

Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: a systematic review

Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática

Ana Paula Anzolin¹, Charise Dallazem Berto^{1,2}

DOI 10.5935/2595-0118.20180033

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Osteoarthritis affects 85% of the population over 75 years of age. It is divided into primary and secondary, however despite the knowledge at the molecular level the treatments are not yet fully effective. However, ozone therapy emerges as an alternative therapy, which is low cost and seems effective in the treatment of chronic pain. The objective of this study was to evaluate the current evidence to support or to refute the use of ozone therapy in the treatment of patients with osteoarthritis.

CONTENTS: Systematic review using the keywords “ozone therapy”, “ozone”, “osteoarthritis”, “arthritis”, “randomized”, “controlled” and “meta-analysis”. The selection of publications was based on inclusion and exclusion criteria. In total, 9 articles were used. Among the 9 articles found regarding ozone therapy in osteoarthritis, 7 of them clearly show the benefits of ozone. The concentrations of ozone used in the studies ranged from 20µg/mL to 15g/mL. The route of administration was intra-articular and rectal insufflation. The frequency of use was, on average, 1 to 3 times a week and the treatment time was between 3 to 4 months in most of the studies.

CONCLUSION: The use of ozone produces clinically relevant benefits in patients with osteoarthritis. Therefore, ozone therapy in osteoarthritis represents a low-cost, efficient therapeutic alternative that should be implemented in the country's Public Health, considering the prevalence of the disease.

Keywords: Complementary therapies, Ozone, Osteoarthritis, Therapeutic use.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A osteoartrose atinge 85% da população com mais de 75 anos. A mesma é dividida em primária e secundária, porém apesar do conhecimento a nível molecular, os tratamentos ainda não são totalmente eficazes. Entretanto, a ozonioterapia, é de baixo custo e parece efetiva no tratamento da dor crônica. O objetivo deste trabalho foi avaliar as evidências atuais que apoiem ou refutem o uso da ozonioterapia no tratamento de pacientes com osteoartrose.

CONTEÚDO: Revisão sistemática, utilizando as palavras-chave: “ozone therapy”, “ozone”, “osteoarthritis”, “arthritis”, “randomized”, “controlled” e “meta-analysis”. A seleção das publicações foi feita a partir de critérios de inclusão e exclusão. Ao total foram utilizados 9 artigos. Dentre os 9 artigos encontrados a respeito de ozonioterapia na osteoartrose, 7 deles mostraram claramente os benefícios do ozônio. As concentrações de ozônio utilizadas nos estudos variaram de 20µg/mL a 15g/mL. A via de administração utilizada foi a intra-articular e a insuflação retal. A frequência do uso foi, em média, de 1 a 3 vezes por semana e o tempo de tratamento foi entre 3 a 4 meses na maior parte dos estudos.

CONCLUSÃO: O uso do ozônio produz benefícios clinicamente relevantes em pacientes com osteoartrose, portanto a ozonioterapia na osteoartrose representa uma alternativa terapêutica de baixo custo, e eficiente, que deve ser implantada na Saúde Pública do país, tendo em vista a prevalência da doença.

Descritores: Osteoartrite, Ozônio, Terapias complementares, Uso terapêutico.

INTRODUÇÃO

Atualmente, a “doença articular degenerativa”, é sinônimo dos termos osteoartrite, osteoartrose e artrite degenerativa. A *American Rheumatic Association* (ARA) e a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) adotaram o termo “osteoartrite” em vez de doença articular degenerativa ou osteoartrose ou artrose, devido à fase inflamatória da doença¹. A ozonioterapia começou a ser utilizada na Alemanha e na União Soviética na primeira guerra mundial, se dissipando pela Europa, China e América, porém apenas na Rússia, Cuba, Espanha e Itália a técnica é legalizada. As publicações sobre seu uso na osteoartrose ainda são limitadas².

O potencial da ozonioterapia tem apresentado bons resultados. Em estudo realizado em Dubai, com 220 pacientes com osteoartrite, tratados durante 3 anos com ozonioterapia intra-articular, em uma concentração de 20µg/mL, duas vezes por semana, mostrou diminuição significativa da dor, demonstrando o efeito analgésico do ozônio na osteoartrose³.

1. Universidade de Passo Fundo, Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano, Passo Fundo, RS, Brasil.

2. Universidade de Passo Fundo, Curso de Farmácia, Passo Fundo, RS, Brasil.

Apresentado em 31 de janeiro de 2018.

Aceito para publicação em 02 de maio de 2018.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Campus I, BR 285 – Bairro São José

99052-900 Passo Fundo, RS, Brasil.

E-mail: anapaulasordianzolin@gmail.com

A ozonioterapia muitas vezes é comparada com a câmara hiperbárica de oxigênio (OHB), entretanto, a aplicação intra-articular de 10mL do gás ozônio, é mais eficiente, prática, de baixo custo, do que a câmara hiperbárica⁴.

A OHB é uma modalidade terapêutica que oferece oxigênio puro (100%) em um ambiente pressurizado a um nível acima da pressão atmosférica; e a ozonioterapia é uma mistura gasosa de cerca de 95% de oxigênio e não mais que 5% de ozônio⁵. A OHB promove a cicatrização, aumento da capacidade bactericida dos neutrófilos, efeito tóxico sobre micro-organismos, vasoconstrição arteriolar com consequente redução do edema, e diminuição da lesão por isquemia e reperfusão, diminuição do tempo de consolidação de fraturas. Ocorre a estimulação da angiogênese (após 22 horas da OHB), bem como a formação de colágeno (após 2 a 4 horas da OHB), melhorando o processo de reparação óssea⁵. Entretanto, é apenas um tratamento paliativo porque, assim que o paciente sai da câmara, a hipóxia recomeça nas áreas isquêmicas e o efeito terapêutico é mínimo e temporário.

Por outro lado, na ozonioterapia, o ozônio desencadeia uma série de mecanismos que levam à normalização da oferta de oxigênio por vários dias com consequentes efeitos, ou seja, pode corrigir doenças ligadas à isquemia, infecções, retardo na cicatrização e estresse oxidativo⁶. A ozonioterapia apresenta um efeito mais prolongado e potente quando comparado a OHB, porém é necessário entender quando cada técnica deve ser aplicada.

O mecanismo de ação do ozônio não é totalmente conhecido, visto que os estudiosos que utilizam a ozonioterapia se preocupam principalmente em conhecer a dose terapêutica sem buscar entender como o ozônio atua no sistema biológico⁶.

O ozônio fisicamente se dissolve em água pura, e em garrafa de vidro bem fechada o ozônio fica ativo por alguns dias. Por outro lado, em contato com o oxigênio, assim que é dissolvido em água biológica (solução fisiológica, plasma, linfa, urina) o ozônio reage imediatamente⁶. É incorreto pensar que o ozônio penetra por meio da pele e/ou mucosas e permanece nas células, pois logo após a aplicação, o ozônio deixa de existir. Ou seja, o ozônio reage com ácidos graxos poli-insaturados, antioxidantes, compostos tióis, como glutatona e albumina e, dependendo da dose, também reage com carboidratos, enzimas, DNA e RNA. Todos esses compostos atuam como doadores de elétrons e sofrem oxidação⁶.

Conforme Anagha et al.⁷, há três possíveis mecanismos de ação para o ozônio. O primeiro está relacionado à inativação de micro-organismos. Nas bactérias há interrupção da integridade do envelope celular através da oxidação dos fosfolipídios e lipoproteínas. Nos fungos, o ozônio inibe o crescimento celular. Nos vírus, o ozônio lesiona o capsídeo viral e perturba o ciclo reprodutivo ao interromper o contato vírus-célula com a peroxidação. O segundo está ligado ao estímulo do metabolismo do oxigênio. A terapia com ozônio provoca um aumento na taxa de glicólise dos glóbulos vermelhos, elevando a estimulação do 2,3-difosfoglicerato, o que leva a um aumento na quantidade de oxigênio liberado para os tecidos. Ocorre uma estimulação da produção de enzimas que atuam como sequestrantes de radicais livres e protetores da parede celular, e de vasodilatadores, como a prostaciclina. O terceiro está ligado à ativação do sistema imunológico. O ozônio administrado em concentrações entre 30 e 55µg/mL aumenta a produção de interferon e diminui o fator de necrose tumoral e de interleucina-2, diminuindo a intensidade das reações imunológicas subsequentes⁷.

Na osteoartrose, o ozônio irá ativar o metabolismo celular, induzir a síntese de enzimas antioxidantes, reduzir a síntese de prostaglandinas, melhorar o funcionamento do sistema redox reduzindo o estresse oxidativo, e aumentar o suprimento de oxigênio tecidual através de ação hemorreológica, vasodilatação e estímulo angiogênico⁸.

As vantagens da terapia com ozônio é a prevenção do estresse oxidativo, normalizando os níveis de peróxido orgânico ativando a superóxido dismutase⁹. As desvantagens estão relacionadas à possibilidade de oxidação em excesso, geração de radicais livres, e peroxidação de lipídios alterando a permeabilidade da membrana, resultando em lesão celular ou eventual morte celular⁹. Além disso, o ozônio pode causar risco de embolia se for injetado diretamente pela via intravenosa; sensação de queimadura nos olhos; dificuldade em respirar e efeitos como rinite, náuseas, vômitos, problemas cardíacos, problemas no trato respiratório e irritação⁷.

Na prática clínica, para ter segurança quando se trabalha com o ozônio, deve-se usar um gerador de ozônio preciso e equipado com um fotômetro padronizado que permite determinar a concentração de ozônio em tempo real, e coletar um volume preciso de gás com uma concentração definida de ozônio, pois a dose total é calculada multiplicando a concentração de ozônio com o volume de gás⁶.

A ozonioterapia na osteoartrose surge como uma terapêutica integrativa, de baixo custo e que parece efetiva. A busca por comprovações de tratamento eficazes é imprescindível tendo em vista a prevalência da doença. Nesse contexto, a presente revisão tem como objetivo avaliar as evidências atuais que apoiem ou refutem o uso da ozonioterapia no tratamento da osteoartrose.

CONTEÚDO

A pesquisa foi realizada nos bancos de dados Medline, Pubmed, *Cochrane Controlled Trial Register* e *Cochrane Databases Systematic Reviews* (Cochrane Library), utilizando as palavras-chaves *ozone therapy, ozone, osteoarthritis, arthritis, randomised, controlled e meta-analysis*.

Foram incluídos todos os estudos disponíveis, na íntegra, que informaram:

- Revisões sistemáticas ou meta-análises de ensaios clínicos controlados randomizados ou pré-clínicos que avaliam o uso da ozonioterapia por via intra-articular ou retal em humanos e/ou animais com osteoartrose (ou osteoartrose induzida) em tratamento não cirúrgico;
- Estudos que apresentam como desfecho primário a avaliação da intensidade da dor.

Os critérios de exclusão foram estudos que avaliaram a artrite séptica, levando em consideração a resposta antibacteriana do ozônio, e estudos que avaliaram a ozonioterapia com outro enfoque que não a osteoartrose.

Dos 70 estudos potencialmente elegíveis pesquisados na Medline e no Pubmed (palavras-chaves: *ozone therapy AND osteoarthritis; ozone therapy AND arthritis; ozone AND arthritis*), apenas um estudo incluía a palavra meta-análise. Dos estudos selecionados, dos quais estavam disponíveis na íntegra, 18 estudos preenchiam os critérios de inclusão apresentando qualidade das evidências, entretanto em 9 desses artigos não tinha relação direta da ozonioterapia e osteoartrose. Dessa forma, 9 estudos preencheram os critérios de inclusão para a elaboração da revisão sistemática. Os resumos e comentários dos estudos avaliados estão inseridos na tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos estudos avaliados e suas diferenças na metodologia e conclusões

Autores	Tipos de estudos	Concentração e volume do ozônio	Parâmetros avaliados	Conclusões
Shen et al. ²³	Meta-análise. 1493 pacientes incluídos na randomização. Grupos: PRP, grupo controle incluindo HA, placebo, ozônio e corticosteroides, por via intra-articular.	15mL Concentração não descrita	Dor Escores funcionais WOMAC	As injeções de PRP intra-articulares foram mais eficazes no tratamento da osteoartrose do joelho em termos de dor, alívio e melhoria da função autorrelatada nos 3, 6 e 12 meses de acompanhamento, em comparação com outras injeções, incluindo placebo com solução fisiológica, HA, ozônio e corticosteroides.
Lopes de Jesus et al. ¹⁸	Estudo clínico controlado com placebo randomizado, duplamente encoberto, com 98 pacientes que tinham osteoartrite sintomática do joelho. Grupos: Grupo 20 µg/mL intra-articular de ozônio ou placebo por 8 semanas.	20µg/mL	Dor: (escala analógica visual) - EAV, <i>Lequesne Index</i> , <i>Timed Up and Go Test</i> (TUG Test), SF-36, WOMAC e <i>Geriatric Pain Measure</i> (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
Feng e Beiping ²²	76 pacientes distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Grupo 1: Ozônio: injeção na cavidade articular do joelho e celecoxibe e cloridrato de glucosamina oral por 6 semanas; Grupo 2: Controle: celecoxibe e o cloridrato de glucosamina via oral por 6 semanas.	20µg/mL	Capacidade funcional (padrão de joelho de Lysholm); Intensidade da dor (EAV)	A injeção intra-articular de ozônio mais celecoxibe oral e glucosamina podem diminuir significativamente a intensidade da dor em pacientes com osteoartrite leve a moderada e melhorar seu estado funcional antes do celecoxibe oral e somente a glucosamina.
Duyms et al. ²⁴	102 pacientes, divididos em 3 grupos: Grupo PRP: recebeu 2 doses de injeção intra-articular de PRP Grupo HA: recebeu dose única de HA Grupo ozônio: recebeu 4 doses de ozônio. Tempo de tratamento: 12 meses.	30µg/mL, 15mL	Dor (Escala WOMAC ² e EAV)	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.
León Fernández et al. ¹⁹	Ensaio clínico randomizado com 60 pacientes. Grupo MTX: recebeu recebeu MTX, ácido fólico e Ibuprofeno Grupo MTXbozone: recebeu o mesmo que o grupo MTX e mais ozônio por insuflação retal. Tempo de tratamento: 21 dias.	25mg/L a 40mg/L em aplicação escalonada e em ordem crescente.	Atividade da doença, Índice de incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI) Marcadores bioquímicos de estresse oxidativo antes e depois 20 dias de tratamento.	MTXbozone aumentou a resposta clínica do MTX em pacientes com artrite reumatoide. Os resultados sugerem que o ozônio pode aumentar a eficácia do MTX provavelmente porque ambos compartilham alvos terapêuticos comuns. O tratamento com ozônio é capaz de ser um complemento terapia no tratamento da artrite reumatoide.
Hashemi et al. ²⁶	Ensaio clínico randomizado com 80 pacientes Grupo 1: Dextrose, Grupo 2: Ozonioterapia As injeções foram repetidas três vezes com intervalos de 10 dias. A dor foi mensurada antes do tratamento e 3 meses após as injeções intra-articulares.	15g/mL no grupo ozonioterapia e dextrose hipertônica a 12,5% no grupo dextrose.	Dor (escala McMaster e EAV)	A injeção intra-articular de dextrose ou ozônio poderia diminuir significativamente a dor em pacientes com osteoartrose melhorando o seu estado funcional. Porém não houve diferença significativa entre os grupos nos resultados.
Vaillant et al. ²⁰	Estudo em ratos divididos em 4 grupos de 45 animais cada: Grupo 1: Controle, só recebeu o estresse da agulha no espaço articular 3 vezes/ semana; Grupo 2: Receberam peptidoglicano-polissacarídeo (PG/PS); Grupo 3: semelhante ao grupo 2, mas após 10 dias de PG/PS receberam 0,2 mL intra-articular de mistura de ozônio/ oxigênio Grupo 4: semelhante ao grupo 3, mas o tratamento com ozônio foi substituído pelo oxigênio. Tempo de tratamento: 24 dias.	A dose do ozônio foi calculada de acordo com o peso. A concentração de ozônio foi 20mg/mL e a dose total administrada foi de 80mg/kg.	Citocinas, óxido nítrico e níveis de estresse oxidativo em homogeneizados de baço e processos inflamatórios.	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 Grupo 4 (PG/PS+oxigênio) não demonstrou esses efeitos.

Continua...

Tabela 1. Resumo dos estudos avaliados e suas diferenças na metodologia e conclusões – continuação

Autores	Tipos de estudos	Concentração e volume do ozônio	Parâmetros avaliados	Conclusões
Mishra et al. ²¹	Estudo clínico randomizado com 46 pacientes divididos em 3 grupos: Grupo ozônio intra-articular, Grupo metilprednisolona e, Grupo ozônio quando houve falha da metilprednisolona. Tempo de tratamento: 3 meses.	30µg/mL, 10mL	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.
Al-Jaziri e Mahmoodi ⁹	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 (EAV de dor de 6 faces)	O estudo valida o efeito analgésico da injeção de oxigênio do ozônio na osteoartrite das articulações e coluna vertebral.

PRP = plasma rico com plaquetas; WOMAC = *Western Ontario e McMaster Universities Osteoarthritis Index*; HA = ácido hialurônico; MTX = metotrexato.
Fonte: Dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

O envelhecimento é uma realidade do mundo atual tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento e, portanto, a legislação deve garantir o direito de um envelhecimento com qualidade de vida e funcionalidade¹⁰. Dentre as doenças do aparelho locomotor mais frequente no mundo, na população idosa, a osteoartrite merece destaque, pois é a segunda doença crônica mais prevalente nos idosos ficando atrás apenas da hipertensão¹¹. Portanto, com o aumento da expectativa de vida da população, o tratamento das doenças degenerativas articulares é de interesse em saúde pública.

No Brasil não há dados precisos sobre a prevalência da osteoartrite e nem o custo estimado do tratamento e das despesas previdenciárias decorrentes de complicações da osteoartrite. Nos Estados Unidos, em 2004, 86 bilhões de dólares foram destinados ao tratamento da osteoartrite. A venda de fármacos/suplementos para osteoartrite movimentou 760 milhões de dólares¹².

Apesar disso, o tratamento clínico da osteoartrite ainda é motivo de debate. Mesmo após vários anos de pesquisa e investimento, ainda existem dúvidas a respeito do tratamento ideal.

A ozonioterapia, pode representar uma terapia integrativa, eficaz no tratamento da osteoartrite. No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) ainda não reconhece a ozonioterapia. Esse conselho permite que o gás seja utilizado em pesquisas científicas, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde¹³, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos, o que inclui a aprovação do projeto de pesquisa por Comitê de Ética em Pesquisa (CFM Parecer nº 13/09, a ozonioterapia é procedimento experimental submetido às normas da Resolução CNS nº 196/96, 2009)¹⁴. Em 2006, foi fundada no Brasil a ABOZ (Associação Brasileira de Ozonioterapia) que visa regulamentar legalmente a ozonioterapia. Em 2017, foi aprovado pelo Senado o Projeto de Lei nº 227 que autoriza a prescrição da ozonioterapia em todo território nacional e, a mesma segue para votação no plenário¹⁵. O CFM, por meio do despacho nº 073/17¹⁶, convidou os membros da ABOZ a comparecerem para o processo de análise da ozonioterapia¹⁶. Já em 2018, no 1º Congresso Internacional de Práticas Integrativas e Saúde Pública (INTERCONGREPICS), o Ministério da Saúde do Brasil incluiu a ozonioterapia como uma prática integrativa e complementar do Sistema Único de Saúde (SUS). Esses tratamentos utilizam recursos terapêuticos baseados em conhecimentos tradicionais e, somando

todas as práticas, estima-se que cerca de 5 milhões de pessoas, por ano, se beneficiem dessa política¹⁷.

Dentre os 9 artigos encontrados a respeito de ozonioterapia na osteoartrite, 7 deles mostraram claramente os benefícios do ozônio em estudo prospectivo³; comparando a eficácia do ozônio com placebo¹⁸; ou em associação a tratamentos convencionais, como com metotrexato¹⁹, com peptidoglicano-polissacarídeo (PG/PS)²⁰, com metilprednisolona²¹ e, com celecoxibe e glucosamina²².

Em estudo que avaliou 220 pacientes tratados com 20 µg/mL de ozônio, 2 vezes por semana por 3 anos, foi comprovado o efeito analgésico da injeção de ozônio na osteoartrite de articulações e coluna vertebral³.

Alívios da dor, da rigidez, da incapacidade física, melhora funcional e da qualidade de vida foram observados com o uso do ozônio em relação a metilprednisolona²¹, em pacientes com osteoartrite do joelho¹⁸, em pacientes com osteoartrite leve a moderada com injeção intra-articular de ozônio^{18,21,22}.

Pacientes com artrite reumatoide que usaram ozônio (via retal) aumentaram a resposta clínica e a eficácia do MTX, provavelmente porque ambos compartilham alvos terapêuticos comuns¹⁹.

Nos estudos em que não foram observados benefícios, dois deles compararam o ozônio com o PRP^{23,24}, porém não foram descritas as concentrações de ozônio utilizadas, o que pode ter influenciado no resultado negativo²³. Além disso, o PRP é considerado um avanço promissor quanto ao tempo de regeneração tecidual, o que pode limitar a comparação com o ozônio. Entretanto, o PRP exige cuidado na manipulação do sangue e é uma terapia invasiva, pois o paciente precisa apresentar quadro clínico estável para serem retirados cerca de 500 mL de sangue para a realização do PRP, e seu custo varia em torno de 3 mil reais cada aplicação²⁵. Em contrapartida, a ozonioterapia manipula volumes de sangue inferiores que o PRP e seu custo é menor. Além disso, pode-se optar por vias menos invasivas que a via intra-articular, como a via retal.

Ao contrário dos pulmões e dos olhos que são muito sensíveis ao ozônio por apresentarem um percentual baixo de antioxidantes, o sangue tem um limite de toxicidade maior, sendo mais fácil de trabalhar⁶.

Hashemi et al.²⁶ também não observaram benefícios do ozônio em relação à dextrose, porém pode não ter sido observado, pois não foi usada a escala de WOMAC que é mundialmente aceita e mais eficiente e conhecida para doenças articulares.

Na literatura há divergências quanto às concentrações terapêuticas de ozônio e os efeitos adversos, porém sabe-se que para evitar a toxicidade do ozônio, o mesmo precisa ser controlado e usado com cuidados⁶.

As concentrações de ozônio variaram de 20µg/mL¹⁸; outros de 25mg/L a 40mg/L¹⁹. As vias de administração intra-articular e insuflação retal mostraram benefícios no tratamento da osteoartrose com o uso do ozônio.

Os estudos que utilizaram uma dose menor, cerca de 20µg/mL a 30µg/mL^{3,21,22,24}, via intra-articular, apresentaram diferença significativa entre os tratamentos a favor do ozônio.

Apenas em um estudo foi utilizada uma dose maior, 15g/mL por via intra-articular, e não foram observados os benefícios do ozônio²⁶. A frequência do uso, em média, foi de 1 a 3 vezes por semana^{3,20,26}. O tempo das avaliações variaram de 21 dias¹⁹ via insuflação retal a 12 meses²⁴ via intra-articular. E o tempo de tratamento na maior parte dos estudos foi de 3 a 4 meses^{3,18,21,22}.

O estudo que avaliou apenas por 24 dias²⁰ foi realizado em ratos. Já o estudo¹⁹ que avaliou apenas por 21 dias utilizou o ozônio (via retal) associado a outros fármacos, como anti-inflamatório, os quais não devem ser utilizados por muito tempo, o que explica o pouco tempo de uso.

Concentrações de cerca de 20µg/mL a 40mg/L, durante 3 a 4 meses mostram eficácia e benefícios do ozônio^{3,18,21,22}.

Nesse sentido, percebe-se a necessidade da regulamentação da ozonioterapia, não somente para o tratamento da osteoartrose, mas também de outras doenças, para que sejam definidas as concentrações eficazes, bem como o tempo de tratamento. Com a regulamentação do procedimento, outros nichos de pesquisa surgem, como por exemplo, máquinas ozonizadas e medidores das concentrações de ozônio em diferentes fluidos (ar, sangue, óleo, entre outros).

CONCLUSÃO

O ozônio produz benefícios clinicamente relevantes que apoiam o seu uso para efeito analgésico, alívio da dor, da rigidez e da incapacidade física, diminuição da inflamação das articulações e melhora da qualidade de vida em pacientes com osteoartrose. Essa aplicação pode ser tanto por via intra-articular como via retal, e em associação com outros fármacos comumente utilizados no tratamento da osteoartrose. Porém, há a necessidade de futuros estudos para elucidar e padronizar a questão das concentrações que devem ser usadas, frequência de aplicação, e tempo de tratamento adequados.

A ozonioterapia na osteoartrose representa uma terapêutica integrativa de baixo custo e eficiente, que deve ser implantada na Saúde Pública, tendo em vista a prevalência da doença.

REFERÊNCIAS

1. Salter RB. Distúrbios e lesões do sistema musculoesquelético. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. 699p.
2. Falzoni W. O ozônio: ozonioterapia: um "novo" tratamento, com uma longa tradição. In: 1º Congresso Internacional de Ozonioterapia, Belo Horizonte, MG [acesso em 25

3. Al-Jaziri AA, Mahmoodi SM. Efeito analgésico da injeção de oxigênio do ozônio na osteoartrite da coluna e da articulação. Saudi Med J. 2008;29(4):553-7.
4. Bocci V, Aldinucci C. Biochemical medications induced in human blood by oxygenation-ozonation. J Biochem Mol Toxicol. 2006;20(3):133-8.
5. Val RC, Silva RC, Nunes TA, Souza TK. O papel da oxigenoterapia hiperbárica na doença vascular periférica. J Vasc Bras. 2003;2(3):171-6.
6. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res. 2018;37(4):425-35.
7. Anagha VS, Arun VS, Digamber MS, Swati VP, Mahesh SC, Mrinal VS, et al. Ozone therapy: healing properties of the blue gas. Int J Oral Health Dentistry. 2016;2(1):35-8.
8. Rapposelli D. Ozone safe, effective for knee osteoarthritis pain. 2017. [acesso em 5 abr 2018]. Disponível em: <https://www.clinicalpainadvisor.com/arthritis/intra-articular-ozone-injections-shown-to-be-beneficial-for-knee-oa-pain/article/684149/>.
9. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: a clinical review. J Nat Sc Biol Med. 2011;2(1):66-70.
10. de la Fuente J, Santiago J, Román A, Dumitrache C, Casasanto D. When you think about it, your past is in front of you: how culture shapes spatial conceptions of time. Psychol Sci. 2014;25(9):1682-90.
11. Lebrão ML, Laurenti R. Condições de saúde. In: Lebrão ML, Duarte, YAO, organizador. O Projeto SABE no Município de São Paulo: uma abordagem inicial. Brasília: OPAS/MS; 2003. 75-91p.
12. Senate. Committee on health, education, labor and pensions. Subcommittee on aging (United States of American). Arthritis: a national epidemic: hearing before the subcommittee on aging of the committee on health, education, labor and pensions United States Senate one hundred eighth congress. Washington: Committee on Health, Education, Labor and Pensions; 2005.
13. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução nº 196, de 16 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 1996; seção 1.
14. Conselho Federal de Medicina (Brasil). Parecer nº 13, de 9 de julho de 2009. A ozonioterapia é procedimento experimental submetido às normas da Resolução CNS nº 196/96. Diário Oficial da União; seção 1, 2009.
15. Senado Federal (Brasil). Projeto de Lei do Senado nº 227, de 2017. Autoriza a prescrição da Ozonioterapia em todo o território nacional [acesso em 18 ago 2017]. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/130041>.
16. Conselho Federal de Medicina (Brasil). Despacho Cojur nº 073, de 1 de janeiro de 2017. Ofício 001/2017 – Solicitação de Participação de membros da ABOZ no processo de análise da Ozonioterapia [acesso em 18 ago 2017]. Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_normas.
17. Valadares C. Ministério da Saúde inclui 10 novas práticas integrativas no SUS. Brasília, DF; 2018. [acesso em 5 abr 2018]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42737-ministerio-da-saude-inclui-10-novas-praticas-integrativas-no-sus>.
18. Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LM, Monteiro I, Sant'Ana MS, Trevisani VF. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. PLoS One. 2017;12(7):e0179185.
19. León Fernández OS, Viebahn-Haensler R, Cabreja GL, Espinosa IS, Matos YH, Roche LD, et al. Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis. Eur J Pharmacol. 2016;789:313-8.
20. Vaillant JD, Fraga A, Díaz MT, Mallok A, Viebahn-Hänsler R, Fahmy Z, 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. 2013;714(1-3):318-24.
21. Mishra SK, Pramanik R, Das P, Das PP, Palit AK, Roy J, et al. Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. IJPMR. 2011;22(2):65-9.
22. 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. 2017;11(9):UC01-UC03.
23. 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(16):1-12.
24. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017;25(2):485-92.
25. Costa PA, Santos P. Platelet-rich plasma: a review of its therapeutic use. RBAC. 2016;48(4).
26. Hashemi M, Jalili P, Mennati S, Koosha A, Rohanifar R, Madadi F, et al. The effects of prolotherapy with hypertonic dextrose versus prolozone (intraarticular ozone) in patients with knee osteoarthritis. Anesth Pain Med. 2015;5(5):e27585.

