membros inferiores: revisão sistemática de literatura.	Feridas	Brasil	Alto	LILACS
Liu et al., (2015)	Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes.	Feridas	China	Alto	MEDLINE
Fitzpatrick et al., (2018)	Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review.	Feridas	Australia	Alto	MEDLINE
Costa et al., (2018)	Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review.	Joelho	Portugal	Alto	MEDLINE
Raeissadat et al., (2018)	An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O2-O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis.	Joelho	Irã	Alto	MEDLINE
Arias-Vázquez et al., (2019)	Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis.	Joelho	México	Alto	MEDLINE
Noori-Zadeh et al., (2019)	Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis.	Joelho	UK	Alto	MEDLINE
Carmona (2006)	Ozone therapy in rheumatic diseases: a systematic review.	Hérnia de Disco/Dor Lombar	Espanha	Baixo	MEDLINE
Steppan et al., (2010)	A Metaanalysis of the Effectiveness and Safety of Ozone Treatments for Herniated Lumbar Discs.	Hérnia de Disco/Dor Lombar	EUA	Moderado	MEDLINE
Magalhães et al., (2012)	Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Hérnia de Disco/Dor Lombar	Brasil	Moderado	MEDLINE
Cochrane (2013)	Ozonioterapia no tratamento da dor lombar: revisão sistemática de literatura.	Hérnia de Disco/Dor Lombar	Brasil	Alto	LILACS
Costa et al., (2018)	Ozone therapy for low back pain. A systematic review.	Hérnia de Disco/Dor Lombar	Portugal	Moderado	MEDLINE
Sampaio et al., (2018)	Ozonotherapy in the treatment of Low Back Pain associated to Lumbar Disk Herniation – A systematic review.	Hérnia de Disco/Dor Lombar	Brasil	Baixo	LILACS
De Andrade et al., (2019)	Efetividade da ozonioterapia comparada a outras terapias para dor lombar: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados.	Hérnia de Disco/Dor Lombar	Brasil	Alto	MEDLINE

TABELA 2. Número de pacientes, população estudada, metodologia, resultados e conclusões das revisões sistemáticas envolvendo Ozonioterapia na Medicina Baseada em Evidências

Revista	Autor	País	Título do Trabalho	Nº de amostra	População estudada	Metodologia	Resultados e Conclusões	Link de Acesso
<u>Reumatol Clin</u>	Carmona (2006)	Espanha	Ozone therapy in rheumatic diseases: a systematic review	3030 pacientes.	Pacientes com doenças músculo-esqueléticas e/ou síndrome de Raynaud.	<p>Banco de dados utilizados na busca: PubMed, Embase e biblioteca Cochrane utilizando termos de pesquisa altamente sensíveis para identificar todos os estudos sobre ozonioterapia.</p> <p>Todos os estudos que demonstraram a eficácia ou efetividade da terapia de ozônio em qualquer doença músculo-esquelética foram selecionados.</p>	<p>Foram incluídos 6 estudos relevantes, 5 em hérnia de disco lombar e 1 na síndrome de Raynaud.</p> <p>Houve grande variabilidade na dose de ozônio injetado, bem como nos controles utilizados para comparação. Todas as medidas de resultado foram subjetivas e não houve avaliação cega dos resultados.</p> <p>O estudo da síndrome de Raynaud incluiu apenas 4 pacientes. Os efeitos adversos não foram avaliados em detalhes.</p> <p>Portanto, a utilização da Ozonioterapia em doenças músculo-esqueléticas baseia-se de pobres qualidade estudos. Atualmente, os dados que suportam um adequado risco/benefício para a Ozonioterapia em doenças reumáticas é inexistente.</p>	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mid-21794314
J Vasc Interv Radiol	Steppan et al., (2010)	EUA	A Metaanalysis of the Effectiveness and Safety of Ozone Treatments for Herniated Lumbar Discs.	15.718 pacientes.	Pacientes entre 13 a 94 anos, com hérnia de disco.	<p>Foi utilizado o método de meta-análises de efeitos aleatórios para estimar os resultados do tratamento com Ozonioterapia em discos com hérnia.</p> <p>A busca bibliográfica foi nos bancos de dados: PUBME e no site International Journal of Ozone Therapy.</p> <p>Meta-análises separadas foram realizadas para escala visual analógica (EVA), Índice de Incapacidade de</p>	<p>Foram incluídos 12 estudos nas meta-análises.</p> <p>Meta-análises foram realizadas nos resultados do tratamento com Ozonioterapia em quase 8.000 pacientes de múltiplos centros.</p> <p>O tratamento com Ozonioterapia em discos com hérnia é um procedimento eficaz e extremamente seguro. A melhora estimada na dor e na função é impressionante, tendo em</p>	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mid-20188591

						Oswestry (ODI) e escala de resultados MacNab modificada, bem como para taxa de complicações.	vista os amplos critérios de inclusão. Os resultados da dor e da função são semelhantes aos resultados dos discos lombares tratados com discectomia cirúrgica, mas a taxa de complicações é muito menor (<0,1%) e o tempo de recuperação é significativamente menor.	
Pain Physician	Magalhães et al., (2012)	Brasil	Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Estudos randomizados: 876 pacientes Estudos Observacionais: 6699 pacientes	Pacientes com idade superior há 18 anos, tendo lombalgia devido a hérnia de disco lombar ou doença degenerativa do disco.	Foram consultados os bancos de dados eletrônicos de 1966 a setembro de 2011. A qualidade dos artigos individuais foi avaliada com base nos critérios de revisão Cochrane modificados para estudos randomizados e critérios da Agência de Pesquisa e Qualidade em Saúde.	Oito estudos observacionais foram incluídos e quatro ensaios randomizados na meta-análise. O nível de evidência indicado para alívio da dor a longo prazo foi II-3 para terapia de ozônio aplicada intradiscalmente e II-1 para terapia de ozônio aplicada paravertebralmente. A classificação da recomendação foi 1C para terapia com ozônio intradiscal e 1B para terapia com ozônio paravertebral. A terapia com ozônio parece produzir resultados positivos e baixas taxas de morbidade quando aplicada por via percutânea no tratamento da dor lombar crônica.	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/midi-22430658
Centro Cochrane do Brasil.	Cochrane (2013)	Brasil	Ozonioterapia no tratamento da dor lombar: revisão sistemática de literatura	1263 pacientes.	Pessoas com mais de 18 anos de idade com diagnóstico de lombalgia inespecífica ou lombociatalgia.	Foi realizada uma revisão sistemática, segundo a metodologia da Colaboração Cochrane. Incluindo apenas ensaios clínicos randomizados que testaram a Ozonioterapia isolada ou associada comparada a placebo ou outra opção de tratamento ativo.	Foram incluídos 8 ensaios clínicos randomizados. Há uma grande heterogeneidade entre os estudos, o que dificultou a realização de metanálise. Existe evidência de superioridade em longo prazo da Ozonioterapia se comparada à injeção de esteroides, radiofrequência e cirurgia aberta. São necessários mais estudos com metodologia adequada e comparação da Ozonioterapia a procedimentos placebos, assim como estudos comparando as diversas doses e meios de aplicação de ozônio.	https://pesquisa.bvsalud.org/ripsa/resource/pt/biblio-1024059

Centro Cochrane do Brasil.	Cochrane (2013)	Brasil	Ozonioterapia no tratamento da úlcera crônica de membros inferiores: revisão sistemática de literatura	190 pacientes.	Pessoas com mais de 18 anos de idade com diagnóstico de úlcera crônica de membros inferiores (MMII).	Revisão sistemática, segundo a metodologia da Colaboração Cochrane. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados que testaram a Ozonioterapia isolada ou associada comparada a placebo ou outra opção de tratamento ativo.	Foram incluídos 3 estudos, um de Ozonioterapia em úlcera isquêmica e dois para úlceras diabéticas. Os estudos eram heterogêneos, impossibilitando a realização de meta-análises. Existem evidências de baixa qualidade metodológica que o tratamento com ozônio pode ser efetivo e seguro no tratamento de úlceras crônicas de MMII relacionadas à diabetes e a insuficiência arterial periférica. Contudo, não foram localizadas evidências sobre a efetividade da Ozonioterapia no tratamento de úlceras venosas.	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/source/pt/biblio-1024062
Cochrane Database Syst Rev	Liu et al., (2015)	China	Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes	212 pacientes	Pacientes de qualquer idade, com diabetes mellitus (DM) e úlceras do pé.	Busca em bancos de dados: Registro Especializado do Grupo Cochrane Wounds , Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL) (Biblioteca Cochrane), Ovid MEDLINE , Ovid MEDLINE (Em processo e outras citações não indexadas), Ovid EMBASE, EBSCO CINAHL, Science Citation Index , Chinese Biomedical Literature Database e The Chinese Clinical Registry. Não houve restrições com base no idioma, data ou configuração do estudo. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que compararam Ozonioterapia com placebo ou quaisquer outras intervenções para úlceras do pé em pessoas com DM.	Foram incluídos 3 estudos na revisão. O global risco de polarização foi elevado para dois ensaios. Não foram observados efeitos colaterais em nenhum dos grupos. Os resultados da meta-análise não mostraram evidências de diferença entre os grupos para os resultados da redução da área da úlcera, número de úlceras curado, eventos adversos ou taxa de amputação. Portanto, das evidências disponíveis foram três pequenos ensaios clínicos randomizados com metodologia pouco clara, por isso não podemos tirar conclusões fundamentadas sobre	https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008474.pub2

						A qualidade metodológica dos estudos incluídos e o nível de evidência dos resultados foram avaliados usando a ferramenta de risco de viés da Cochrane e a abordagem GRADE (Avaliação da classificação, desenvolvimento e avaliação), respectivamente.	a eficácia da terapia de ozônio para úlceras nos pés em pessoas com DM.	
Acta Reumatol Port	Costa et al., (2018)	Portugal	Ozone therapy for low back pain. A systematic review.	2422 pacientes	Pacientes com hérnia de disco lombar entre 18 a 65 anos.	A busca foi realizada no Pubmed e Scopus, seguida de um processo de seleção em três etapas. Os dados foram processados por 2 revisores independentes e as informações foram coletadas com base em variáveis predefinidas. Apenas artigos realizados em humano; escrito original e em inglês; em tratamento com ozônio foram incluídos.	Sete estudos foram incluídos na revisão final. Foram comparados ozônio versus placebo, ozônio, ozônio e reeducação postural global versus reeducação postural global somente, ozônio e esteroide versus esteroide, ozônio versus esteroide e, ozônio versus microdissectomia. Todos estudos mostraram resultados semelhantes ou melhores no grupo experimental, exceto no estudo comparando o ozônio com micro-dissectomia. Efeitos colaterais foram relatados em três estudos. Os estudos incluídos relataram uma melhora na dor e nos escores funcionais. Complicações pequenas, mas potencialmente graves são subnotificadas.	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/research/pt/mid-30414366
J Pain Res	Raeissadat et al., (2018)	Irã	An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O2-O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic	428 pacientes	Pacientes com média de idade de 64 anos, diagnosticados com osteoartrite do joelho	Uma revisão sistemática de três grandes bancos de dados foi realizada para identificar todos os ensaios clínicos randomizados em inglês que avaliaram a eficácia da injeção intra-articular de ozônio versus uma injeção de controle para pacientes com OA de joelho.	Foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados. A eficácia da injeção intra-articular de ozônio foi significativamente superior ao placebo e ligeiramente menor que outras injeções de controle com diferença não significativa. O ozônio pode ser recomendado como um tratamento não cirúrgico eficiente, durável por pelo menos 3 a 6 meses, no tratamento leve ou moderado da osteoartrite do joelho.	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/research/pt/mid-30498370

			review and meta-analysis.					
Rev. Pesqui. Fisioter	Sampaio et al., (2018)	Brasil	Ozonotherapy in the treatment of Low Back Pain associated to Lumbar Disk Herniation – A systematic review.	389 pacientes.	Pacientes com dor lombar causada por hérnia de disco.	Foi utilizado PRISMA e PICOS para analisar o desenho dos estudos. A seleção dos manuscritos foi realizada através de busca nas bases de dados PUBMED, Periódicos CAPES e Scielo.	Foram selecionados 4 ensaios clínicos para o estudo. Todos os autores confirmaram a eficiência da Ozonioterapia como método terapêutico na reversão da sintomatologia algica de pacientes com hérnia de disco lombar. Portanto, a Ozonioterapia associada ao tratamento fisioterapêutico pode contribuir no alívio da dor associada a dor lombar influenciando.	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-968838
Int_Wound	Fitzpatrick et al., (2018)	Austrália	Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review.	453 pacientes.	Pacientes de qualquer idade com feridas crônicas.	Foram usados bancos de dados: google Scholar, PubMed, Cochrane Library e listas de referência. Foram incluídos estudos da língua inglesa, ensaios clínicos randomizados e ensaios que relataram o uso de Ozonioterapia no tratamento tópico de feridas crônicas. Os estudos foram avaliados quanto ao nível de viés e qualidade dos dados.	Foram selecionados nove estudos e foram submetidos à meta-análise. Houve uma melhora significativa na ferida com Ozonioterapia. Os resultados favorecem consistentemente a aplicação do ozônio como tratamento para feridas crônicas. Comparado ao tratamento padrão, a Ozonioterapia como tratamento avançado para o tratamento de feridas pode melhorar a proporção de feridas crônicas curadas em um período menor de tempo, sendo necessário maior investigação científica.	https://online.library.wiley.com/doi/abs/10.1111/iwj.12907

Acta Med Port	Costa et al., (2018)	Portugal	Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review	Não declarado	Pacientes idosos com osteoartrite de joelho leve a moderada.	<p>Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus e Web of Science.</p> <p>Utilizaram-se os descritores em língua inglesa: 'ozone therapy', 'knee osteoarthritis'.</p>	<p>Foram incluídos 6 estudos aleatorizados e controlados.</p> <p>Foram poucos os estudos que relataram os efeitos adversos, e quando aconteceu, estes eram ligeiros e associados ao procedimento.</p> <p>A ozonoterapia se mostrou eficácia a curto prazo, em relação ao placebo e quando combinada com ácido hialurônico (AH), sem ser promissora em relação aos restantes tratamentos vigentes. É importante que novos estudos aleatorizados e controlados avaliem os benefícios/riscos da ozonoterapia tanto a curto como a médio/longo prazo.</p>	https://pesquisa.bvsalud.org/portugal/pt/m/doi/10.30387426
PM&R	Arias-Vázquez et al., (2019)	México	Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis.	718 pacientes.	Pacientes com diagnóstico clínico e radiográfico de AO e com idade superior a 18 anos.	<p>Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia de infiltrações intra-articulares ou periarticulares com ozônio no tratamento da osteoartrite do joelho em humanos.</p> <p>A meta-análise foi realizada de acordo com a declaração de itens de relatório preferenciais para RS e meta-análises.</p>	<p>Foram selecionados 8 estudos.</p> <p>O tratamento com ozônio teve um efeito terapêutico quando comparado ao placebo ou outros tratamentos não invasivos.</p> <p>Não foram encontrados efeitos significativos a favor do tratamento com ozônio, quando comparados ao uso de ácido hialurônico ou plasma rico em plaquetas. No entanto, o uso do ozônio teve um benefício significativo a curto prazo, reduzindo a dor no joelho. Os benefícios do alívio da dor duraram entre 3 e 6 meses.</p> <p>As infiltrações intra-articulares de ozônio podem ser usadas como um tratamento eficaz opcional para o tratamento da dor relacionada a osteoartrite de joelho. Há benefícios de efeito a curto prazo que atingem o pico em cerca de 1 mês de tratamento, com um declínio gradual da eficácia após 3 a 6 meses de tratamento. São necessários mais estudos para melhorar nossa compreensão da eficácia desse</p>	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30689297/#:~:text=001%20related%20to%20knee%20osteoarthritis

							tratamento intervencionista. NÍVEL DE EVIDÊNCIA: I.	
Rev Bras Anesthesiol	De Andrade et al., (2019)	Brasil	Efetividade da Ozonioterapia comparada a outras terapias para dor lombar: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados.	958 pacientes	Pacientes com idade superior a 18 anos diagnosticados com dor lombar.	Foi utilizado ensaios clínicos randomizados para comparar a eficácia do ozônio e outras terapias para alívio da dor lombar. Os bancos de dados utilizados foram: Medline, Scopus, Lilacs e Embase, estudos do início da plataforma até 2018.	Foram selecionados seis ensaios clínicos para a revisão sistemática e 3 para meta-análise. Todos mostram que a terapia com ozônio é mais eficaz no alívio da dor lombar; no entanto, eles foram classificados principalmente como tendo um risco alto ou incerto de viés. A meta-análise sobre a eficácia do alívio da dor não mostrou diferença significativa entre os grupos no período de três meses e mostrou maior eficácia da terapia de ozônio aos seis meses em comparação com outras terapias (esteróide e placebo). Portanto, a terapia com ozônio usada por seis meses para alívio da dor lombar é mais eficaz do que outras terapias; no entanto, esse resultado não é definitivo, pois foram utilizados dados de estudos com risco moderado a alto de viés.	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/midi-31521383

Complement Ther Med	Noori-Zadeh et al., (2019)	Reino Unido	Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis.	419 pacientes.	Pacientes com osteoartrose (OA) de joelho com idade entre 30 a 85 anos.	Os bancos de dados consultados foram: Pubmed Central, Pubmed, Medline, Google scholar, Scopus e Embase sem restrição de data de início até julho de 2018.	<p>Foram incluídos 10 estudos para a meta-análise.</p> <p>A análise dos índices Q e I² mostrou uma alta heterogeneidade nos estudos selecionados.</p> <p>Contudo, há evidências de que a terapia de ozônio intra-articular é uma maneira eficaz de tratamento da dor crônica em osteoartrite de joelho.</p>	https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mid-30670248
---------------------	----------------------------	-------------	---	----------------	---	---	--	---

ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE OZONIOTERAPIA MÉDICA

São apresentados nas Tabelas 2, 3 e 4 os artigos científicos sobre a Ozonioterapia Médica nas áreas de Osteoartrite de Joelho, Hérnia de Disco Lombar e Cicatrização de Feridas

TABELA 2– Osteoartrite de Joelho	Estudo	Nível de Evidência	Objetivo	Metodologia	Parâmetros Utilizados	Resultados	Revista	Qualis Capes/ Fator de Impacto
	Jesus, C. C. L.; et al., (2017)	1B	Estudo clínico controlado com placebo randomizado, duplo cego, com 98 pacientes que possuíam osteoartrite sintomática do joelho. Grupos: Grupo 20 µg/ ml intra-articular de ozônio ou placebo por 8 semanas.	20 µg /ml- 10 ml ou 20 µg/ml	Dor: (Escala Analógica Visual), Lequesne Index, Timed Up and Go Test (TUG Test), SF-36, WOMAC e Geriatric Pain Measure (GPM).	O estudo confirma a eficácia do ozônio quanto ao alívio da dor, melhora funcional e qualidade de vida em pacientes com osteoartrite do joelho.	PLOS ONE	Qualis: A2 Fator de Impacto: 2,766
	Feng; Beiping, (2017)	2B	76 pacientes distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Grupo 1: Ozônio □ injeção na cavidade articular do joelho, celecoxib e cloridrato de glucosamina oral por 6 semanas Grupo 2: Controle □ celecoxib e o cloridrato de glucosamina por via oral por 6 semanas.	20 µg/mL	Capacidade Funcional (padrão de joelho de Lysholm); Intensidade da dor (escala de VAS)	A injeção intra-articular de ozônio mais celecoxib oral e glucosamina podem diminuir significativamente a intensidade da dor em pacientes com osteoartrite leve a moderada e melhorar seu estado funcional antes do celecoxib oral e somente a glucosamina.	Journal of Clinical and Diagnostic Research	Qualis: B3 Fator de Impacto: 0,35
	Dyumus, T. M.; ET AL., (2016)	2B	102 pacientes, divididos em 3 grupos: Grupo PRP: recebeu injeção intra-articular de PRP x 2 doses Grupo HA: recebeu uma dose única de HA Grupo ozônio: recebeu ozônio x quatro doses. Tempo de tratamento de 12 meses.	30 µg/ml, 15mL	Dor (Escala WOMAC ² e escala de VAS)	No tratamento de osteoartrose leve-moderado de joelho, PRP apresentou melhores resultados que HA e injeções de ozônio, já que a aplicação foi suficiente para propiciar pelo menos 12 meses de atividades de vida diária sem dor.	Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy	Qualis: A2 Fator de Impacto: 3,210

Hashemi, M.; Et Al., (2015)	2B	<p>Ensaio Clínico Randomizado com 80 pacientes.</p> <p>Grupo 1: Dextrose</p> <p>Grupo 2: Ozonioterapia.</p> <p>As injeções foram repetidas três vezes com intervalos de 10 dias. A dor foi avaliada antes do tratamento e 3 meses após as injeções.</p>	15µg/mL no grupo Ozonioterapia e dextrose hipertônica a 12,5% no grupo dextrose.	Dor (escala McMaster e escala analógica visual)	<p>A injeção intra-articular de dextrose ou ozônio poderia diminuir significativamente a dor em pacientes com osteoartrose melhorando o seu estado funcional.</p> <p>Porém não houve diferença significativa entre os grupos nos resultados.</p>	Anesthesiology and Pain Medicine	<p>Qualis: B2</p> <p>Fator de Impacto: 0,49</p>
SHEN, et al., (2017)	1A	<p>Metanálise. 1493 pacientes incluídos na randomização.</p> <p>Grupos: PRP e, grupo controle incluindo HA, placebo, ozônio e corticosteroides</p>	<p>15 mL da mistura gasosa (O2-O3)</p> <p>Concentração não descrita</p>	<p>Dor</p> <p>Escores Funcionais WOMAC</p>	<p>As injeções de PRP intra-articulares são mais eficazes no tratamento da osteoartrose do joelho em termos de dor alívio e melhoria da função auto-relatada nos 3, 6 e 12 meses de acompanhamento, em comparação com outras injeções, incluindo placebo salino, HA, ozônio e corticosteroides.</p>	Journal of Orthopaedic Surgery	<p>Qualis: B2</p> <p>Fator de Impacto: 0,957</p>
VAILLANT, et al., (2013)	5	<p>Estudo em modelo animal (ratos) divididos em 4 grupos:</p> <p>Grupo 1 (n1/45): Controle, só recebeu o estresse da agulha no espaço articular 3 vezes/semana;</p> <p>Grupo 2 (n1/45) ratos receberam peptidoglicano-polissacarídeo (PG / PS);</p> <p>Grupo 3 (n1/45) como grupo 2 mas após 10 dias de PG/ PS ratos receberam 0,2 ml intra-articular de mistura de ozônio/oxigênio</p> <p>Grupo 4 (n1/45) como Grupo 3, mas o tratamento com ozônio foi substituído pelo oxigênio.</p>	<p>A dose do ozônio foi calculada pelo peso do rato.</p> <p>A concentração de ozônio foi 20 mg / mL e a dose total administrada foi de 80 mg / kg.</p>	<p>Citocinas, óxido nítrico e níveis de estresse oxidativo em homogeneizados de baço e processos inflamatórios.</p>	<p>Os efeitos do ozônio diminuem a inflamação das articulações, redução das citocinas pró-inflamatórias, TNF-α e as transcrições de IL-1β e o restabelecimento do equilíbrio redox celular. O grupo PG/OS + oxigênio não demonstrou esses efeitos.</p>	European Journal of Pharmacology	<p>Qualis: B1</p> <p>Fator de Impacto: 3,170</p>

			Tempo de tratamento de 24 dias.					
AL-JAZIRI e MAHMOOD (2008)	2B	Estudo prospectivo com 220 pacientes, tratados durante 3 anos com injeção de ozônio duas vezes por semana durante pelo menos 12 sessões.	20µg / mL	Dor (Escala visual de dor de 6 faces)	O estudo valida o efeito analgésico da injeção de oxigênio do ozônio na osteoartrite das articulações e coluna vertebral.	Saudi Medical Journal	Qualis: B3 Fator de Impacto: 0,588	
MISHRA, (2011)	2B	Estudo clínico randomizado com 46 pacientes. 3 grupos: Grupo ozônio intra-articular, Grupo metilprednisolona e, Grupo ozônio quando houve falha da metilprednisolona. Tempo de tratamento de 3 meses.	30 µg /mL10mL	Escala de WOMAC Critério MacNab	O grupo que recebeu o ozônio teve um melhor resultado no alívio da dor, da rigidez e da incapacidade física em relação ao grupo que recebeu a metilprednisolona.	International Journal of Pharmaceutical and Medicinal Research	Qualis: não possui Fator de Impacto: 1,56	
ANZOLIN E BERTOL (2018)	3A	Avaliar o uso de ozônio na osteoartrose	Revisão sistemática utilizando 9 artigos que utilizaram ozônio na osteoartrose, sendo 8 estudos clínicos e 1 deles em ratos.	A revisão sistemática recuperou 9 artigos após preencher ritérios de inclusão e exclusão.	As concentrações de ozônio utilizadas neste tratamento variaram de 20µg/mL a 15 g/mL, por meio das vias intra-articular e insuflação retal. A frequência do uso, nestes estudos, em média, foi de 1 a 3 vezes por semana e, o tempo de tratamento na maior parte dos estudos foi de 3 a 4 meses. Dos 9 artigos utilizados, 7 demonstram claramente os benefícios do ozônio Em suma, o ozônio fornece benefícios relevantes para efeito analgésico, alívio da dor, rigidez e incapacidade física, para reduzir a inflamação articular e melhorar a qualidade de vida em pacientes com osteoartrose	Revista Dor	Qualis: B5 Fator de Impacto: 0,2302	

RAEISSADAT, et al, (2018)	1A	Realizar uma revisão sistemática sobre a aplicação de oxigênio-ozônio em osteoartrite de joelho nos bancos de dados que fossem ensaios clínicos randomizados em língua inglesa que avaliaram a eficácia da injeção intra-articular de ozônio versus uma injeção controle para portadores de OA de joelho, utilizando as duas ferramentas de medição: dor VAS e Western Ontario e McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC).	Dois autores independentes realizam a busca nos bancos de dados: PUBMED, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Acadêmico e Clinical Trials Gov, selecionou apenas estudos em inglês até 2018. Analizou-se os estudos que possuíam os critérios de inclusão e se aplicou um questionário para extração de dados do estudo, após utilizou-se a escala PEDro para análise e o software RevMan 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK).	Escala da dor VAS e Western Ontario e McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC).	O estudo conclui que a eficácia da aplicação de ozônio intra-articular foi superior ao placebo e sugere que pode ser recomendado para o tratamento não cirúrgico com duração de 3-6 meses em casos de osteoartrite de joelho leve ou moderada, em especial em mulheres de meia-idade.	Journal of Pain Research	Qualis: B1 Fator de Impacto: 2,581
ZADEH, et al., (2019)	2A	Avaliar a eficácia da terapia de ozônio intra-articular para alívio da dor em pacientes com osteoartrose, utilizando uma revisão sistemática e meta-análise e diferença de média padronizada (SMD) como o tamanho do efeito.	Revisão sistemática onde foi utilizado os bancos de dados biomédicos especializados das bases de dados Pubmed Central, Pubmed, Medline, Google scholar, Scopus e Embase sem restrição de data de início até julho de 2018.	A revisão sistemática recuperou 10 estudos para metanálise após preencher os critérios de inclusão e exclusão.	A análise dos índices Q e I de 2 % mostraram uma alta heterogeneidade nos estudos, assim, o modelo de efeitos aleatórios foi escolhido para o cálculo de SMD. Foi concluído, que há fortes evidências de que a terapia com ozônio intra-articular é um meio eficaz para o manejo da dor crônica na osteoartrite de joelho.	Jornal Complementary Therapies in Medicine	Qualis: não classificado Fator de Impacto: 1,979

TABELA 3 – Hérnia de Disco Lombar

Estudo	Nível de Evidência	Objetivo	Metodologia	Resultados	Revista	Qualis Capes/ Fator de Impacto
Gautam, et al., (2011)	2B	Comparar a eficácia da terapia oxigênio-ozônio e o uso combinado de terapia de oxigênio-ozônio com termocoagulação percutânea por radiofrequência intradiscal (PIRFT) para o tratamento da hérnia discal lombar contida.	Estudo realizado de forma randomizada, duplo-cego. Onde foram recrutados 91 pacientes e divididos aleatoriamente em dois grupos. O grupo de ozônio recebeu terapia intradiscal de oxigênio-ozônio (4 a 7 µg/mL de mistura de oxigênio-ozônio) e o grupo de ozônio+PIRFT recebeu uma combinação de terapia de oxigênio-ozônio com PIRFT (lesão por radiofrequência a 80 ° C por 360s).	Ozônio+PIRFT, foi mais eficaz que o grupo oxigênio-ozônio na redução dos escores de dor, no consumo de analgésicos, na melhora do resultado funcional e na satisfação de pacientes com hérnia de disco lombar contida.	Pain Pract.	Qualis: B1 Fator de Impacto: 2,187
Melchionda et al., (2012)	2B	Avaliar a eficácia das injeções paravertebrais lombares de uma mistura gasosa de oxigênio-ozônio, em pacientes com hérnia de disco lombares causadas por hérnias de disco L4-L5 ou L5-S1 em comparação com uma terapia farmacológica baseada em (AINES).	Foram avaliados 38 pacientes com hérnia de disco aguda L5-S1. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 1) 20 pacientes tratados com injeções paravertebrais lombares de oxigênio e ozônio; 2) 18 pacientes tratados farmacologicamente com drogas analgésicas anti-inflamatórias. A intensidade da dor e o resultado dos tratamentos foram avaliados em todos os	Foi visto uma redução da dor e desconforto logo após uma semana com injeções de oxigênio-ozônio em comparação com o tratamento farmacológico, mas essa diferença de resposta tornou-se estatisticamente significativa após duas semanas e confirmada após 3 e 6 meses, quando 80% dos pacientes tratados com injeções apresentaram ausência da dor, em comparação com metade dos pacientes tratados farmacologicamente. Os autores relatam que as injeções de oxigênio-ozônio nas regiões paravertebrais podem induzir	Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents	Qualis: não possui Fator de Impacto: 1,17

				pacientes com a Escala Visual Analógica e com o Índice de Incapacidade de Oswestry.	uma redução direta da inflamação e uma redução da dor. Também falam que as injeções paravertebrais de oxigênio-ozônio representam uma terapia rapidamente eficaz, facilmente praticável e segura, em pacientes com hérnia de disco lombares.		
Wu Z., et al., (2009)	1B	Avaliar os resultados terapêuticos da injeção de colagenase combinada oxigênio-ozônio para o tratamento da hérnia discal lombar em comparação com a cirurgia.	<p>Estudo randomizado, duplo-cego. Onde 108 pacientes, foram divididos em dois grupos.</p> <p>Grupo 1: minimamente invasivo de pacientes foi tratado com a injeção de oxigênio-ozônio combinado com colagenase no disco lombar ou no espaço epidural.</p> <p>Grupo 2: tratado com cirurgia tradicional. Após o tratamento, os pacientes foram acompanhados e o efeito terapêutico foi avaliado em 2 semanas, 3 e 12 meses pelos critérios de Macnab modificados.</p>	<p>Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em 3 e 12 meses, no entanto, o grupo cirúrgico produziu uma melhoria estatisticamente significativa maior para dor nas costas e incapacidade nas primeiras semanas. A taxa de sucesso foi de 51,86% e 85,18% em 2 semanas no grupo minimamente invasivo e grupo cirúrgico, respectivamente. Já a taxa de sucesso aos 3 e 12 meses, foi de 86,11% e 88,89% no grupo minimamente invasivo, enquanto 92,59% e 95,37% no grupo cirúrgico. Portanto, a combinação do O₂-O₃ com a colagenase mostra reduções significativas na dor e melhora na função aos 3 e 12 meses, pode ser considerada como uma opção para o tratamento da hérnia discal lombar não contida em vez da cirurgia.</p>	European Journal of Radiology	<p>Qualis: B1</p> <p>Fator de Impacto: 2,984</p>	
Cánovas et al., (2015)	2B	Testar a adição de ozônio intradiscal ao tratamento intradiscal RF poderia melhorar os resultados obtidos.	Um estudo prospectivo observacional no qual foram tratados 51 pacientes com dor discogênica. Os pacientes foram randomizados em três grupos: A - Apenas ozônio intradiscal (3-8 ml); B - Ozônio intradiscal e próximo RfP (2 Hz, 10 milissegundos, 60 V) por 15 minutos	Teve maior redução do EVA aos três e doze meses no grupo B. Todos os pacientes do grupo B melhoraram significativamente aos três meses e 88,2% dos pacientes apresentaram melhora contínua por doze meses. Portanto, a associação do ozônio intradiscal com Rf pulsátil pode melhorar os resultados da aplicação do ozônio na dor discogênica.	Revista de la Sociedad Española del Dolor	<p>Qualis: não possui</p> <p>Fator de Impacto: 0,111</p>	

				(Neurotherm); C - Intradiscal - Pulsed Rf (com os mesmos parâmetros). Os parâmetros pulsados de Rf foram registrados durante o procedimento: impedância, temperatura, tensão e mA. Os pacientes foram avaliados em três e doze meses da técnica. Os parâmetros avaliados foram: EVA, melhorar percentual (sem efeito / EVA > 2 / EVA > 50%).			
Steppan et al., (2010)	2A	Determinar os efeitos estatisticamente significativos do tratamento com oxigênio-ozônio em discos herniados em relação à dor, função e taxa de complicações.	Foi realizada uma meta-análise, onde foram avaliados os resultados do tratamento de oxigênio-ozônio para quase 8.000 pacientes de múltiplos centros. Como metodologia buscaram meta-análises de efeitos aleatórios para estimar os resultados do tratamento de oxigênio-ozônio nos discos herniados.	A melhora média foi de 3,9 para Escala Visual da Dor (EVA) e 25,7 para Índice de Incapacidade de Oswestry (ODI). A probabilidade de complicações foi de 0,064%. Portanto, o tratamento com oxigênio-ozônio na hérnia de disco é um procedimento eficaz e extremamente seguro. A melhora da dor e da função é impressionante, tendo em vista os amplos critérios de inclusão, que incluíam pacientes com idade variando de 13 a 94 anos com todos os tipos de hérnia discal. Os desfechos de dor e função são semelhantes aos resultados dos discos lombares tratados com discectomia cirúrgica, mas a taxa de complicações é muito menor (< 0,1%) e o tempo de recuperação é significativamente menor.	Journal of Vascular and Interventional Radiology	Fator de impacto: 2,758 Qualis Capes: B1	
Magalhães, et al., (2012)	1A	Avaliar os resultados terapêuticos da injeção percutânea de ozônio para dor lombar secundária à hérnia de disco.	Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. A medida de desfecho foi alívio da dor a curto prazo de pelo menos 6 meses ou alívio da dor a longo prazo de mais de 6 meses. Oito estudos observacionais foram incluídos na revisão sistemática e quatro ensaios randomizados na meta-análise.	O nível indicado de evidência para o alívio da dor a longo prazo foi o II-3 para a terapia com ozônio aplicada intradiscalmente e II-1 para a terapia com ozônio aplicada paravertebral. A classificação de recomendação foi de 1C para terapia com ozônio intradiscal e 1B para terapia com ozônio paravertebral. A terapia com ozônio parece produzir resultados positivos e baixas taxas de morbidade quando aplicada por via percutânea para o tratamento da lombalgia crônica. Portanto, a Ozonioterapia é eficaz em hérnia de disco lombar.	Pain Physician Journal	Fator de impacto: 2,556 Qualis Capes: A2	

TABELA 4 – Cicatrização de Feridas	Estudo	Nível de Evidência	Objetivo	Metodologia	Parâmetros utilizados	Resultados	Revista	Qualis Capes/ Fator de Impacto
	Zhang et al. (2014)	2B	Avaliar os efeitos da Ozonioterapia na cicatrização.	Ensaio clínico, randomizado controlado, com um total de 50 pacientes diabéticos tipo 2 complicados com úlceras de pé diabético em estágio 2 a 4. Os pacientes foram divididos em dois grupos (grupo controle: tratado conforme padrão e grupo tratamento: ozônio 52 µg/mL, em sacos especiais durante 30 minutos por dia durante 20 dias).	Os efeitos terapêuticos foram classificados em 4 níveis desde o grau 0 (sem alteração) até ao grau 3 (cicatrização de feridas). Os tamanhos das feridas foram medidos no início do tratamento e no dia 20, respectivamente. Biópsias teciduais foram realizadas no início e no dia 11. Avaliação das expressões do fator de crescimento endotelial vascular, TGF- β e fatores de crescimento derivados de plaquetas nas feridas no estágio inicial após o tratamento.	O grupo tratamento teve melhora e redução do tamanho da ferida significativamente maior que a do grupo controle. Após o tratamento, as expressões das proteínas VEGF, TGF- β e PDGF no dia 11 foram significativamente maiores no grupo tratamento. Portanto, a terapia com ozônio promove a cicatrização de feridas nas úlceras de pés diabéticos.	Oxidative Medicine and Cellular Longevity	Qualis: A1 Fator de Impacto: 4.868

	Wainstein et al. (2011)	1B	Avaliar a eficácia da terapia não invasiva de oxigênio com ozônio no tratamento de úlceras do pé diabético.	<p>Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, com um total de 61 pacientes. Os pacientes foram divididos em dois grupos (grupo controle: recebeu tratamentos de ozônio usando o dispositivo Ozoter 101 aplicado de modo não invasivo por câmara selada (OZ Recuperação Technologies, Ramat Gan, Israel) (o sistema aumenta a concentração de ozônio de 0% a 4% (de 0 a 80 µg / mL) e a 96% oxigênio de acordo com a fase do tratamento do estudo) e cuidados com a úlcera do pé diabético habituais.</p> <p>Grupo de controle: recebeu tratamentos simulados usando o dispositivo Ozoter 101 de modo inativo além do cuidado de úlcera de pé diabético habitual). Ambos grupos por 12 semanas, e após 12 semanas adicionais, foi reavaliado.</p>	<p>Foram realizadas visitas de estudo no início e nas semanas 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 e 12. Na semana 24, 12 semanas após a conclusão do o tratamento do estudo ativo, foi realizada uma visita de término, e os pacientes foram examinados quanto ao estado da ferida. Possíveis complicações do tratamento foram monitorados em cada visita.</p>	<p>A proporção de indivíduos com fechamento completo da ferida não apresentou diferença significativa entre os grupos avaliados. Contudo, teve um maior fechamento de ferida completa no grupo ozônio. Entre os pacientes do grupo 1 com tamanho de ferida $\leq 5 \text{ cm}^2$, a taxa de fechamento total da ferida foi de 100% versus 50% no grupo de tratamento.</p> <p>Portanto, o tratamento com ozônio mais o tratamento convencional, é superior ao tratamento convencional sozinho na promoção da cicatrização completa das úlceras do pé diabético.</p>	Diabetes Technology & Therapeutics	<p>Qualis: B1</p> <p>Fator de Impacto: 4.488</p>
--	-------------------------	----	---	--	---	---	------------------------------------	--

	Martínez-Sánchez et al (2005)	2B	<p>Avaliar a eficácia terapêutica do ozônio no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 em pés diabéticos e comparar ozônio com a antibioticoterapia.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado controlado, com um total de 101 pacientes divididos em dois grupos: (Grupo tratamento, tratado com ozônio (insuflação local e retal do gás). Grupo controle: tratados com antibióticos tópicos e sistêmicos.</p>	<p>Comparou-se o índice glicêmico, a área e perímetro das lesões e marcadores bioquímicos de estresse oxidativo e dano endotelial em ambos os grupos após 20 dias de tratamento.</p> <p>Foi realizado cálculo amostral para determinação da quantidade de indivíduos em cada grupo.</p>	<p>O tratamento com ozônio melhorou o controle glicêmico, preveniu o estresse oxidativo, normalizou os níveis de peróxidos orgânicos e ativou a superóxido dismutase. Houve também melhora na cicatrização das lesões, resultando em menos amputações do que no grupo controle.</p> <p>Não houve efeitos colaterais.</p> <p>Portanto, o tratamento médico com ozônio apresentou-se como uma terapia alternativa eficaz no tratamento da diabetes e suas complicações.</p>	<p>European Journal of Pharmacology</p>	<p>Qualis: B1</p> <p>Fator de Impacto: 3,040</p>
--	-------------------------------	----	--	--	---	---	---	--

	SMITH et al. (2017)	5	<p>Analisaram os valores terapêuticos do ozônio em patologias do sistema cardiovascular, trato gastrointestinal, geniturinário, sistema nervoso central, cabeça e pescoço, músculo-esquelético, tecido subcutâneo e doença vascular periférica.</p>	<p>Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, na base de dados MEDLINE® de 1980 a 2017. As palavras chaves foram: "ozonoterapia" combinada com: "vias de administração", "mecanismo de ação", "cardiovascular", "tecido subcutâneo", "doença vascular periférica", "neurológico", "cabeça e pescoço", "ortopédico", "musculoesquelético", "gastrointestinal" e "geniturinário".</p>	<p>Posteriormente, ensaios referentes às implicações clínicas da terapia com ozônio foram pareados por patologia e sistema anatômico. Os pontos mais importantes referem-se ao tipo de patologia, via de administração, tipo de pesquisa, resultado do estudo, efeitos colaterais e mecanismo fisiológico.</p>	<p>Os autores observam que o uso clínico da Ozonioterapia, pode ser organizado sistematicamente em tecido cardiovascular, tecido subcutâneo, doença vascular periférica, neurológica, cabeça e pescoço, ortopédica, gastrointestinal e geniturinária. As mesmas, são um resultado de ensaios clínicos em humanos realizados para patologias específicas. Contudo, apesar da falta de apoio direto ao tratamento com Ozonioterapia, o Food and Drug Administration não restringe seu uso em situações em que comprovou sua segurança e eficácia. Não obstante, tem havido apoio para sua segurança e eficácia em estudos multi-internacionais.</p>	<p>Medical Gas Research</p>	<p>Qualis: B3 Fator de Impacto: 0,59</p>
--	------------------------	---	---	--	--	---	---------------------------------	--

	Izadi, et al. (2019)	2B	Avaliar os efeitos da terapia de ozônio e mudanças no biomarcador inflamatório em cicatrização de pé diabético.	<p>Ensaio clínico randomizado simples-cego, onde 200 pacientes com idade entre 18-85 anos com úlceras de pé diabético variando do grau 1 ao 4 de acordo com a classificação de Wagner, foram estudados.</p> <p>Grupo 1: tratado com Ozonioterapia e tratamento regular.</p> <p>Grupo 2: cuidados rotineiros para a diabetes.</p>	Tamanho da ferida, grau da ferida, tempo de cicatrização, glicemia de jejum e biomarcados inflamatório foi avaliado antes e após a intervenção.	Os autores sugerem o uso da Ozonioterapia como tratamento complementar a úlceras de pé diabético.	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	Qualis: não há Fator de impacto: 2,08
--	-------------------------	----	---	--	---	---	--	--

RESULTADOS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Nível de Evidência 2B

1.1 Artrite Reumatoide

Estudo de León Fernandez et al. (2016), que avalia os benefícios da Ozonioterapia na Artrite Reumatoide. O mesmo é um artigo publicado na revista *European Journal of Pharmacology*, com fator de impacto: 3,040 e Qualis: B1.

O objetivo do estudo é investigar os efeitos do ozônio em pacientes com artrite reumatoide tratados com metotrexato e metotrexato + ozônio de modo comparativo. Para isso foi realizado um estudo clínico randomizado com 60 pacientes, os quais foram divididos em dois grupos:

Grupo 1: tratamento com metotrexato, ácido fólico e Ibuprofeno.

Grupo 2: recebeu o mesmo tratamento do grupo 1 adicionado ao metotrexato + ozônio gasoso (25mg/L) por insuflação retal.

A eficácia foi avaliada comparando o Disease Activity Score 28 (DAS 28), o Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), o Anti-Cyclic Citrullinated (Anti-CCP), os reagentes da fase aguda e marcadores bioquímicos de oxidação antes e depois de 20 dias de tratamento. Como resultado se observou que o metotrexato + ozônio aumentou a resposta clínica do metotrexato em pacientes com artrite reumatoide. Nenhum efeito colateral foi observado. Portanto, o ozônio pode aumentar a eficácia do metotrexato, pois, possivelmente ambos compartilham alvos terapêuticos comuns.

1.2 Úlcera Varicosa de Membros Inferiores

Ensaio clínico randomizado (ZHOU et al. 2016) que avalia a Úlcera Varicosa de Membros Inferiores. O artigo citado foi publicado na revista *Journal of Investigative Surgery*, com fator de impacto: 1,122 e Qualis: B3.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia clínica do banho de gás ozônio combinado com terapia a Laser endovenosa (EVLT) em comparação com EVLT sozinho para o tratamento de úlceras venosas dos membros inferiores. Este estudo clínico piloto foi randomizado com auxílio de um computador e incluiu 92 pacientes.

No grupo tratamento, as úlceras venosas foram pré-condicionadas com banho de gás ozônio e o tempo mínimo de acompanhamento foi de 12 meses.

Os dois grupos foram comparados em termos de oclusão completa das veias tratadas, razão de cura da úlcera, razão de recorrência da úlcera, satisfação do paciente, complicações e efeitos colaterais. Como resultado, não foi observado diferença significativa na oclusão venosa entre os dois grupos. Entretanto, no grupo utilizando ozônio + EVLT a proporção de cicatrização da úlcera foi significativamente maior do que no grupo controle aos 12 meses de seguimento, também apresentaram uma melhor satisfação. Nenhuma complicação grave ou efeitos colaterais ocorreram em ambos os grupos. Portanto, o banho de gás ozônio combinadas com EVLT mostrou-se eficiente, apresentando uma melhora no tratamento de úlceras venosas dos membros inferiores.

O estudo mostra limitações por não ter cálculo amostral, ter um tratamento de curta duração e não ter duplo-cegamento, visto que não era aplicável devido à natureza do banho de gás ozônio. Porém, ressaltamos que por ser tratar de um ensaio PILOTO pode-se realizar um novo estudo minimizando estas limitações, visto que em primeiro momento houve uma diferença significativa a favor do uso do ozônio.

1.3 *Candidíase Vulvovaginal*

Ensaio clínico randomizado para candidíase vulvovaginal (TARA et al. 2016). O artigo foi publicado na revista *Alternative Therapies in Health and Medicine*, com fator de impacto: 1,329 e Qualis: B2.

O objetivo do estudo clínico randomizado foi comparar os efeitos do óleo de oliva ozonizado e clotrimazol no tratamento da candidíase vulvovaginal. Foram selecionados 100 pacientes divididos em dois grupos:

Grupo ozônio: tratados com óleo de oliva ozonizado.

Grupo controle: tratados com clotrimazol) ambos por 7 dias.

Os autores avaliaram os pacientes por meio de entrevista e exames no início e fim da intervenção. Foram medidas as alterações no prurido, ardor e leucorréia usando um questionário que os pacientes completaram no final do estudo e determinaram a presença de uma infecção com candidíase vaginal através de uma cultura antes e após os tratamentos. Os resultados obtidos demonstram que tanto o ozônio quanto o clotrimazol reduziram os sintomas significativamente e levaram a uma cultura negativa para candidíase vaginal. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em seus efeitos sobre o sintoma de coceira e leucorréia e sobre os resultados da cultura. No entanto, o clotrimazol diminuiu significativamente mais a sensação de queimação em relação ao ozônio. Portanto, os autores sugerem que o óleo de oliva ozonizado pode melhorar os aspectos clínicos e pré-clínicos no tratamento de candidíase vulvovaginal representando um tratamento tópico eficaz nestes pacientes.

1.4 Líquen Plano Oral

Ensaio clínico randomizado para Líquen plano oral (KAZANCIOGLU et al., 2015). O presente estudo foi publicado na revista *Annals of Dermatology*, com fator de impacto: 1,860 e Qualis: não está cadastrado.

O estudo teve como objetivo comparar a influência do ozônio, do laser e das terapias com corticosteróides tópicos no tratamento do líquen plano bucal (OLP). O OLP é uma inflamação crônica do revestimento interior da boca que provoca o surgimento de lesões brancas ou avermelhada.

Os autores realizaram biópsia atrófico-erosiva na língua ou na mucosa bucal dos pacientes, e 120 indivíduos adultos que tinham OLP < 3 cm foram recrutados para o estudo. Os voluntários foram randomizados, por meio de desenho de envelope pré-operatório, para serem tratados com terapia laser de baixa intensidade (grupo LBI), tempo de exposição de 2,5 min; fluência 1,5 J/cm. A fototerapia foi realizada duas vezes por semana (uma vez a cada três dias) para um máximo de 10 sessões. A Ozonioterapia (grupo ozonizado, foi aplicado intraoralmente com intensidade de 60% por 10s (10 a 100 µg/ml de ozônio) durante duas semanas, no máximo 10 sessões) e corticoterapia tópica (grupo controle positivo, utilizaram corticosteroides locais que consistem em enxaguante bucal com dexametasona por 5 min, seguido por lavagem por 30 min com 30 gotas de solução de nistatina (100.000 UI), quatro vezes por dia durante 1 mês). O tratamento placebo contendo pomada base sem o componente corticosteróide ativo foi administrado aos pacientes do grupo controle negativo. A eficácia foi determinada com base nas mudanças no escore de aparência e de dor das lesões entre o início e após cada tratamento. As lesões foram acompanhadas por 1, 3 e 6 meses após o tratamento para avaliar qualquer resíduo, recorrência ou alteração.

Como resultados não foram observados nenhuma diferença estatisticamente significativa na gravidade clínica entre os grupos. Houve uma melhora estatisticamente significativa de sinais diminuídos nos grupos tratados com ozônio e corticóide. A melhora dos sintomas foi alcançada nos grupos LBI, ozônio e corticoterapia. Os índices de eficácia foram significativamente maiores nos grupos tratados com ozônio e corticosteróide. Portanto, as terapias com

ozônio e corticosteróides foram mais eficazes do que laser de 808 nm no tratamento de LPO.

1.5 Tinnitus (zumbido)

Ensaio clínico randomizado para Tinnitus (SÖNMEZ et al., 2013). O artigo foi publicado na revista *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, com fator de impacto: 1,750 e Qualis: B2.

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia dos tratamentos com ozônio e beta-histina no tratamento do zumbido em um estudo prospectivo, randomizado e controlado. Foram recrutados 68 pacientes divididos em três grupos:

Grupo de ozônio: recebeu 10 sessões de tratamento com ozônio via auto-hemoterapia de grande porte;

Grupo beta-histina: recebeu 48 mg/dia de comprimidos de beta-histina via oral durante 3 meses;

Grupo controle: acompanhado sem qualquer tratamento;

A avaliação do zumbido foi feita por loudness de zumbido e inventário de handicap de zumbido (THI). As alterações nos resultados da linha de base para 3 e 6 meses foram avaliados, e os resultados dos grupos foram comparados.

Como resultado foi observado que a comparação entre a média inicial do zumbido 3 e 6 meses após o tratamento em cada um dos três grupos não revelou diferenças significativas. A comparação entre os grupos em termos de melhora do loudness do zumbido não foi significativa. A comparação da média inicial de THI e 3 e 6 meses após o tratamento revelou uma diferença significativa nos grupos de ozônio e beta-histina, mas não no grupo controle. Portanto os resultados não fornecem evidências suficientes para o uso do ozônio e a beta-histina como um tratamento para o zumbido.

O estudo não teve cálculo amostral e não apresenta duplo-cego. A randomização não ocorreu de forma correta, os autores falam “foram numerados de 1 a 53, os sujeitos com números ímpares foram atribuídos ao grupo de ozônio, e os com números pares foram alocados para o grupo beta-histina”. Porém, se torna confusa a compreensão uma vez que não sabemos a amostra do grupo controle.

1.6 Perda Auditiva Súbita

Ensaio clínico randomizado para Perda Auditiva Súbita (RAGAB, A.; et al., 2009). Artigo publicado na revista *Journal of Laryngology & Otology*, com fator de impacto: 1,261 e Qualis: não tem cadastrado.

O objetivo do estudo foi investigar a segurança e eficácia da Ozonioterapia em pacientes adultos com perda auditiva neurossensorial súbita. A metodologia apresenta um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de grupo paralelo. Onde 45 pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo placebo (15 pacientes) ou grupo Ozonioterapia (30 pacientes) 100 ml do sangue do paciente recebeu a mistura gasosa oxigênio e ozônio na proporção de 1: 1 (a partir de um gerador de ozônio) e reinjetados no paciente por infusão intravenosa. Ambos os tratamentos foram de 2 administrações por semana durante 10 sessões. Foram avaliados os ganhos auditivos médios pré e pós-tratamento; médias tom puro de ar e osso; limiares de recepção de fala; escores de discriminação de fala; e taxas de recuperação subjetivas. Como resultado foi observado uma recuperação significativa em pacientes do grupo Ozonioterapia e também ganhos auditivos médios, médias de tons puros, limiares de recepção da fala e taxas subjetivas de recuperação foram significativamente melhores em pacientes tratados com ozônio em comparação com pacientes tratados com placebo. Não foi observada nenhuma complicação. Portanto a Ozonioterapia parece eficaz no tratamento da perda auditiva neurossensorial súbita.

1.7 Enfisema Pulmonar

Ensaio clínico randomizado para Enfisema Pulmonar (CALUNGA et al., 2011). Artigo publicado na Revista médica de Chile, com fator de impacto: 0,456 e Qualis: B3.

Foi realizado um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego com 50 pacientes que possuíam o diagnóstico de enfisema pulmonar. O objetivo foi de avaliar os efeitos da Ozonioterapia sobre os sintomas e estado de saúde destes pacientes.

Os pacientes foram divididos em três grupos: (grupo tratamento, 20 pacientes, utilizaram ozônio por via retal, 6 mg (30mg/L em 200 mL/dia), durante 20 sessões com 3 meses de descanso e após mais 20 sessões; grupo placebo, recebeu igualmente o grupo tratamento entretanto ao invés de ozônio recebeu oxigênio; grupo 3 manteve o tratamento tradicional pelo mesmo tempo que os outros dois grupos, controle positivo). Foi realizada espirometria e avaliação clínica no início e fim das intervenções.

Como resultado foi observado que no início do estudo, os pacientes do grupo ozônio apresentavam valores significativamente menores de volume expiratório forçado. No final do tratamento, estes parâmetros foram semelhantes nos três grupos de tratamento, e se obteve uma melhora significativa no grupo ozônio. Nenhuma diferença foi observada em outros parâmetros espirométricos. Portanto, a Ozonioterapia por via retal pode ser útil em pacientes com enfisema pulmonar.

RESULTADOS DE ESTUDOS COORTE OBSERVACIONAIS

Nível de Evidência 2B

1.8 Obstrução De Tuba Uterina

Dois estudos de coorte observacionais He et al. (2015) e Sun et al. (2017) a respeito de obstrução tubária. O *Artigo de He et al. (2015) publicado Na International Journal Of Clinical And Experimental Medicine, com fator de impacto: 1,069 e Qualis: B2* e o *artigo Sun et al. (2017) publicado na revista Pakistan Journal of Medical Sciences, com fator de impacto: 0,834 e Qualis: não tem cadastro.*

O estudo de He et al. (2015) teve como objetivo comparar a eficácia do ozônio (grupo tratamento) e tratamento intervencionista convencional (grupo de comparação) através da comparação dos diferentes efeitos nos casos de infertilidade causados pela obstrução da tuba uterina, com o objetivo de fornecer futura referência para melhor regime de tratamento para obstrução tubária. Foram recrutadas 400 mulheres inférteis devido a obstrução tubária, no ano de 2006 a 2012, das quais foram randomizadas em dois grupos.

No grupo tratamento foi injetado de 5-10 mL de ozônio medicinal através de um cateter 3F sob pressão para observar se havia sombra de gás na cavidade pélvica ou se o paciente tinha algum desconforto. O ozônio foi injetado a cada dia alternativo no grupo tratamento, por 1-2 vezes após a cirurgia, e 3-7 dias após a menstruação limpa, na próxima menstruação por 1-2 vezes, sem tratamento anti-inflamatório concorrente. Já no grupo controle foi injetado 20 mL de solução salina contendo 5 mg de dexametasona, 4.000 UI de quimiotripsina e 80.000 UI de gentamicina. Ambos os grupos foram revisado ambulatorialmente 6 meses após a intervenção e após foi realizado telefonemas nos outros 6 meses para determinar a taxa de concepção.

Como resultado não houve diferença entre as taxas de recanalização do tubo proximal pós-operatório nos dois grupos; entretanto, a taxa de recanalização do tubo distal no pós-operatório e a taxa de recanalização após 6 meses foram significativamente maiores no grupo que utilizou ozônio. É importante ressaltar que as taxas de adesão e concepção foram significativamente menores e maiores, respectivamente, no grupo tratamento em

comparação com o grupo de comparação após seis meses. Portanto, a terapia com ozônio pode potencialmente se tornar uma modalidade de tratamento viável para pacientes com obstrução tubária de extremo remoto.

No estudo de Sun et al. (2017) foi investigado o efeito clínico da recanalização da obstrução da tuba uterina pelo ozônio. Recrutaram 116 pacientes que tinham obstrução da tuba uterina e foram divididas aleatoriamente em dois grupos (controle e tratamento). Todos os pacientes foram submetidos à recanalização interventricular da tuba uterina. Os pacientes do grupo tratamento foram submetidos à perfusão da tuba uterina pela água ozonizada. O grupo controle foi tratado com anti-inflamatórios e anti-aderentes convencionais. Após a visita de acompanhamento por 6 meses, a taxa de gravidez e taxa de reoclusão da tuba uterina foram comparados entre os dois grupos. Os sintomas também foram avaliados e comparados entre os dois grupos após a operação por duas semanas.

Como resultados a taxa de sucesso de recanalização da tuba uterina foi de 93,1%, a taxa de gravidez de 79,3% e a taxa de recidiva foi de 5,2% no grupo tratamento. Enquanto no grupo controle a taxa de sucesso de recanalização da tuba uterina foi de 91,4%, a taxa de gravidez foi de 60,3% e a taxa de recorrência foi de 17,2%. A análise mostrou que não houve diferença significativa na taxa de sucesso de recanalização entre os dois grupos. Também não houve diferença significativa nos sintomas de desconforto entre o grupo tratamento e o grupo controle. Portanto, a recanalização da tuba uterina pela perfusão de ozônio pode efetivamente aumentar a taxa de gravidez pós-operatória e reduzir a reoclusão da tuba uterina.

1.9 Queimadura de 2º. grau

Artigo publicado na revista Burns, com fator de impacto: 2,247 e Qualis: B1, a respeito de Queimadura de 2º. grau.

O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da aplicação tópica de óleo ozonizado por 12 semanas em queimaduras de pele de segundo grau. Foram recrutados 30 pacientes que sofreram de queimaduras de pele de segundo grau na fase de re-epitelização. Cada queimadura de pele foi subdividida em duas partes simétricas. Uma parte foi tratada com aplicação oclusiva de óleo ozonizado; a parte contralateral da lesão foi tratada com aplicação tópica de gel de ácido hialurônico, uma vez ao dia por 12 semanas. Uma avaliação clínica e uma video-capilaroscopia intra-vital foram realizadas em todos os pacientes no início do estudo, 6 e 12 semanas após (CAMPANATI et al, 2013).

Como resultado foi visto que as lesões melhoraram independente do tratamento utilizado. O óleo ozonizado foi tão eficaz quanto o ácido hialurônico na melhora do eritema, tensão, prurido e sensação de ardor, também não exerce um efeito anti-angiogênico específico comparado ao ácido hialurônico. No entanto, parece mais eficaz do que o ácido hialurônico na redução da hiperpigmentação pós-lesão. Portanto, o óleo ozonizado, aplicado topicamente por 12 semanas, parece ser tão eficaz quanto o ácido hialurônico na redução dos sintomas relacionados às queimaduras na pele, mas pode ser mais eficaz na prevenção da hiperpigmentação pós-lesão.

O estudo é um ensaio clínico prospectivo, comparativo, simples, cego, não randomizado e controlado. Portanto, mostra que pode ter viés nos resultados.

Foram encaminhados 195 pacientes para observação por serem afetados por queimaduras únicas e / ou múltiplas na pele, entretanto apenas 30 atenderam aos critérios de inclusão.

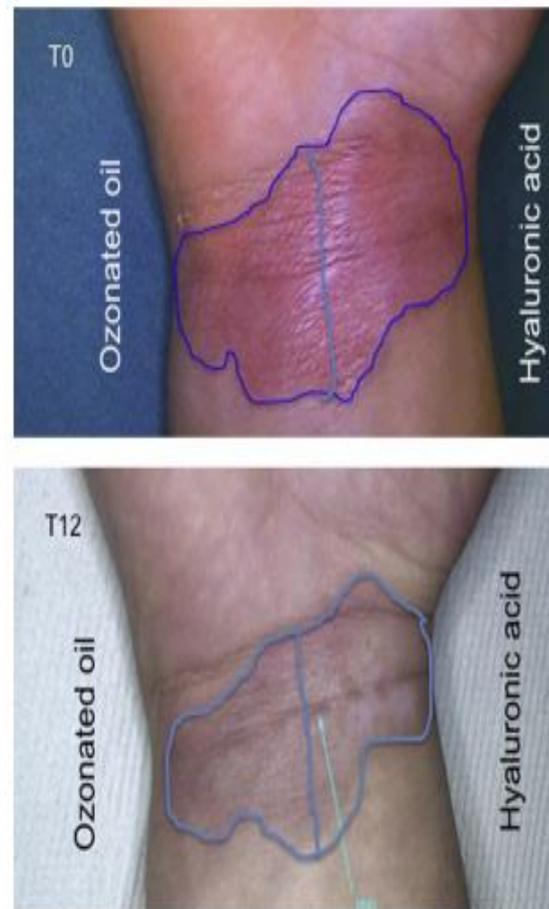


Fig. 2 - Skin lesions improved after 12-weeks of therapy without regards to treatment used.

FIGURA 6: Imagem retirada do artigo de Campanati et al. (2013), onde se percebe as alterações com o tratamento proposto.

1.10 *Hepatite C Crônica*

Artigo sobre Hepatite C Crônica. O artigo foi publicado no Journal of Alternative and Complementary Medicine, com fator de impacto: 1.395 e Qualis: B2.

O objetivo do estudo de Zaqui et al. (2011) foi avaliar o papel da terapia com ozônio na diminuição da carga de ácido ribonucléico do HCV (RNA do VHC) e seu efeito sobre as enzimas hepáticas em pacientes com hepatite C crônica. Para isso foram recrutados 52 pacientes com hepatite C crônica, divididos em dois grupos (grupo tratamento: recebeu auto-hemoterapia de grande porte (concentração foi inicialmente de 25% e aumentou gradualmente a cada cinco sessões em 5% até concentração máxima de 60% de mistura de oxigênio+ozônio) e auto-hemoterapia menor (20 µg/mL de ozônio) e insuflação de ozônio retal (40% de ozônio em um volume de 300 mL); grupo placebo, recebeu silimarina e / ou multivitaminas. Todos os pacientes foram submetidos a anamnese e exame clínico. Foi realizado hemograma completo, testes de função hepática e ultrassonografia abdominal.

Como resultados, foram observadas melhoras significativas na maioria dos sintomas dos pacientes no grupo que recebeu ozônio em comparação ao grupo convencional. Os níveis de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) normalizaram em 57,5% e 60% no grupo ozônio, respectivamente, em comparação a 16,7% e 8% no grupo convencional, respectivamente. A reação em cadeia da polimerase (PCR) para o RNA do HCV foi negativa em 25% e 44,4% após 30 e 60 sessões de terapia com ozônio, respectivamente, em comparação com 8% no grupo convencional. Portanto, a Ozonioterapia melhora significativamente os sintomas clínicos associados à hepatite C crônica e está associada a níveis normalizados de ALT e AST entre um número significativo de pacientes.

1.11 *Espondilose Cervical*

Artigo GU, et al., 2017, publicado na Revista Clinical Spine Surgery, com fator de impacto: 0 e Qualis: não está classificado.

O estudo apresenta 58 pacientes com espondilose cervical (SC) tratados com tecnologia patenteada de terapia combinada de Laser + ozônio utilizando agulha de punção entre agosto de 2008 e fevereiro de 2010.

O objetivo do estudo foi definir e compreender os efeitos terapêuticos e a segurança de uma tecnologia patenteada, ozônio e laser recém-desenvolvida, via agulha de punção, no tratamento da espondilose cervical. Foram recrutados 58 pacientes dos quais foram tratados com a tecnologia de terapia combinada de laser e ozônio (1 mL de ozônio 5,0 µg/mL) utilizando agulha de punção. Foi avaliada a dor perante Escala Visual da Dor, aplicada antes e 6 meses após a cirurgia. Como resultados foi observado redução da dor no pescoço e ombro após uma semana da cirurgia, e foi completamente aliviado ao final de 1 mês. E após 6 meses não foram observados redução de valores significativos de dor. O estudo conclui que a terapia combinada de ozônio e laser via agulha de punção é segura e eficaz.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Ozonioterapia já foi avaliada do ponto de vista da segurança: na década de 1980, um estudo alemão, realizado por JACOBS et al, tabulou os dados de quase 5,6 milhões de tratamentos de Ozonioterapia e encontrou a incrível cifra de 40 casos com efeitos colaterais menores e somente seis óbitos. Melhor dizendo: 0,0007% de risco de complicações e 0,0001% de risco de morte. Existe apenas mais um caso de óbito relatado na biblioteca do governo norte-americano (PUBMED), totalizando apenas sete óbitos em cerca de 130 anos de existência da Ozonioterapia. Não se conhece nenhuma terapia médica tão segura.

Os efeitos tóxicos do ozônio, por inalação do gás, para os seres humanos e animais afetam os brônquios e os pulmões e já são bem conhecidos. A revisão da literatura sobre a genotoxicidade do ozônio e os estudos citogenéticos realizados in vivo em animais de laboratório aos quais foram administrados ozônio pelas vias intramuscular, intraperitoneal, intratesticular e retal, na sua maioria têm mostrado resultados negativos. A ausência de efeitos genotóxicos em ratos também foi documentada na medula óssea e em espermatozóides dos animais tratados com ozônio nas doses medicinais (GONZÁLEZ, R.; ROMAY, C. Y DRA. SILVIA DÍAZ-LLERA, S., 2004).

Além do quesito segurança, face às questões econômicas do SUS, podemos reiterar a economia e os ganhos que a Ozonioterapia pode gerar. Uma análise econômico-financeira do uso da Ozonioterapia como parte do tratamento de diversas patologias, elaborada pela Profa. Dra. Celina Ramalho, Doutora em Economia da Saúde e Professora da Fundação Getúlio Vargas – SP, revelou dados impactantes:

- 1) em caso de dores lombares crônicas e hérnias de disco, a Ozonioterapia pode reduzir a indicação de cirurgias de coluna e indicação de próteses ortopédicas em até 90%, segundo estudos realizados na Itália, Estados Unidos, Canadá e Espanha;
- 2) em feridas de diabéticos (em especial no chamado “pé diabético”), a Ozonioterapia pode atuar e evitar tais mutilações entre 45% a 95% dos casos, a depender do tempo do início do tratamento e do estágio da ferida – segundo dados oriundos de estudos realizados na Coreia do Sul, Israel, Alemanha e Cuba;

- 3) a conclusão principal: **as estatísticas clínicas comprovam a eficácia do uso da Ozonioterapia nas suas diversas aplicações e indicam a diminuição dos custos em saúde entre 20% a 80%.**

Outros estudos demonstram:

- Redução de até 80% da taxa de amputação de membros de pacientes com gangrena diabética (CALDERON, Universidade Haifa - Israel), com conseqüente resultado na manutenção da autoestima destes pacientes e melhora da qualidade de vida e da aptidão ao trabalho, reduzindo as taxas de invalidez e aposentadoria.
- Redução de até 90% dos custos no tratamento de feridas crônicas em membros inferiores e gangrenas diabéticas (MENENDEZ, Centro de Investigaciones Del Ozono - Cuba), em função da velocidade de cicatrização mais rápida e conseqüente diminuição do tempo de internação. Em Cuba, por exemplo, desde 1986 cerca de 10.000 pacientes diabéticos com lesões vasculares já foram tratados e os resultados são excelentes (todos os hospitais do país possuem um Centro de Ozonioterapia).

Já o Mapa de Evidências da Ozonioterapia Médica foi realizado pela BIREME (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) /Organização Panamericana de Saúde (OPAS)/Organização Mundial de Saúde (OMS) em colaboração com a Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica (SOBOM) e apoio institucional da World Federation of Ozone Therapy (WFOT) e está publicado no site da BIREME/OPAS/OMS, podendo ser acessado no seguinte endereço: <http://mtci.bvsalud.org/pt/efetividade-clinica-da-ozonioterapia-medica/>. Foi realizada uma ampla busca bibliográfica de estudos publicados e não publicados sobre Ozonioterapia entre 2000 e meados de 2019, tendo sido incluídas no mapa 14 revisões sistemáticas sobre o tema, que identificou evidências científicas da Ozonioterapia no tratamento de dor na coluna e articulações (em especial joelhos) e na cicatrização de feridas de várias origens, em especial do pé diabético. Também foi observado que para vias de

administração há uma concentração de evidências científicas na aplicação parenteral da mistura gasosa oxigênio-ozônio, seguido por aplicação local e tópica.

Em resumo, a Ozonioterapia pode promover:

- ⇒ Redução do custo do tratamento de várias patologias crônicas
- ⇒ Diminuição do tempo de recuperação
- ⇒ Reabilitação precoce do profissional
- ⇒ Diminuição da morbidade de diversas patologias com ganho na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AJAMIEH, H. H. et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischaemia-reperfusion. **Liver Int.**, v. 24, n. 1, p. 55-62, 2004.
- AL-JAZIRI A. A.; MAHMOODI, S. M. Painkilling effect of ozone-oxygen injection on spine and joint osteoarthritis. **Saudi Med J.**, v. 29, n. 4, p. 553-557, 2008.
- ALTMAN, R. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria committee of the American Rheumatism Association. **Arthritis Rheum.**, v. 29, n. 8, p. 1039-1049, 1986.
- ANDRÉS-CANO, P.; et al. Cervical Spondylodiscitis After Oxygen-Ozone Therapy for Treatment of a Cervical Disc Herniation: a Case Report and Review of the Literature. **HSS J.**, v. 12, p. 278-283, 2016.
- ANZOLIN, A.; BERTOL, C. D. Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoartrosis treatment: a systematic review. **BrJP.**, v. 1, n. 2, p.171-175, 2018.
- ARIAS-VÁZQUEZ, P. I. et al. Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. **PM and R**, v. 11, n. 8, p. 879–887, 2019.
- AVCI, S.; et al. Anton syndrome during oxygen-ozone therapy. **Am J Emerg Med.**, v. 33, n. 856, p. e1-2, 2015.
- BAEZA-NOCI. Comments on "Intraforaminal ozone therapy and particular side effects: preliminary results and early warning". **Acta Neurochir (Wien).**, v.158, n. 5, p. 989-90, 2016.
- BECK, E. G.; WASSER, R.; VIEBAHN, H. The current status of ozone therapy. Empirical developments and basic research. Medical Society for the Use of Ozone in Prevention and Therapy. **Forsch Komplementmed.**, v. 5, p. 61-75, 1989.
- BO W.; et al. A pyogenic discitis at C3–C4 with associated ventral epidural abscess involving C1–C4 after intradiscal oxygen-ozone chemonucleolysis: a case report. **Spine (Phila Pa 1976)**, v. 34, n. 8, 2009.
- BOCCI V.; et al. Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 12, n. 3, p. 67-75, 1998.
- BOCCI, V. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. **Wiley Interscience**, p. 646-682, 2009.
- BOCCI, V.; DI PAOLO, N. Oxygen-ozone therapy in medicine: an update. Blood purification, v. 28, n. 4, p. 373–376, 2009.

BOCCI, V.; LARINI, A.; MICHELI, V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. **J Altern Complement Med.**, v. 11, n. 2, p. 257-265, 2005.

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. **Medical Gas Research**, v.1, p. 6-15, 2011.

BOCCI, Velio Alvaro. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. **State of the Art.**, v. 37, p. 425–435, 2006.

BOKOV, A. F.; et al. Long-lived Ames dwarf mice are resistant to chemical stressors. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, v. 64, n.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.** Brasília, 2012. 92 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistematica.pdf.

CALUNGA, J.L.; et al. La ozonoterapia en pacientes con enfisema pulmonar. **Rev Med Chile**, v. 139, p. 439-447, 2011.

CAMPANATI, A.; et al. Topical ozonated oil versus hyaluronic gelfor the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. **Burns**, v.39, p.1178-83, 2013.

CÁNOVAS, L.; et al. Intradiscal pulsed radiofrequency (Rf) and ozone in discogenic pain relief: Experience in 51 cases. **Rev Soc Esp Dolor.**, v. 22, p. 1, 2015.

CHAMELLIAN, R.; BRITO, G. S. O ozônio. CONFERÊNCIA INTERNACIONAL DO USO MÉDICO E ODONTOLÓGICO DO OZÔNIO, 1., 2004. **Anais eletrônicos...** Disponível em: <<http://www.conferenciaozonio.com.br/ozonio.htm>>. Acesso em: 05 julho de 2019.

COCHRANE. (Ozono, Ozone) **Ozonioterapia No Tratamento Da Úlcera Crônica De Membros Inferiores** Revisão Sistemática de e Literatura. n. 011, p. 0–29, 2013.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Parecer n. 27/2004. Dispõe sobre Ozonioterapia**, 2004.

COREA, F.; et al. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozone therapy. **J Stroke Cerebrovasc Dis.**, v.13, p. 259-61, 2004.

COSTA, P.A.; SANTOS, P. Platelet-rich plasma: a review of its therapeutic use. **RBAC.**, v. 48, n.4, 2016.

COSTA, T. et al. [Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review]. *Acta medica portuguesa*, v. 31, n. 10, p. 576–580, out. 2018b.

COSTA, T. et al. Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta reumatologica portuguesa*, v. 43, n. 3, p. 172–181, 2018a.

DAMANTE, C. A. **Disciplina De Ozonioterapia : uma visão crítica e atual sobre sua utilização em periodontia e implantodontia - revisão de literatura.** v. 9, p. 35–39, 2014.

DE ANDRADE, R. R. et al. Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 69, n. 5, p. 493–501, 2019.

DUYMUS, T. M. et al. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. **Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.**, v. 25, n. 2, p. 485-492, 2017.

FAGGION, C. M.; et al. The methodological quality of systematic reviews of animal studies in dentistry. **The Veterinary Journal**, 48, 140-147, 2012.

FENG, X.; BEIPING, L. Therapeutic efficacy of ozone injection into the knee for the osteoarthritis patient along with oral celecoxib and glucosamine. **J Clin Diagn Res.**, v. 11, n. 9, p. UC01-UC03, 2017.

FERNANDEZ-CUADROS, M. E. et al. Intra Articular Ozone Reduces Serum Uric Acid and Improves Pain , Function and Quality of Life in Knee Osteoarthritis Patients : A Before-and-After Study Intra Articular Ozone Reduces Serum Uric Acid and Improves Pain. **Function and Quality of Life in Kne.** 2018.

FITZPATRICK, E.; HOLLAND, O. J.; VANDERLELIE, J. J. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. **International wound journal**, v. 15, n. 4, p. 633–644, ago. 2018.

GAUTAM, S.; et al. Comparative evaluation of oxygen-ozone therapy and combined use of oxygen-ozone therapy with percutaneous intradiscal radiofrequency thermocoagulation for the treatment of lumbar disc herniation. **Pain Pract.**, v. 11, p. 160-6, 2011.

GIOMBINI, A. et al. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combination of both in the treatment of knee osteoarthrosis. **Journal of biological regulators and homeostatic agents**, v. 30, n. 2, p. 621–625, 2016.

GOLDRING, M. B. et al. Transcriptional suppression by interleukin-1 and interferon- γ of type II collagen gene expression in human chondrocytes. **J. Cell. Biochem.**, v. 54, n. 1, p. 85-99, 1994.

GU, K.; et al. Safety and Efficacy Study of an Ozone Laser Combined Therapy Using Puncture Needle in the Treatment of Patients With Cervical Spondylosis. **Clin Spine Surg**, v. 30, p. E505-E509, 2017.

GUVEN, A. et al. The efficacy of ozone therapy in experimental caustic esophageal burn. **J. Pediatr. Surg.**, v. 43, n. 9, p. 1679-1684, 2008.

HASHEMI, M. et al. The Comparison between Two Methods for the Relief of Knee Osteoarthritis Pain : Radiofrequency and Intra-Periarticular Ozone Injection. **A Clinical Trial Study**. p. 539–546, 2016.

HASHEMI, M. et al. The effects of prolotherapy with hypertonic dextrose versus prolozone (intraarticular ozone) in patients with knee osteoarthritis. **Anesth Pain Med.**, v. 5, n. 5, 2015.

HE, C.; MA, X. Distal fallopian tube recanalization using ozone treatment: a clinical study in two hundred tubal obstruction Chinese patients. **Int J Clin Exp Med**, v. 8, p. 2958-61, 2015.

HERNÁNDEZ, F.; MENÉNDEZ, S.; WONG, R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. **Free Radic Biol Med.**, v. 19, n. 1, p.115-119, 1995.

HIGGINS JPT, Green S, editors. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 updated March 2011**[Internet]. Melbourne: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>

ILIAKIS, E. et al. **Is Medical Ozone Safe when Injected a Comparative Histological Study in Rat**. p. 59–68, 2008.

INDURKAR, M. S.; VERMA, R. Effect of ozonated oil and chlorhexidine gel on plaque induced gingivitis: A randomized control clinical trial. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 20, n. 1, p. 32–5, 2016.

INVERNIZZI, M. et al. Safety of Intra-Articular Oxygen-Ozone Therapy Compared to Intra-Articular Sodium Hyaluronate in Knee Osteoarthritis : A Randomized Single Blind Pilot International **Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Safety of Intra-Articular Oxygen-Ozone Therapy**, 2017.

JACOBS, M. T. "Adverse Effects and Typical Complications in Ozone-Oxygen Therapy", **Ozonachrichten**, p. 193-201, 1982.

JAGANNATH, V.; et al. Quality assessment of systematic reviews of health care interventions using AMSTAR. **Indian Pediatrics**, v. 48, p. 383-385, 2011.

KAZANCIOGLU, H.O.; ERISEN, M. Comparison of Low-Level Laser Therapy versus Ozone Therapy in the Treatment of Oral Lichen Planus. **Ann Dermatol.**, v.27, p. 485-91, 2015.

KIM, H. S. et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. **Journal of Korean medical science**, v. 24, n. 3, p. 368–374, jun. 2009.

KONDO, M.; YAMAOKA, K.; TANAKA, Y. Acquiring Chondrocyte Phenotype from Human Mesenchymal Stem Cells under Inflammatory Conditions. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 15, n. 11, p. 21270-21285, 2014.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; JON, A. **Robbins Basic Pathology**. 9th, 2013.
LEON FERNANDEZ, O. S. et al. Ozone oxidative post-conditioning reduces oxidative protein damage in patients with disc hernia. **Neurological research**, v. 34, n. 1, p. 59–67, jan. 2012.

LEÓN FERNÁNDEZ, O.S.; et al. Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis. **Eur J Pharmacol.**, v. 789, p. 313-8, 2016.

LIU, J. et al. **Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes**. The Cochrane database of systematic reviews, n. 10, p. CD008474, 2015.

LO GIUDICE, G.; et al. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. **Am J Ophthalmol.**, v. 138, p. 175-7, 2004.

LOPES DE JESUS, C.C.; et al. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. **PLoS One.**, v. 12, n. 7, p. e0179-185, 2017.

MAGUALHAES, et al. Ozone Therapy as a Treatment for Low Back Pain Secondary to Herniated Disc: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. **Pain physician.**, v. 15, n. 2, p. E115-29, 2012.

MANOTO, S. L.; MAEPA, M. J.; MOTAUNG, S. K. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. **J Biol Sci.**, v. 25, n. 4, p.672-679, 2018.

MARCHETTI, D.; LA MONACA, G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. **Am J Forensic Med Pathol.**, v. 21, p 144-7, 2000.

MARTA, L.; OLIVEIRA, N. Utilização Do Ozônio Através Do Aparelho De Alta Frequência No Tratamento Da Úlcera Por Pressão Through the Use of Ozone in High Frequency Device in the. **Rev. Bras. Ciênc. Saúde.**, v. 9, n. 30, p. 41–46, 2011.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G., et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. **Eur J Pharmacol.**, v. 523, n. 1–3, p. 151–161, 2005.

MAYANK CHANSORIA, SACHIN UPADHYAY, SHEETAL PANWAR, PIYUSH SHIVHARE, N. V. **Comparative Efficacy of Intraarticular Injection of Combination of Ozone and Steroid and Ozone alone in Patients with Primary Knee Osteoarthritis : A Prospective and Randomized Clinical Analysis.** v. 2, n. April, p. 11–14, 2016.

MELCHIONDA, D.; et al. Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 26, p. 467-74, 2012.

MIAKE-LYE IM, HEMPEL S, SHANMAN R, S. P. What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. **Systematic Reviews**, v. 5, p. 28, 2016.

MISHRA, S. K. et al. Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. **Ind J Phys Med Rehabil.**, v. 22, n. 2, p. 65–69, 2011.

NOEL, L.; et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Med Gas Res**, v. 7, n.3, p. 212-219, 2017.

NOORI-ZADEH, A. et al. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 42, n. July 2018, p. 240–247, 2019.

PAOLONI, M.; et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, doubleblind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. **Spine (Phila Pa 1976).**, v. 34, p. 1337-44, 2009.

PATEL, P. V. et al. Cytological assessment of healing palatal donor site wounds and grafted gingival wounds after application of ozonated oil: An eighteen-month randomized controlled clinical trial. **Acta Cytologica**, v. 56, n. 3, p. 277–284, 2012.

PERRI, M.; et al. MRI DWI/ADC signal predicts shrinkage of lumbar disc herniation after O2-O3 discolysis. **Neuroradiol J.**, v. 28, n. 2, p. 198-204, 2015.

RAGAB, A.; et al. Randomised, double-blinded, placebo-controlled, clinical trial of ozone therapy as treatment of sudden sensorineural hearing loss. **J Laryngol Otol.**, v. 123, p. 54-60, 2009.

RE L, et al. Safety, pitfalls, and misunderstandings about the use of ozone therapy as a regenerative medicine tool. A narrative review. **J Biol Regul Homeost Agents**, 2020.

RETH, M. Hydrogen peroxide as second messenger in lymphocyte activation. **Nat Immunol.**, v. 3, n. 12, p.1129-1134, 2002.

ROLÁN, D.V.; et al. Neurological symptoms following exposure to ozone. **J Neurol.**, v. 259, p. 2740-2, 2012.

SAMPAIO, N. DA R.; CRUZ, L. R. O.; MEDRADO, A. P. Ozonotherapy in the treatment of Low Back Pain associated to Lumbar Disk Herniation – A systematic review. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 8, n. 4, p. 579–587, 2018.

SANCHEZ, C. M. S. **A utilização do óleo ozonizado para o tratamento tópico de lesões em porquinho da índia - relato de caso.** Trabalho monográfico de conclusão do curso de Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Animais Selvagens, p. 38, 2008.

SENADO FEDERAL (BRASIL). **Projeto de Lei do Senado nº 227, de 2017. Autoriza a prescrição da Ozonioterapia em todo o território nacional.** Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/130041>. Acesso em: 13 de junho de 2019.

SHEA, B. J., et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 62, p. 1013-1020, 2009.

SHEA, B. J.; et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. **BMC Medical Research Methodology**, v. 7, n. 10, 2007.

SHEN, L.; et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **J Orthop Surg Res.**, v. 12, n. 16, p. 1-12, 2017.

SIEMSEN, C.H. **Ozon-Anwendung bei akuten und chronischen Gelenkerkrankungen, in Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie** (E. G. Beck, and R. Viebahn-Hänsler, Eds.), v-9.2 1-v-9.2 14, 1995.

SMITH, et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Med Gas Res.**, v. 7, n. 3, p. 212–219, 2017.

SOLOVASTRU, G. L. et al. Randomized, Controlled Study of Innovative Spray Formulation Containing Ozonated Oil and a-Bisabolol in the Topical Treatment of Chronic Venous Leg Ulcers. **Advances In Skin & Wound Care**, v. 28, n. 9, p. 406–409, 2015.

SÖNMEZ, O.; et al. The evaluation of ozone and betahistine in the treatment of tinnitus. **Eur Arch Otorhinolaryngol.**, v. 270, p. 1999-2006, 2013.

STEPPAN, J. et al. A Metaanalysis of the Effectiveness and Safety of Ozone Treatments for Herniated Lumbar Discs. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**, v. 21, n. 4, p. 534–548, 2010.

STEPAN, T.; et al. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. **J Vasc Interv Radiol.**, v. 21, n. 4, p. 534-48, 2010.

STROKER G. **The surgical uses of ozone.** Lancet. 1916.

SUN, N.; et al. Clinical observation of fallopian tube obstruction recanalization by ozone. **Pak J Med Sci.**, v.33, p. 290-294, 2017.

SUNNEN, G.V. Ozone in Medicine: Overview and Future Directions. **J. Adv. Med**, v. 1, n. 1, p. 159–174, 1988. Disponível em:<<http://www.triroc.com/sunnen/topics/ozonemed.htm>>. Acesso em: 01 de dezembro de 2021.

TARA, F.; et al. The Effects of Ozonated Olive Oil and Clotrimazole Cream for Treatment of Vulvovaginal Candidiasis. **Altern Ther Health Med.**, v. 22, p. 44-9, 2016.

TOMAN, H.; et al. Severe headache following ozone therapy: Pneumocephalus. **Agri.**, v. 29, p. 132-136, 2017.

TURCIC, J. et al. Effects of ozone on how well split-thickness skin grafts according to Thiersch take in war wounds. Results of prospective study. **Langenbecks Archiv fur Chirurgie**, v. 380, n. 3, p. 144–148, 1995.

VAIANO, A.S.; et al. Transient cortical blindness after intradiscal oxygenozone therapy. **Indian J Ophthalmol.**, v. 64, p. 944-946, 2016.

VAILLANT, J. D. et al. Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 714, n. 1-3, p. 318-324, 2013.

VALDIR RAUPP. **Projeto de Lei do Senado no 227/2017.** p. 1–5, 2017.

VANNI, D.; et al. Intraforaminal ozone therapy and particular side effects: preliminary results and early warning. **Acta Neurochir (Wien).**, v. 158, p. 491-6, 2016.

VIEBAHN-HÄNSLER, R.; LEÓN FERNÁNDEZ, O. S.; FAHMY, Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept-Guidelines and Treatment Strategies. **Ozone: Science and Engineering**, v. 34, n. 6, p. 408–424, 2012.

WAINSTEIN, J. et al. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. **Diabetes technology & therapeutics**, v. 13, n. 12, p. 1255–1260, dez. 2011.

WAINSTEIN, J.; et al. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. **Diabetes Technol Ther.**, v. 13, p. 1255-60, 2011.

WFOT Scientific Advisory Committee. **WFOT's Review on Evidence Based Ozone Therapy**. Versão 1, 2015.

WU, Z.; et al. Percutaneous treatment of non-contained lumbar disc herniation by injection of oxygen-ozone combined with collagenase. **Eur J Radiol.**, v. 72, p. 499-504, 2009.

ZADEH, N.; et al. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. **Complement Ther Med.**, v. 42, p. 240–247, 2019.

ZAKY, S.; et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. **J Altern Complement Med.**, v.17, p. 259-63, 2011.

ZHANG, J.; et al. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. **Oxid Med Cell Longev.**, 273475, 2014. doi: 10.1155/2014/273475.

ZHOU, Y.T.; et al. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial. **J Invest Surg**, v. 29, p. 254-9, 2016.

ANEXOS

Apêndice 1 – Lista dos Estudos Incluídos no Mapa de Evidências Científicas da Ozonioterapia Médica

Andrade RR, Oliveira-Neto OB2, Barbosa LT3, Santos IO4, Sousa-Rodrigues CF5, Barbosa FT6. Rev Bras Anesthesiol. 2019 Sep 11. pii: S0034-7094(18)30585-3. doi: 10.1016/j.bjan.2019.06.007. [Epub ahead of print] <http://rba.elsevier.es/pt-efetividade-da-ozonioterapia-comparada-outras-articulo-S0034709418305853>

Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, et al. Short term therapeutic effects of ozone in the management of pain in knee osteoarthritis: A Meta-analysis. 2019. <http://dx.doi.org/10.1002/pmrj.12088>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30689297>

Carmona L. Revisión sistemática: ozonioterapia en enfermedades reumáticas TT - OT in rheumatic diseases: a systematic review. Reum clín. 2006;2(3):119-123. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699258X06730327>

Centro Cochrane do Brasil. Ozonioterapia no Tratamento da dor lombar: revisão sistemática da literatura. 2013. [unpublished] <https://cajaclin.com.br/wp-content/uploads/2019/05/21-ozonioterapia-no-tratamento-da-dor-lombar.pdf>

Centro Cochrane do Brasil. Ozonioterapia no tratamento da úlcera crônica de membros inferiores: revisão sistemática de literatura. 2013. [unpublished] <https://cajaclin.com.br/wp-content/uploads/2019/09/COCHRANE-Rev.-Sistem%C3%A1tica-Oz%C3%B4nio-e-%C3%A1lceras-2013.pdf>

Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, Neves N. OT for low back pain. A systematic review. TT - OT for low back pain. A systematic review. Acta Reum Port. 2018;43(3):172-181. http://actareumatologica.pt/article_download.php?id=1331

Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, et al. Ozonioterapia na Osteoartrose do Joelho: Revisão Sistemática. TT - [OT in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review]. Acta Med Port. 2018;31(10):576-580. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.10330>. http://actareumatologica.pt/article_download.php?id=1331

Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. OT for the treatment of chronic wounds: A systematic review. Int Wound J. 2018;15(4):633-644. doi:10.1111/iwj.12907 <https://doi.org/10.1111/iwj.12907>

Liu J, Zhang P, Tian J, et al. OT for treating foot ulcers in people with diabetes. Cochrane database Syst Rev. 2015;(10):CD008474. doi:10.1002/14651858.CD008474.pub2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008474.pub2>

Magalhaes FNDO, Dotta L, Sasse A, et al. OT as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2012;15(4):534-548. doi:10.1016/j.jvir.2009.12.393.

<https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MTU5Mg%3D%3D&journal=66>

Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular OT efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2019;42:240-247.

doi:10.1016/j.ctim.2018.11.023.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0965229918307337?via%3Dihub>

Raeissadat SA, Tabibian E, Rayegani SM, Rahimi-Dehgolan S, Babaei-Ghazani A. An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O₂-O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res*. 2018;11:2537-2550.

doi:<https://dx.doi.org/10.2147/JPR.S175441>.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30498370>

Sampaio N da R, Cruz LRO, Medrado AP. A utilização da Ozonioterapia no tratamento da lombalgia associada à hérnia de disco lombar – Uma Revisão Sistemática TT - Ozonotherapy in the treatment of Low Back Pain associated to Lumbar Disk Herniation – A systematic review. *Rev Pesqui Fisioter*. 2018;8(4):579-587.

<https://www5.bahiana.edu.br/index.php/fisioterapia/article/view/2107/2164>

Steppan J, MeadeSR T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(4):534-548. doi:10.1016/j.jvir.2009.12.393.

[https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(09\)01668-6/fulltext](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(09)01668-6/fulltext)

Apêndice 2 – Lista dos Estudos Excluídos no Mapa de Evidências Científicas da Ozonioterapia Médica

Motivo da exclusão: Falha metodológica, não é revisão sistemática

AlBedah AMN, Khalil MKM, Elolemy AT, Alrasheid MHS, Al Mudaiheem A, Elolemy TMB. OT in postgraduate theses in Egypt: systematic review. J Egypt Public Health Assoc. 2013;88(2):57-66. doi:10.1097/01.EPX.0000431630.91853.ce. https://journals.lww.com/epha/Fulltext/2013/08000/Ozone_therapy_in_postgraduate_theses_in_Egypt_.1.aspx

Anzolin AP, Bertol CD. Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática. Br J Pain. 2018;1(2):171-175. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2595-31922018000200171&script=sci_arttext&tlng=pt

Motivo da exclusão: Não enfoca a Ozonioterapia clínica

Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44(5):568-585. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.026>.

Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Orthop Surg Res. 2017;12(1):16. doi:10.1186/s13018-017-0521-3. <https://joser-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13018-017-0521-3>

Motivo da exclusão: Texto completo em chinês

Y.-G. D, W.-J. W. Radiofrequency ablation combined with ozone in the treatment of lumbar disc herniation: A meta-analysis. Chinese J Tissue Eng Res. 2014;18(13):2096-2103. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.13.022. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607994237>