

TRATAMENTO COM OZÔNIO NA ARTRITE REUMATOIDE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICAOZONE TREATMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A
SYSTEMATIC REVIEW

Felipe Figueiredo Moreira (ORCID: 0000-0002-6625-4084)¹
Ana Paula Santos Tartari (ORCID: 0000-0003-1070-7969)¹
Ivo Ilvan Kerppers (ORCID: 0000-0002-5901-4007)¹
Mário César da Silva Pereira (ORCID: 0000-0003-4672-6782)¹
Angela Dubiela Julik¹ (ORCID: 0000-0001-7375-6771)¹
Patricia Pacheco Tyski Suckow (ORCID: 0000-0002-5022-7612)¹
Eliane Gonçalves de Jesus Fonseca (ORCID: 0000-0002-6540-6111)¹
Raphaella Rosa Horst Massuqueto (ORCID: 0000-0002-8085-0931)²
Ana Carolina Dorigoni Bini (ORCID: 0000-0003-1717-9249)¹

RESUMO

Esse trabalho propôs-se a realizar uma revisão da literatura a fim de identificar a eficácia do tratamento da artrite reumatoide (AR) utilizando o ozônio medicinal. **Introdução:** a AR é uma doença autoimune, crônica que afeta, principalmente, as articulações, sendo mais prevalente em mulheres. A terapia com ozônio como abordagem médica complementar para o tratamento de diversas doenças é conhecida e usada há mais de quatro décadas. **Métodos:** usando o protocolo PRISMA e o sistema GRADE, foi levantamento uma revisão sistemática, referente às publicações dos últimos dez anos sobre o tratamento da AR com ozônio, por meio das bases de dados PubMed, SciELO, Science Direct e Springer, utilizando as palavras-chave: artrite reumatoide, ozonioterapia e seus respectivos em inglês. **Conclusão:** Segundo os estudos selecionados, o tratamento da AR com ozônio demonstra-se eficaz na diminuição dos sintomas e na atividade da doença, e em todo o quadro inflamatório.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Ozonioterapia; Tratamento.

ABSTRACT

This study aimed to review the literature in order to identify the efficacy of rheumatoid arthritis (RA) treatment using medicinal ozone. **Introduction:** RA is an autoimmune, chronic disease that mainly affects the joints, being more prevalent in women. Ozone therapy as a complementary medical approach to the treatment of various diseases has been known and used for more than four decades. **Methods:** using the PRISMA protocol and the GRADE system, a systematic review was carried out, regarding the publications of the last ten years on the treatment of RA with ozone, using the PubMed, Scielo, Science Direct, and Springer databases, using the keywords: rheumatoid arthritis, ozone therapy. **Conclusion:** According to the selected studies, the treatment of RA with ozone is effective in reducing the symptoms and the activity of the disease, as well as in the inflammatory condition in general.

Keywords: Arthritis, Rheumatoid; Ozone therapy; Treatment.

AUTOR CORRESPONDENTE
Ana Carolina Dorigoni Bini
E-mail: ana.carolina.db@hotmail.com

¹ Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual do Centro-Oeste

² Departamento de Enfermagem, Universidade Estadual do Centro-Oeste

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica e autoimune dos tecidos conjuntivos, que afeta aproximadamente 1% da população adulta mundial. A doença caracteriza-se principalmente pela inflamação do tecido sinovial de múltiplas articulações, levando a destruição tecidual, dor, deformidades e redução na qualidade de vida do paciente; afeta mais da metade das pessoas com mais de 65 anos e é mais prevalente em mulheres (18%)^{1,2}.

Os mediadores pró-inflamatórios apresentam-se aumentados na AR, incluindo espécies reativas de oxigênio, tais como óxido nítrico (NO), citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1beta (IL-1 β) e outras moléculas³.

A etiologia é complexa e, em grande parte, desconhecida; porém, estudos demonstram a influência de fatores genéticos e ambientais em sua patogênese. Os tratamentos incluem a terapia com fármacos, analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides, transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, terapia gênica, purga imunológica, tratamento cirúrgico, fisioterapêutico e outras terapias adjuvantes. Apesar desses tratamentos terem certo efeito, eles têm limitações^{1,4,5}.

A terapia com ozônio (O₃) como abordagem médica complementar é conhecida há mais de quatro décadas, utilizando como principal forma de administração a injeção intra-articular e subcutânea. As áreas nas quais esse tipo de tratamento pode ser útil incluem doenças infecciosas resistentes, doenças autoimunes, doenças neurodegenerativas, patologias ortopédicas e doenças vasculares. Os resultados são consistentes, seguros e com efeitos colaterais mínimos e evitáveis^{6,7}.

O O₃ atua como um biorregulador, liberando fatores de células endoteliais e normalizando o equilíbrio redox celular quando entra em contato com um fluido biológico. O O₃ pode alterar os níveis de citocinas, como interleucina 8, TNF- α , fator de transformação beta1 (TGF beta1) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF); inibe o meio inflamatório que danifica a matriz da cartilagem e induz a apoptose dos condrócitos na AR. Ele age interrompendo o ciclo autossustentado da cascata inflamatória, alterando a quebra

do ácido araquidônico em prostaglandinas inflamatórias. Os benéficos da terapia do O₃ em algumas doenças têm sido propostos por ele ser uma via de ativação de células imunes e induzindo a produção e a liberação de citocinas, como será mostrado neste estudo^{2,9}.

Este trabalho, portanto, propôs-se a realizar uma revisão da literatura a fim de identificar a eficácia do tratamento da AR utilizando o O₃ medicinal.

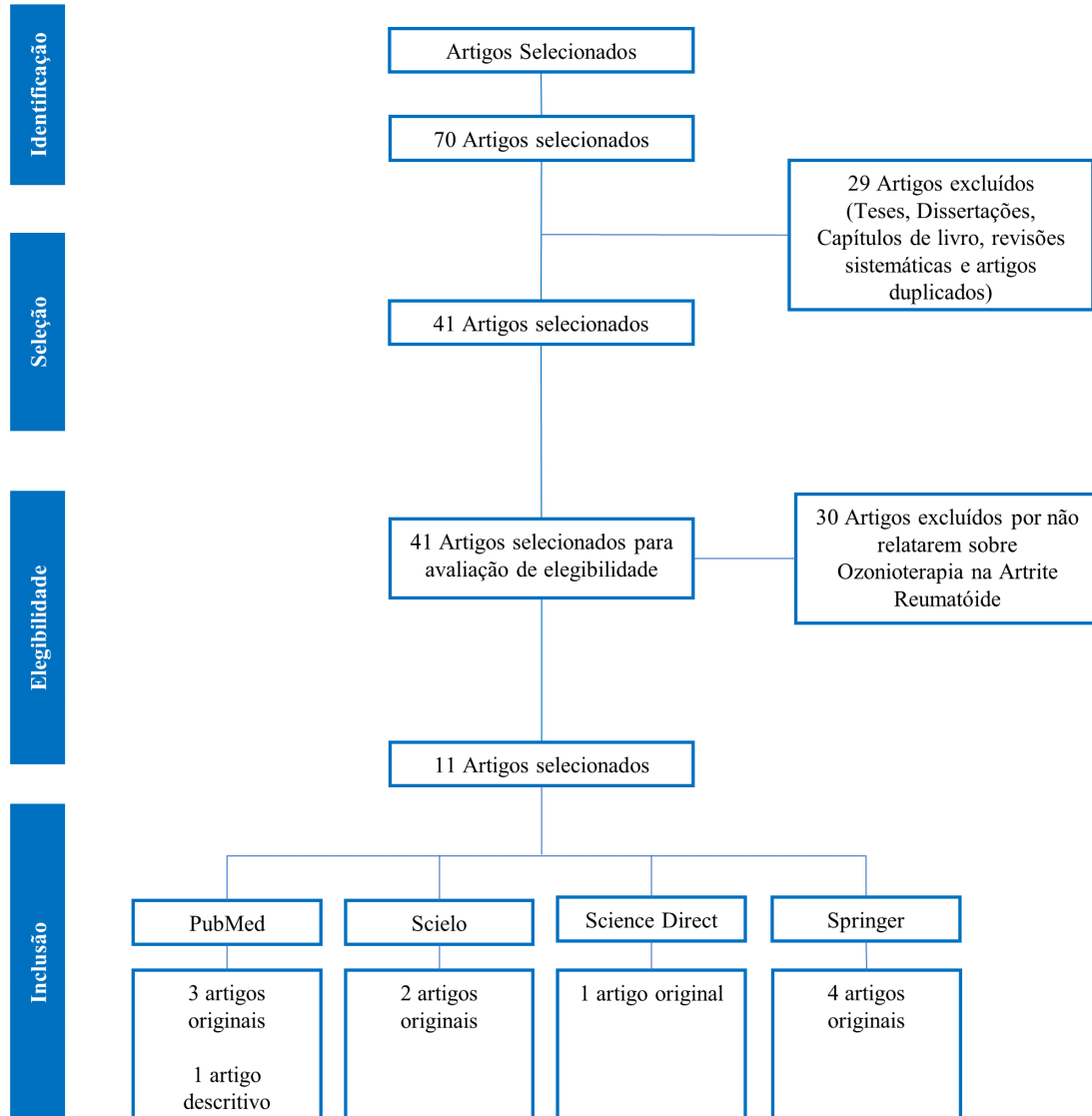
MÉTODOS

Trata-se de revisão sistemática elaborada por meio do protocolo Prisma e pelo sistema GRADE, através das bases de dados, PubMed, Scielo, Science Direct e Springer, de forma totalmente independente. A identificação do tema baseou-se no tratamento da AR com O₃ em um período de dez anos. Para isso, foram usados os descritores: artrite reumatoide, ozonioterapia e tratamento, e seus respectivos em inglês.

Houve a identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, seguindo os critérios de inclusão, sendo excluídos aqueles nos quais a ozonioterapia não tinha relação alguma com a AR, em que 268 mil artigos foram encontrados usando o descritor artrite reumatoide, e 8.978 utilizando o descritor ozonioterapia. Porém, utilizando os dois descritores juntos, há somente 268 publicações.

O próximo passo a partir dos artigos selecionados teve suas metodologias, resultados, discussões e conclusões analisados e discutidos, apresentada a revisão/síntese do conteúdo abordado.

Foram encontrados 70 artigos; de acordo com os seguintes critérios de inclusão, 11 artigos foram selecionados. Com a finalidade de uma maior compreensão da metodologia escolhida, a seguir, foi apresentada de modo sistemático cada etapa da Revisão, utilizada para a elaboração deste estudo (Figura 1).

Figura 1 Fluxograma dos artigos incluídos

Qualidade da evidência

A avaliação da qualidade da evidência pelo Sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) proporciona maior confiabilidade à análise crítica dos achados. Conforme o sistema GRADE, os estudos foram classificados em quatro categorias de qualidade da evidência: Alta – Há forte confiança de que o verdadeiro efeito/associação esteja próximo do estimado; Moderada – Há confiança moderada

no efeito/associação estimado; Baixa – A confiança no efeito/associação é limitada; Muito Baixa – A confiança na estimativa do efeito/associação é muito limitada (Quadro 1).

Quadro 1. Avaliação da qualidade dos estudos selecionados

Estudos	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras Considerações	Qualidade (GRADE)
Mawsouf M et al., 2011	Artigo original	Sem limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	ALTO
Yu B et al., 2011	Artigo original	Sem limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	ALTO
Chen H et al., 2017	Artigo original	Sem limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	ALTO
Vaillant J et al., 2013	Artigo original	Sem limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	ALTO
Fernández O et al., 2016	Artigo original	limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	MODERADO
Hashemi M et al., 2015	Artigo original	limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	MODERADO
Duymus T et al., 2015	Artigo original	Sem limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	ALTO
Seyam O et al., 2018	Artigo original	limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	MODERADO
Tartari APS et al., 2020	Artigo original	Sem limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	ALTO
Bozbaş GT et al., 2016	Artigo original	limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	MODERADO
Bozbaş GT et al., 2018	Artigo original	limitações graves	Sem Inconsistência grave	Sem Evidências indiretas importantes	Sem Imprecisão grave	Nenhuma	MODERADO

RESULTADOS

Os artigos foram estudados e analisados criteriosamente, sendo apenas utilizados aqueles com tratamento da ozonioterapia na AR, selecionando somente 11 que atenderam aos critérios desta revisão (Quadro 2).

Quadro 2. Síntese dos artigos incluídos

Autor(es) / Ano	Amostra	Resultados	Conclusão
Mawsouf M et al., 2011	Ratos com AR tratados com O ₃	O O ₃ causou uma redução significativa na GSH sanguínea, nos níveis séricos de PrSH e nas atividades das enzimas antioxidantes eritrocitárias.	21 dias após a aplicação da AR e do tratamento com o ozônio, os ratos apresentaram redução significativa no sangue GSH e níveis sérios de PrSh
Yu B et al., 2011	Ratos com AR tratados com O ₃	a espessura da pata foi reduzida significativamente em ratos com injeção de ozônio de 40 µg / ml em comparação com o grupo do modelo AR	O grupo O3-40 foi significativo no tratamento da AR.
Chen H et al., 2017	Ratos com AR tratados com O ₃	A injeção de ozônio de 40 µg / ml foi a melhor aplicação em comparação com os outros grupos.	A espessura da pata em ratos com o tratamento de O3 foi reduzida.
Vaillant J et al., 2013	Ratos com indução de Artrite por injeção de PG-OS, tratados com O ₃	O tratamento com O ₃ reduziu as concentrações de TNF-α e, também, os níveis de mRNA de TNF-α e IL-1β.	O tratamento com ozônio foi capaz de melhorar o inchaço das juntas induzindo por PG-PS e, também, uma diminuição do índice de Artrite.
Fernández O et al., 2016	Pacientes adultos (40 anos) de ambos os sexos com AR diagnosticado, tratados com O ₃	O MTX + ozônio aumentou o sistema antioxidante e diminuiu o dano oxidativo.	O ozônio aumentou a eficácia terapêutica do MTX em pacientes com AR
Hashemi M et al., 2015	80 pacientes (entre 40 e 75 anos) com AO leve a moderada, tratados com O ₃	a intensidade da dor e os escores WOMAC não reduziram significativamente	No grupo OP, houve redução significativa da dor.

Duymus T et al., 2015	102 pacientes com leve a moderada AO no joelho, tratados com O ₃	No 6º mês, enquanto as eficácias clínicas do PRP e HA foram semelhantes e continuaram, o efeito clínico do ozônio havia desaparecido	Dentro de pouco tempo após a injeção, foi observado um alívio clínico rápido e uma redução na dor, porém, em longo prazo, o O ₃ não obteve resultados significantes
Seyam O et al., 2018	Descreve a utilidade clínica da terapia com ozônio para desordens musculoesquelético	Pesquisas anteriores mostraram que O ₃ pode reduzir a atividade do TNF-α nos tecidos inflamatórios e suprimir a hiperplasia sinovial e o inchaço das articulações na AR em ratos.	Várias pesquisas mostraram que o ozônio pode reduzir a atividade do TNF-α no processo inflamatório, suprimem a hiperplasia sinovial e o inchaço das articulações em AR em ratos.
Tartari APS et al., 2020	Ratos com AR foram tratados com terapia de ozônio (concentração de 35 µg/ml).	A terapia com ozônio diminui efetivamente a inflamação, reduzindo IL-12 e TNF-α, e aumento de IL10.	A ozonioterapia reduziu a inflamação mediada pela redução de citocinas pró-inflamatórias e ativação de IL-10.
Bozbaş GT et al 2016	Ratos com AR receberam 40 µg por um total de 6 vezes ao longo de três semanas.	Não houve diferença significativa entre os grupos controle e tratamento quanto à resistência e dureza óssea	O O ₃ não é eficaz na resistência óssea na AR.
Bozbaş GT et al 2018	Ratos com AR receberam 40 µg por um total de 7 vezes ao longo de três semanas.	Foi observada melhora significativa de diâmetro da pata traseira, gravidade da artrite e achados histopatológicos de inflamação após tratamento com O ₃	O O ₃ é um método de tratamento altamente eficaz e confiável na AR em modelo animal

DISCUSSÃO

No experimento de Mawsoufet⁷, a aplicação de O₃ após dez dias de desenvolvimento da AR teve uma redução do sangue antioxidante e restaurou os níveis de defesa em valores próximos ou acima do normal. Isso pode ser explicado pelas habilidades do O₃ de ser um regulador para o sistema antioxidante, fazendo com que o O₃ seja responsável pela preservação do sangue GSH e soro PrSH de oxidação por ROS em ratos artríticos. Além disso, o O₃ aumentou os níveis de CP, isso é explicado pelo fato de o O₃ agir no sistema imunológico.

No estudo de Vaillant³, que induziu a artrite por injeção de peptidoglicano-polissacarídeo (PG/PS), foi observado que o tratamento com O₃ diminuiu a espessura do tornozelo dos ratos junto da artrite. A avaliação no equilíbrio do redox com o O₃ por meio de ações sobre a citosina explica o quão eficaz foi o tratamento para artrite.

Conforme Chen⁸, o grupo O₃-40 apresentou menor inchaço do que os outros grupos, fazendo com que a concentração de 40 µg/ml seja melhor para o tratamento de AR, o grupo O₃-50 teve um inchaço maior em comparação com o O₃-40, acreditando-se que seja por centragem da injeção que pode causar lesão, e o que corrobora ainda mais que O₃-40 µg/ml seja a melhor concentração do O₃ para o tratamento de AR. O artigo de Yu⁹ também comprovou isso em seus experimentos.

O O₃ pode reduzir a atividade do TNF- α , que é uma citocina de fator de necrose tumoral no processo inflamatório, suprimir a hiperplasia sinovial e o inchaço das articulações em AR²⁰. Autores como Seyam²⁰, Tartari¹⁷ e Bozbaş¹⁹ descrevem que a concentração ideal para o tratamento da AR é entre 35-40 µg/ml. Tartari¹⁷ e Bozbaş¹⁹ afirmam que não só a ozonioterapia reduz o TNF- α como também aumento

de IL10, citocina com potentes propriedades anti-inflamatórias que desempenha um papel central na limitação da resposta imune. A terapia com O₃ diminui efetivamente a inflamação, reduzindo IL-12 e TNF- α , e aumento de IL10. Em seus achados, os resultados mais expressivos foram obtidos com o grupo com maior tempo de aplicação do O₃, o que indica que o tratamento de O₃ de longo prazo é mais eficaz do que uma única aplicação aguda.

No estudo de Fernández¹⁰, foi utilizado o O₃ como forma de tratamento complementar juntamente com o metotrexato (MTX), tendo como resultado que O₃, em conjunto com o MTX, aumenta a resposta clínica dele, diminuindo as lesões em pacientes com AR. O O₃ aumentou as atividades de catálise, reduziu o hidrogênio e preveniu danos às proteínas e lipídios. Houve também uma redução de estresse oxidativo pelo O₃, fazendo diminuir concentrações de ROS, que pode causar degeneração articular.

Hashemi¹¹ e seus colaboradores tiveram como resultado que 61% dos pacientes ficaram livres da dor em comparação com o grupo controle. Uma melhora na função articular e na dor foi o que fez concluir que o O₃ é, sim, uma forma de tratamento eficaz.

A terapia com O₃ se mostrou eficaz em várias patologias do sistema cardiovascular, trato gastrointestinal, geniturinário, sistema nervoso central, cabeça e pescoço, musculoesquelético, tecido subcutâneo e doença vascular periférica como mostrado no estudo de Smith¹³ e colaboradores, em que conduziram uma revisão abrangente da ozonioterapia, investigando suas contraindicações, vias e concentrações de administração, mecanismos de ação, propriedades desinfetantes em vários microrganismos e seu uso medicinal em diferentes patologias. De forma similar, no tratamento não invasivo de úlceras digitais de pacientes com esclerose sistêmica, por meio de seus

efeitos cicatrizantes pela ativação do fator de crescimento endotelial (VEGF), e autoanticorpos do receptor tipo A endotelina-1 (ETAR), que são proteínas de autoanticorpos¹⁴; e outro estudo que relatou a prevenção de cáries por meio dos seus efeitos antifúngicos, antiviral e antibactericida¹⁵. Foi estudado também sobre sua ação no tratamento intratumoral no glioblastoma (GB), em uma revisão sistemática, concluindo que o O₃ pode ser considerado um coadjuvante viável em pacientes oncológicos, pois as células do GB têm preferência por hipóxia para o crescimento do tumor, e o O₃ agindo na produção de espécies reativas de oxigênio induz a inibição do crescimento celular e apoptose¹⁶.

O tratamento com O₃ deve ter uma análise mais detalhada em estudos futuros para identificar em quais áreas ele é eficaz, pois no estudo realizado por Duymus¹², no qual fizeram uma comparação entre as injeções intra-articulares com plasma rico em plaquetas (PRP), ácido hialurônico (AH) e O₃, a injeção de gás O₃ foi efetiva apenas para os primeiros três meses. Assim como no estudo de Bozbaş¹⁸, em que na análise da resistência óssea, o tratamento com O₃ não foi tão eficaz.

CONCLUSÃO

Estudos relacionados com a ozonioterapia vêm crescendo a cada ano; porém, ainda há poucos estudos, e seus resultados são positivos e promissores em vários tipos de tratamentos. A análise feita desses estudos mostra que o O₃ é muito eficaz na sua aplicação na AR, diminuindo a atividade da doença e seus sintomas, como inchaço, inflamação, dor e rigidez.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho C, Andrade LE, Keusseyan SP, Silva JLR. Study of advanced rheumatoid arthritis, *Journal of Biomedical Engineering*. 2014, 30(1):54.
2. Manoto S, Maepa M, Motaung S. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2016, 02-002.
3. Vaillant J, Fraga A, Díaz M, Mallok A, 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. *European Journal of Pharmacology*. 2013, 318–324.
4. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010, 49(1):91-8.
5. Kapoor T, BATHON D. Renal manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2018, Vol 44, 571-584.
6. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011, 2(1):66-70.
7. Mawsouf M, El-Sawalhi M, Darwish H, Shaheen A, Martínez-Sánchez G, Re L. Effect of ozone therapy on redox status in experimentally induced arthritis. *Revista Española de Ozonoterapia*, DOI: 32-43, 2011.
8. Chen H, Yu B, Lu C, Lin Q. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017, 33-1223.
9. Yu B, Chen H, Lu C, Lin Q, Wang B, Qin C. Effect of intra-articular ozone injection on serum and synovial TNF- α , TNFR I, and TNFR II contents in rats with rheumatoid arthritis. *J South Med Univ*. 2011, 31-6.

10. Fernández O, Viebahn-Haensler R, Cabreja G, Espinosa I, Matos Y, Roche L, et.al. Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Pharmacology*. 2016, 313–318.
11. 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.
12. Duymus T, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas F. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015, 016-4110-5.
13. Smith NL, Wilson AL, Gandhi B, Vatsia Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res*. Doi: 10.4103/2045-9912.215752. 212-219, 2017.
14. Hassanien M, Rashad S. Mohamed N, Elawany A, Ghaly MS. Non-invasive Oxygen-Ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port*. 2018, 43:210-216.
15. Almaz ME, Sönmez IS. Ozone therapy in the management and prevention of caries. *J Formos Med Assoc*. 2015,114, 3-11.
16. Megele R, Riemenschneider MJ, Dodoo-Schittko, Feyrer M, Kleindienst A. Intra-tumoral treatment with oxygen-ozone in glioblastoma: A systematic literature search and results of a case series. *Oncology Letters*. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9397>, 2018.
17. Tartari APS, Moreira FF, Pereira MCDS, Carraro E, Cidral-Filho FJ, Salgado AI, Kerppers II. Anti-inflammatory Effect of Ozone Therapy in an Experimental Model of Rheumatoid Arthritis. *Inflammation*. 2020 Jun;43(3):985-993.
18. Bozbaş GT, Kilimci FS, Yılmaz M, Gürer G, Demirci B. Ozonun Romatoid Artrit Hayvan Modelinde Kemik Dayanıklılığı Üzerine Olan Etkisi. *Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi*, 22(2). 2016.
19. Bozbaş G T, Yılmaz M, Paşaoğlu E, Gürer G, Ivgin R, Demirci B. Effect of ozone in freund's complete adjuvant-induced arthritis. *Archives of rheumatology*, 33(2), 137. 2018.
20. Seyam O, Smith, NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res*. 8(3):103-110. 2018.

Recebido: 01/05/2020
Aprovado: 17/01/2022