

Ozonioterapia como adjuvante no tratamento da COVID-19

Ozone therapy as an adjunct in the treatment to COVID-19

Jorge Bomfim Fróes de Farias¹, Antonio Pedro Fróes de Farias^{2,3},
Anelize Gimenez de Souza¹

1. NUCLEÛS Reabilitação Cardíaca, Santo Antônio de Jesus, BA, Brasil.

2. Faculdade de Ciências e Empreendedorismo, Santo Antônio de Jesus, BA, Brasil.

3. Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

4. Faculdade Nobre, Feira de Santana, BA, Brasil.

O surgimento da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) denominado de “coronavírus 2019” (COVID-19), se tornou uma ameaça para a população em geral e para os profissionais da saúde em todo o mundo [1]. O quadro clínico da COVID-19 é semelhante ao de outras viroses respiratórias, e incluem: febre, tosse geralmente seca, cansaço e, em casos mais graves, dispneia, sangramento pulmonar, linfopenia grave e insuficiência renal [2].

Para o diagnóstico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a coleta de amostras do trato respiratório superior ou inferior. No laboratório, a amplificação do material genético extraído da amostra de saliva ou muco, é realizada por meio de uma transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), que envolve a síntese de uma molécula de DNA fita dupla a partir de um molde de RNA, na busca por partes conservadas do código genético do coronavírus. Em pacientes com diagnóstico confirmado, o teste laboratorial deve ser repetido para avaliar a liberação de partículas virais, antes do mesmo sair do isolamento [3].

A manifestação clínica e gravidade da doença têm relação direta com a condição de saúde do indivíduo contaminado. Os sintomas podem ser leves, como em um resfriado ou gripe comum, ou evoluir para pneumonia. A terapia de suporte ventilatório como oxigenoterapia e/ou ventilação mecânica se mostra necessária como método de intervenção nos casos mais severos da doença [4]. Indivíduos com doenças respiratórias crônicas e outras comorbidades podem apresentar a forma mais grave da COVID-19 e, por este motivo, cuidados com a prevenção devem ser enfatizados [5].

Embora não exista tratamento antiviral específico recomendado e nenhuma vacina disponível, várias abordagens terapêuticas têm sido propostas, como: lopinavir/ritonavir [6]; cloroquina/hidroxicloroquina [7]; interferon alfa [8]; e o remdesivir, um inibidor da RNA polimerase com atividade *in vitro* contra vários vírus de RNA, que têm se mostrado eficaz em ensaios pré-clínicos na terapia de infecções por coronavírus [9].

Nesse momento de grave crise sanitária mundial, destacamos a pos-

Recebido: 16 de abril de 2020; Aceito 27 de abril de 2020.

Correspondência: Jorge Bomfim Fróes de Farias. Av. Barros e Almeida, 114 - Centro, Santo Antônio de Jesus - BA, 44571-013. E-mail: jbfroes@hotmail.com

sibilidade do uso do gás ozônio ou a ozonioterapia como adjuvante no tratamento antiviral da COVID-19. O gás ozônio (O_3) é uma molécula que consiste em três átomos de oxigênio em uma estrutura dinamicamente instável devido à presença de estados mesoméricos. O gás é incolor, com odor amargo e sua função básica é proteger os seres humanos dos efeitos nocivos da radiação ultravioleta. O ozônio é um composto natural facilmente gerado in situ a partir do oxigênio ou do ar e se decompõe em oxigênio com uma meia-vida de cerca de 20 minutos [10,11].

A ozonioterapia é uma técnica que utiliza uma mistura gasosa oxigênio-ozônio para fins medicinais. Esta técnica parte do princípio de que o O_3 se dissocia rapidamente e libera uma forma reativa de oxigênio que pode oxidar as células, aumentando a disponibilidade de oxigênio e ATP para a atividade celular [11]. O ozônio aumenta a taxa de glicólise dos glóbulos vermelhos, estimulando o 2,3-difosfoglicerato, promovendo um aumento na quantidade de oxigênio liberado para os tecidos. Além disso, ativa o ciclo de Krebs, aprimorando a carboxilação oxidativa do piruvato, estimulando a produção de ATP. Também causa uma redução significativa do NADH e ajuda a oxidar o citocromo C. A produção de prostaciclina, um potente vasodilatador, também é induzida por O_3 [10,12].

O ozônio pode ser considerado um pró-medicamento, uma vez que induz a ativação de uma cascata bioquímica com múltiplas ações antioxidantes sistêmicas (Figura 1) [10,11]. O_3 reage com todas as biomoléculas das membranas celulares, incluindo lipídeos, proteínas, carboidratos e DNA [13]. O ácido graxo insaturado que é encontrado nos fosfolipídeos da membrana celular, reage com O_3 para gerar peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o aldeído 4-hidroxinonenal (4-HNE). O H_2O_2 promove a via do fator de transcrição Nrf2 e a síntese de proteínas, que favorecem a sobrevivência das células. A degradação do 4-HNE envia um sinal de estresse oxidativo transitório, ativando a síntese de várias substâncias de resposta ao estresse oxidativo celular como: γ -glutamil transpeptidase, proteína de choque térmico 70 (HSP-70), hemoglobina oxigenase-1 (HO-1); além de enzimas antioxidantes, tais como superóxido dismutase, glutatona peroxidase, catalase e glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH). Esse processo representa a base do fenômeno paradoxal, para o qual uma molécula oxidante, como o O_3 , desencadeia uma potente reação antioxidante [11-13].

A utilização do ozônio tem se mostrado capaz de inativar diferentes micro-organismos, como bactérias, fungos e diferentes linhagens virais, incluindo o coronavírus [14]. O coronavírus é um vírus de RNA envelopado onde glicoproteínas ricas em cisteína presentes no envelope viral auxiliam no reconhecimento por células hospedeiras [3]. A cisteína contém um grupo tiol ou sulfidril (-SH) reduzido, essencial para fusão e entrada do vírus na célula. Os grupos sulfidril são vulneráveis à oxidação e, portanto, suscetíveis ao ozônio, devido ao seu poder oxidante. Os peróxidos criados pela administração do ozônio oxidam as cisteínas e mostram efeitos antivirais que podem servir para reduzir a carga viral [15,16].

A ação imunológica do ozônio está dirigida fundamentalmente sobre os monócitos e linfócitos T, os quais uma vez induzidos, liberam pequenas quantidades de citocinas, tais como: interferon-gama (IFN- γ) fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-2 (IL-2). A atividade moduladora da inflamação e a melhora da oxigenação nos tecidos, em combinação com a indução da ativação de anticorpos e citocinas, ajudam a estruturar a resposta imunológica de combate a diversos tipos virais [10,16].

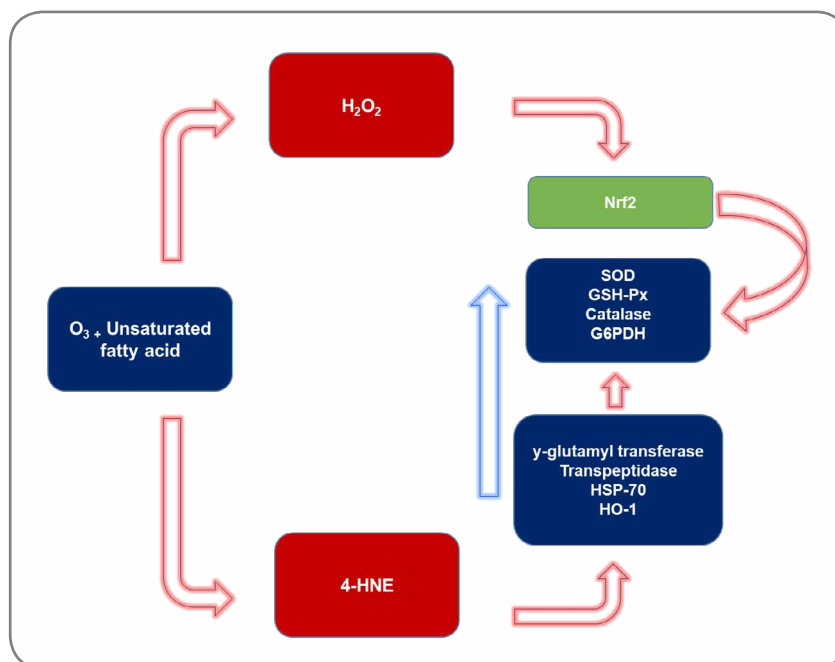


Figura 1. O mecanismo oxidativo de ação do ozônio.

Fonte: adaptado de Sciorsci et al. [11]. O₃ - Ozônio; H₂O₂ - peróxido de hidrogênio; 4-HNE - 4-hidroxinonenal; Nrf2 - fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2; SOD - superóxido dismutase; GSH-Px - glutatona peroxidase; G6PDH - glicose-6-fosfato desidrogenase; HSP-70 - proteína de choque térmico 70; HO-1 - hemoglobina oxigenase 1.

A terapia com ozônio pode ser potencialmente útil para infecção por SARS-CoV-2 em duas categorias terapêuticas: desinfecção de superfícies [14]; ou no uso sistêmico como composto adicional, a fim de melhorar o estado de saúde dos pacientes e reduzir a carga viral [17]. O mecanismo de ação já foi comprovado em outras infecções virais e envolvem: 1) indução da adaptação ao estresse oxidativo, com restauração do equilíbrio do estado redox das células; 2) indução de IFN- γ e citocinas pró-inflamatórias; 3) aumento do fluxo sanguíneo e oxigenação dos tecidos dos órgãos vitais; 4) além de poder atuar como uma autovacina quando administrada de forma sistêmica na forma de uma auto-hemoterapia [17].

Este é um momento de vigilância, de bom senso e de investigação científica [2]. Alguns estudos clínicos utilizando ozonioterapia estão sendo realizados na China e Itália para determinar a eficácia desse procedimento como adjuvante no tratamento da COVID-19 [18,19]. Como não existem vacinas ou produtos farmacêuticos específicos para o tratamento dessa doença, a utilização de práticas integrativas e complementares, após uma avaliação criteriosa de riscos e benefícios, podem auxiliar no desenvolvimento de protocolos que permitam controlar a infecção e os distúrbios causados pelo SARS-CoV-2.

Referências

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55(3):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
2. Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 e o coração. *Arq Bras Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20200209>.
3. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). 2020 Apr 06. [Actualization 2020 Apr 06; cited 2020 Apr 22]. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154623/

nlm.nih.gov/books/NBK554776/#article-52171.s8.

4. Brasil. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. [Cited 2020 Abril 22]. <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/13/Diretrizes-COVID-13-4.pdf>.
5. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020. [ahead of print].
6. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis* 2020;95:183-191. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
7. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents* 2020 :105938 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
8. Kang S, Peng W, Zhu Y, Lu S, Zhou M, Lin W et al. Recent Progress in understanding 2019 novel coronavirus associated with human respiratory disease: detection, mechanism and treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105950. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105950>
9. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter D.P, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020;295(15):4773-9. <https://doi.org/10.1074/jbc.ac120.013056>
10. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011;2(1):66-70. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319>
11. Sciorsci RL, Lillo E, Occhiogrosso L, Rizzo A. Ozone therapy in veterinary medicine: a review. *Res Vet Sci* 2020;130:240-6. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.03.026>
12. Viebahn-Hänsler R. The use of ozone in medicine: mechanisms of action. Munich. 2003. [cited 2020 Abril 23]. www.altered-states.net/barry/update247/TheUseofOzoneinMedicine.pdf.
13. Clavo B, Esparragón FR, Abreu DR, Sánchez GM, Llontop P, Bujanda DA et al. Modulation of oxidative stress by ozone therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced toxicity: review and prospects. *Antioxidants* 2019;8(12):588. <https://doi.org/10.3390/antiox8120588>
14. Hudson JB, Sharma M, Vimalanathan S. Development of a practical method for using ozone gas as a virus decontaminating agent. *Ozone Sci Eng* 2009;31(3):216-23. <https://doi.org/10.1080/01919510902747969>
15. Madu IG, Belouzard S, Whittaker GR. SARS-coronavirus spike S2 domain flanked by cysteine residues C822 and C833 is important for activation of membrane fusion. *Virology* 2009;393:265-71. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.07.038>
16. Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2020 Apr 14. [ahead of print]. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.004>
17. ISCO3. Potential use of ozone in SARS-CoV-2/COVID-19. Madri; 2020 March 14. International Scientific Committee of Ozone Therapy ISCO3. [cited 2020 April 5]. Disponível em: www.isco3.org.
18. Guangjian N, Hongzhi Y. Clinical study for ozonated autohemotherapy in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Tianjin, 2020 Feb. 24. Tianjin University. [cited 2020 April 6]. www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49947.
19. Huiling H, Tong X. A multicenter randomized controlled trial for ozone autohemotherapy in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Tianjin, 2020 Feb 23. Tianjin University. [Acesso em 2020 April 6]. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49747>.