

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – MODALIDADE MÉDICA**

**MYKAELLY DE SOUZA TORRES
NILVANE TOMAS DE SOUSA COSTA**

**ESTUDO COMPARATIVO SOBRE OS EFEITOS DA HIDROGENIOTERAPIA E
OZONIOTERAPIA EM PACIENTES ADULTOS COM QUADROS INFLAMATÓRIOS E
OU INFECCIOSOS**

GOIÂNIA

2024

Mykaelly de Souza Torres
Nilvane Tomas de Sousa Costa

**APLICAÇÃO E EFEITOS DA OZONIOTERAPIA E DA HIDROGENIOTERAPIA NO
TRATAMENTO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS E INFECCIOSOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Biomedicina da Pontifícia Católica de
Goiás, como requisito parcial para conclusão de
graduação em Biomedicina.

Orientadora: Prof.^a Dra. Valéria Bernadete L.
Quixabeira.

GOIÂNIA

2024

AGRADECIMENTOS

Agradecemos de coração a todos que estiveram ao nosso lado nessa jornada. Às nossas famílias, que sempre acreditaram em nós, por todo o amor e apoio incansável. Cada palavra de carinho e incentivo foi fundamental para chegarmos até aqui, especialmente nos momentos em que o peso parecia maior.

À nossa orientadora, uma inspiração para nós duas, não temos palavras para expressar nossa gratidão. Sua dedicação, paciência e confiança em nosso potencial nos motivaram a superar desafios e a acreditar que éramos capazes. Suas orientações foram muito mais do que acadêmicas; foram lições de vida que levaremos para sempre.

Este trabalho é resultado de muitas mãos, corações e mentes que nos impulsionaram. Obrigada por acreditarem em nós e por fazerem parte dessa conquista!

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
OBJETIVO	11
MATERIAIS E MÉTODOS	11
RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
APLICAÇÕES DIVERSAS DO OZÔNIO NA SAÚDE	12
Feridas Crônicas.....	12
Doenças Ginecológicas	13
Doenças Autoimunes	13
Doenças Circulatórias	14
Doenças Neurológicas	14
Câncer	15
Métodos de Administração	15
APLICAÇÕES DIVERSAS DO HIDROGÊNIO NA SAÚDE	16
Doenças Cardiovasculares	17
Doenças Neurodegenerativas	17
Saúde Mental	17
Câncer	18
Métodos de Administração	18
CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20

RESUMO

INTRODUCAO: Este trabalho aborda a ozonioterapia e a hidrogenioterapia como terapias complementares que tem sido utilizada para tratamentos de pacientes adultos com quadros inflamatórios e ou infecciosos. A ozonioterapia envolve o uso do gás de ozônio para aumentar a oxigenação tecidual e o metabolismo, enquanto a hidrogenioterapia utiliza hidrogênio molecular para reduzir a inflamação e a lesão. Ambas as terapias são consideradas adjuvantes e fazem parte das Práticas Integrativas e Complementares do SUS. O objetivo deste estudo foi avaliar o uso de ozonioterapia e hidrogenioterapia em pacientes adultos com quadros infecciosos e inflamatório. A ozonioterapia tem sido amplamente utilizada como tratamento de primeira linha em diversos países, enquanto o uso da hidrogenioterapia já é muito utilizada no oriente, demonstrando grande capacidade na diminuição de citocinas pró-inflamatórias e atuando de forma a recuperar a homeostasia do organismo. **OBJETIVO:** Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da ozonioterapia e da hidrogenioterapia em pacientes adultos com processos inflamatórios e/ou infecciosos, destacando suas indicações e vias de aplicação. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão sistemática com busca em portais como Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PUBMED e SciELO. Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados entre 2009 e 2024, em português, inglês ou espanhol, que envolvessem adultos (≥ 18 anos) e que abordassem o uso das terapias mencionadas. **RESULTADOS:** Os resultados indicaram que ambas as terapias demonstraram eficácia na redução de citocinas pró-inflamatórias e na promoção da recuperação da homeostasia do organismo. A ozonioterapia foi amplamente utilizada como tratamento de primeira linha em diversos países, enquanto a hidrogenioterapia mostrou grande potencial, especialmente em contextos orientais. **DISCUSSÃO:** A discussão abordou as diferentes aplicações das terapias em condições inflamatórias e infecciosas, destacando as vias de administração mais adequadas para cada perfil de doença. A análise dos dados sugere que ambas as terapias podem ser consideradas adjuvantes eficazes no tratamento de condições inflamatórias e infecciosas. **CONCLUSÃO:** A ozonioterapia e a hidrogenioterapia são terapias promissoras que podem ser integradas às práticas de saúde, contribuindo para o manejo de processos inflamatórios e infecciosos em adultos.

A continuidade de estudos e pesquisas é essencial para aprofundar o conhecimento sobre suas aplicações e eficácia.

Palavras-chave: Inflamação, Infecção, Ozonioterapia, Hidrogenioterapia

ABSTRACT

INTRODUCTION: This paper addresses ozone therapy and hydrogen therapy as complementary treatments that have been used for managing adult patients with inflammatory and/or infectious conditions. Ozone therapy involves the use of ozone gas to increase tissue oxygenation and metabolism, while hydrogen therapy uses molecular hydrogen to reduce inflammation and injury. Both therapies are considered adjunctive and are part of the Integrative and Complementary Practices of the Brazilian Unified Health System (SUS). The aim of this study was to evaluate the use of ozone therapy and hydrogen therapy in adult patients with infectious and inflammatory conditions. Ozone therapy has been widely used as a first-line treatment in several countries, while hydrogen therapy is already extensively used in the East, showing great potential in reducing pro-inflammatory cytokines and restoring the homeostasis of the body. **OBJECTIVE:** The objective of this study was to evaluate the effectiveness of ozone therapy and hydrogen therapy in adult patients with inflammatory and/or infectious processes, highlighting their indications and routes of administration. **METHODOLOGY:** A systematic review was conducted using databases such as the Virtual Health Library (BVS), PUBMED, and SciELO. Inclusion criteria covered articles published between 2009 and 2024, in Portuguese, English, or Spanish, involving adults (≥ 18 years) and addressing the use of the therapies mentioned. **RESULTS:** The results indicated that both therapies demonstrated efficacy in reducing pro-inflammatory cytokines and promoting the recovery of the body's homeostasis. Ozone therapy was widely used as a first-line treatment in several countries, while hydrogen therapy showed great potential, especially in Eastern contexts. **DISCUSSION:** The discussion covered the different applications of the therapies in inflammatory and infectious conditions, highlighting the most appropriate routes of

administration for each disease profile. Data analysis suggests that both therapies can be considered effective adjunctive treatments for inflammatory and infectious conditions. CONCLUSION: Ozone therapy and hydrogen therapy are promising treatments that can be integrated into health practices, contributing to the management of inflammatory and infectious processes in adults. Continued studies and research are essential to deepen the understanding of their applications and effectiveness.

Keywords: Inflammation, Infection, Ozone Therapy, Hydrogen Therapy

INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta complexa do sistema imunológico a uma lesão ou agressão, caracterizada por uma série de eventos celulares e moleculares que visam eliminar a causa da lesão, reparar o tecido danificado e restaurar a homeostase do organismo. É marcada por rubor, inchaço, calor, dor e perda da função. A inflamação pode ser aguda ou crônica. A inflamação aguda é de curta duração e visa eliminar a causa da lesão e reparar o tecido danificado. A inflamação crônica é de longa duração e pode levar à destruição do tecido e a doenças como artrite, doenças autoimunes etc (Alwazeer *et al.*, 2021; Medzhitov, 2010).

Na inflamação, a ativação imunológica é desencadeada pela detecção de padrões moleculares associados a patógenos ou tecidos danificados por receptores de reconhecimento de padrões, desencadeando a liberação de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas e promovendo a ativação e recrutamento de leucócitos, incluindo neutrófilos, macrófagos e linfócitos para o local da lesão. Essas células efetuam funções como fagocitose, produção de mediadores inflamatórios e modulação da resposta imune adaptativa, contribuindo para a eliminação do agente agressor e a resolução da inflamação (Alwazeer *et al.*, 2021; Medzhitov, 2010).

Uma infecção é uma condição resultante da invasão e proliferação de micro-organismos patogênicos, como bactérias, vírus, fungos ou parasitas, em um hospedeiro. Esses agentes infecciosos podem colonizar e se replicar nos tecidos do hospedeiro, desencadeando uma resposta imunológica. A resposta imune a uma infecção é uma sequência complexa de eventos coordenados pelo sistema imunológico para detectar, combater e eliminar agentes infecciosos invasores. Durante a infecção, os tecidos afetados podem ficar inflamados devido à vasodilatação e migração de células do sistema imunológico para o local da infecção (Anzolin; Bertol, 2018).

O ozônio pode ser gerado de diversas maneiras, sendo uma delas a produção natural na atmosfera terrestre, especificamente na estratosfera. Esse processo ocorre devido à ação fotoquímica dos raios ultravioleta que incidem sobre as moléculas de oxigênio. Esse gás é composto por uma molécula chamada trioxigênio, formada por três

átomos de oxigênio, sendo uma forma menos estável do oxigênio (Anzolin; Bertol, 2018; Bocci, 2010).

A ozonioterapia é uma mistura de ozônio e oxigênio puro, chamado de ozônio medicinal. Acredita-se que o ozônio possa modular a resposta imune e reduzir a inflamação de várias maneiras (Sagai; Bocci, 2011). Além disso, o ozônio pode promover a atividade antioxidante e aumentar a produção de antioxidantes endógenos, ajudando a proteger os tecidos contra danos causados pela inflamação (Re, 2020). O ozônio medicinal é produzido a partir do oxigênio medicinal (O₂) por meio de um processo que adiciona uma molécula de oxigênio, formando o ozônio. Esse gás possui propriedades bio-oxidativas, abordando assim vários tratamentos (Travagli *et al.*, 2015).

O ozônio possui diversos benefícios à saúde, incluindo melhora na oxigenação dos tecidos e estimulação do sistema imunológico, promovendo a produção de células de defesa. Além disso, atua como antimicrobiano contra vírus, bactérias e fungos, sendo eficaz em infecções recorrentes (Giuliani *et al.*, 2018; Pattanaik *et al.*, 2011). O aumento do metabolismo celular favorece a regeneração tecidual, enquanto sua atividade antioxidante reduz o estresse oxidativo e inflamação relacionada ao envelhecimento. Na área neurodegenerativa, é aplicado para melhorar sintomas e retardar o progresso de doenças como Alzheimer e Parkinson. Também proporciona alívio da dor aguda e crônica, além de complementar o tratamento do câncer e auxiliar na regulação da resposta autoimune em condições como lúpus e esclerose múltipla (Travagli *et al.*, 2015).

Pode ser aplicada de várias formas, incluindo a administração de ozônio diretamente na corrente sanguínea (ozonioterapia sistêmica), a aplicação tópica de ozônio em áreas específicas do corpo como no canal auditivo (Rodrigues, 2021; Yakubovich, 2024) e nas narinas (Ranaldi *et al.*, 2020) além da introdução de ozônio em cavidades corporais como o reto (Viebahn-Hänsler; León Fernández; Fahmy, 2016a) ou vagina (ozonioterapia insuflatória) (Khairy *et al.*, 2021). O tempo de tratamento e o número de sessões depende da condição clínica e resposta do paciente (Travagli *et al.*, 2015).

A hidrogenioterapia, também conhecida como terapia com hidrogênio molecular, é uma abordagem terapêutica que envolve a administração de gás hidrogênio (H₂) para promover benefícios à saúde. Embora a pesquisa sobre os efeitos terapêuticos do

hidrogênio esteja em estágio inicial, há evidências sugerindo que pode ter várias aplicações potenciais (Nakao, 2011). Estudos preliminares indicaram que a terapia com hidrogênio pode ter efeitos benéficos no tratamento de condições como estresse oxidativo, inflamação e certos distúrbios neurológicos, entre outros (Iida *et al.*, 2016), pois possuem propriedades antioxidantes, sendo então um antioxidante seletivo, com capacidade de neutralizar os radicais livres nocivos, diminuindo o estresse oxidativo no corpo (Ohta, 2012). Pode atuar também como anti-inflamatório, modulando a resposta inflamatória, reduzindo a produção de citocinas pro-inflamatórias, assim como como as enzimas inflamatórias, portanto tendo grandes benefícios nos processos de inflamações crônicas, como artrite reumatoide, inflamações intestinais e doenças autoimunes. Em lesões como isquemia em que ocorre temporariamente a interrupção do fluxo sanguíneo, ocorrem danos devido a produção de radicais livres, o hidrogênio pode ajudar na redução desses danos, protegendo os tecidos contra lesões, assim como proteção do tecido tegumentar de condições como acne e eczemas (Bakhtiyarova *et al.*, 2022; Ohta, 2012).

Estudos mostram que a aplicação do hidrogênio molecular na hemodiálise pode contribuir para diminuição de complicações decorrentes de problemas cardiovasculares e óbito. Os problemas cardiovasculares partem, principalmente, de um estresse oxidativo do corpo humano devido à presença dos radicais livres e de inflamação nos músculos cardiovasculares. Percebeu-se então que além da neutralização destes radicais, o hidrogênio molecular também atuava como um anti-inflamatório nos pacientes (Bakhtiyarova *et al.*, 2022; Nakayama; Kabayama; Ito, 2016; Saengsin *et al.*, 2023).

O Hidrogênio chegou apresentando respostas antes jamais vistas na medicina convencional e nas Terapias Complementares e Integrativas. Existe um potencial terapêutico do hidrogênio molecular, na capacidade de modular as ondas cerebrais e de auxiliar na restauração das sinapses. Além de sua eficácia em várias condições neurológicas, como demência, estresse, acidente vascular cerebral e desequilíbrios mentais. Como seu benefício no tratamento da depressão, tremor essencial e aneurismas cerebrais, assim como em processos vasculares cerebrais (Yang *et al.*, 2020).

A inalação de H₂ mostrou-se benéfica na reorganização do microbiota intestinal, otimizando funções como manutenção do peso ideal, desintoxicação e regulação do pH

intestinal, sugerindo seu potencial em tratamentos como infarto cerebral agudo (Lin *et al.*, 2022). A terapia com H₂ pode ser administrada por inalação, para casos mais efetivos, ingestão oral de água rica em hidrogênio, injeção de solução salina rica em hidrogênio, difusão direta de hidrogênio: banho, colírio e imersão, e aumento de hidrogênio nos intestinos. Cada tipo de administração apresenta suas características e vantagens, porém a injeção de solução salina rica em hidrogênio permite que hidrogênio suficiente tenha efeito antioxidante, anti-inflamatório e anti-apoptose mais rapidamente (De Deus *et al.*, 2023; Lin *et al.*, 2022)

Essas terapias alternativas representam uma área emergente na medicina integrativa, oferecendo novas possibilidades para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas e condições associadas ao estresse oxidativo. O avanço contínuo das pesquisas nessa área pode abrir caminho para uma maior aceitação e utilização dessas abordagens na prática clínica, proporcionando aos pacientes opções terapêuticas mais personalizadas e menos invasivas (De Deus *et al.*, 2023).

As duas terapias, embora apresentem ações antagônicas sobre os ROCs (*Reactive Oxygen Species*), oferecem benefícios similares, conforme demonstrado na Tabela 1.

OBJETIVO

Avaliar a eficácia da hidrogenioterapia e ozonioterapia em pacientes adultos com quadros inflamatórios e/ou infecciosos, comentando as indicações de uso da hidrogenioterapia e ozonioterapia e citando as vias de aplicação de acordo com o perfil da doença (inflamatório e/ou infecciosa)

MATERIAIS E MÉTODOS

Uma revisão narrativa sobre os efeitos e a aplicação da Ozonioterapia e Hidrogenioterapia no tratamento de processos inflamatórios e/ou infecciosos em seres humanos adultos foi conduzida. Foi realizada uma busca sistemática nos seguintes portais: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Biblioteca Virtual em Saúde de Medicinas Tradicionais Complementares e Integrativas (BVS MTCI) Public Medline (PUBMED) e

Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Os critérios de inclusão foram artigos que envolveram seres humanos adultos (≥ 18 anos); uso de Ozonioterapia e/ou Hidrogenioterapia no tratamento de processos inflamatórios e/ou infecciosos; publicados entre 2009 e 2024, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. descritores utilizados foram ozonioterapia, hidrogenioterapia, inflamação e infecção. Excluíram-se estudos realizados em crianças, adolescentes ou animais, aqueles que não abordaram as terapias mencionadas e que não abrangiam a linha do tempo determinada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

APLICAÇÕES DIVERSAS DO OZÔNIO NA SAÚDE

Feridas Crônicas

A ozonioterapia tem se mostrado uma ferramenta promissora no tratamento de feridas crônicas, especialmente aquelas de difícil cicatrização, como úlceras diabéticas e feridas pós-cirúrgicas (Pasek *et al.*, 2023). A ação antimicrobiana do ozônio é crucial nesses casos, já que essas lesões costumam ser colonizadas por bactérias multirresistentes, dificultando o processo de cicatrização (Borges *et al.*, 2017). O ozônio destrói diretamente microrganismos por meio da oxidação de lipídios e proteínas da membrana celular, facilitando a recuperação do tecido lesionado (Pivotto *et al.*, 2020). Estudos clínicos demonstram que o uso de ozonioterapia, associado a técnicas tradicionais de tratamento de feridas, reduz significativamente o tempo de cicatrização e as complicações relacionadas a infecções (Borges *et al.*, 2017). Além de sua atividade antimicrobiana, o ozônio tem efeito positivo na regeneração tecidual. Ele estimula a circulação sanguínea local e melhora o fornecimento de oxigênio aos tecidos, criando um ambiente mais propício à cicatrização (Kim *et al.*, 2009; Sacco; Campus, 2017). Estudos *in vitro* e *in vivo* confirmam que o ozônio ativa fatores de crescimento e promove a proliferação de fibroblastos, essenciais para a reparação tecidual. Assim, a ozonioterapia

é uma opção terapêutica eficaz e segura para feridas crônicas, quando administrada de forma controlada por profissionais especializados (Alp, 2021; Borges *et al.*, 2017).

Doenças Ginecológicas

Estudos clínicos indicam diversos benefícios da ozonioterapia contra recorrentes infecções vaginais, como a endometriose, vaginite, confere também proteção dos ovários contra isquemia e perda de ovócitos levando a uma diminuição na formação de adesões pélvicas (Merhi *et al.*, 2019). Além disso, a ozonioterapia tem mostrado resultados promissores no tratamento de diversas doenças ginecológicas, como vaginose bacteriana, candidíase recorrente e infecções virais, incluindo o papilomavírus humano (HPV) (Min, 2015).

Em resumo, a ozonioterapia demonstrou eficácia e segurança no tratamento para distúrbios ginecológicos, com potencial para prevenir infecções recorrentes e preservar a função ovariana, produzindo resultados encorajadores em diversos cenários clínicos.

Doenças Autoimunes

A ozonioterapia tem sido investigada como uma terapia complementar no tratamento de doenças autoimunes devido à sua capacidade de modular o sistema imunológico. Estudos indicam que o ozônio pode reduzir a inflamação e o estresse oxidativo, fatores cruciais em doenças como a esclerose múltipla e a artrite reumatoide. Ele estimula a produção de citocinas imunomoduladoras, equilibrando a resposta inflamatória sem suprimir o sistema imune. Além disso, a terapia tem mostrado potencial para melhorar a qualidade de vida de pacientes com doenças autoimunes ao aliviar sintomas como dor e fadiga (Izadi *et al.*, 2020; Rowen, 2018; Tahmasebi *et al.*, 2021; Tartari *et al.*, 2020). Estudos preliminares sugerem que a ozonioterapia pode contribuir para a redução da dor e da inflamação em pacientes com osteoartrose, com indícios de melhoria na qualidade de vida e redução dos marcadores inflamatórios, pesquisas iniciais indicam que a ozonioterapia pode ajudar na diminuição da frequência de infecções

recorrentes, além de possivelmente reduzir a carga microbiana em pacientes que receberam esse tratamento (Anzolin; Bertol, 2018).

Doenças Circulatórias

A ozonioterapia é aplicada em distúrbios circulatórios com o objetivo de melhorar a oxigenação tecidual e a circulação sanguínea. Pacientes com insuficiência venosa crônica e outras doenças vasculares periféricas, por exemplo, podem se beneficiar desse tratamento, pois o ozônio promove a vasodilatação e melhora a fluidez sanguínea (Bocci; Zanardi; Travagli, 2011). O efeito antioxidante do ozônio também desempenha um papel importante nas doenças circulatórias.

Ao aumentar as defesas antioxidantes do organismo, o ozônio ajuda a proteger os vasos sanguíneos dos danos causados pelo estresse oxidativo, um fator comum em doenças vasculares (Bocci; Zanardi; Travagli, 2011; Martínez-Sánchez *et al.*, 2012). Estudos clínicos indicam que a ozonioterapia pode reduzir significativamente os sintomas de pacientes com doenças circulatórias, como dor e fadiga nas pernas, e melhorar a função vascular em longo prazo (Tirelli; Cirrito; Pavanello, 2018).

Doenças Neurológicas

Doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, Huntington e Esclerose Lateral Amiotrófica apresentam uma associação com o estresse oxidativo bem expressiva. A via do fator de transcrição Nrf2 é uma das principais na atuação contra o estresse oxidativo uma vez que essa via foca controlar a disfunção mitocondrial e inflamação através da ativação da via do elemento de resposta antioxidativa ou ARE (do inglês *Antioxidant Response Element*), ativando uma série de genes de função anti-inflamatória e antioxidativa, o que tem papel importante na proteção contra doenças neurodegenerativas (Dias, 2021).

A ozonioterapia pode não só ativar a via da Nrf2 mas também respostas inflamatórias através da inibição do fator de transcrição NFkB que atua na regulação da resposta imune, inflamação e sobrevivência celular (Dias, 2021; Sagai; Bocci, 2011).

Além disso a ozonioterapia contribui na redução da dor, como a dor lombar sendo uma das aplicações eficazes no tratamento de dor (Andrade *et al.*, 2019). Nesse sentido, a ozonioterapia pode ser promissora no tratamento de doenças neurodegenerativas através da redução da geração de espécies reativas de oxigênio que levam ao estresse oxidativo, além da ativação de vias que vão atuar na regulação de processos anti-inflamatórios e promoção da ação antioxidativa (Clavo *et al.*, 2019; Dias, 2021; Sagai; Bocci, 2011).

Câncer

A utilização da ozonioterapia como adjuvante no tratamento do câncer, embora ainda em fase preliminar, apresenta resultados promissores em algumas áreas, mas enfrenta desafios em outras, como a dificuldade do ozônio em atingir diretamente as células tumorais *in vivo* (Sagai; Bocci, 2011). No entanto, estudos recentes sugerem que ele pode ter um papel importante como adjuvante, potencializando os efeitos da radioterapia e quimioterapia, além de melhorar o fluxo sanguíneo local e reduzir a hipóxia tumoral, aspectos fundamentais para a eficácia dos tratamentos convencionais (Clavo *et al.*, 2018). Esses achados apontam para a capacidade do ozônio em modular o sistema imunológico e sensibilizar o tecido tumoral à radioterapia, mesmo que ainda existam poucas evidências clínicas conclusivas.

Além disso, há indícios de que a ozonioterapia pode ser benéfica no tratamento do câncer de mama, especialmente para reduzir a resistência à quimioterapia e os efeitos adversos relacionados a esse tratamento. Estudos pré-clínicos mostram que o ozônio pode inibir o crescimento das células tumorais e melhorar a oxigenação dos tecidos, o que pode acelerar a recuperação de pacientes submetidos a terapias agressivas (Li; Pu, 2024). Embora mais pesquisas sejam necessárias, esses resultados preliminares sugerem que a ozonioterapia pode se tornar uma opção terapêutica complementar promissora no manejo do câncer.

Métodos de Administração

A ozonioterapia utiliza o ozônio medicinal em diferentes vias de administração, dependendo da condição tratada. Entre os métodos mais comuns estão a auto-hemoterapia maior e menor, em que o sangue do paciente é retirado, ozonizado e reinfundido, proporcionando efeitos sistêmicos como melhora da oxigenação e imunomodulação (Viebahn-Hänsler; León Fernández; Fahmy, 2016b). A insuflação retal e vaginal são formas não invasivas, em que o ozônio é absorvido pelas mucosas, sendo eficazes em tratamentos sistêmicos e infecções ginecológicas (Khairy *et al.*, 2020; Viebahn-Hänsler; León Fernández; Fahmy, 2016b).

Já a aplicação intra-articular e subcutânea são indicadas para condições reumatológicas e estéticas, com efeitos anti-inflamatórios e analgésicos localizados (Noori-Zadeh *et al.*, 2019). Outros métodos incluem o uso tópico de óleos e águas ozonizadas para cicatrização de feridas e para hipóxia de tumores (Anzolin; Da Silveira-Kaross; Bertol, 2020; Kuroda *et al.*, 2018), e a injeção intramuscular, indicada para dores localizadas (Biazzo; Corriero; Confalonieri, 2018). Além disso, a inalação indireta de água ozonizada pode ser usada para tratar doenças respiratórias como a COVID-19 (Aksu *et al.*, 2024). Cada método é escolhido com base na necessidade terapêutica, visando maximizar os benefícios e minimizar os riscos, destacando-se pela ampla aplicabilidade em diferentes condições clínicas.

APLICAÇÕES DIVERSAS DO HIDROGÊNIO NA SAÚDE

A terapia com hidrogênio molecular (H_2) tem emergido como uma abordagem inovadora na medicina, destacando-se por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. O hidrogênio é um gás inodoro e não tóxico que, quando administrado, pode resultar em efeitos benéficos em várias condições de saúde (Huang *et al.*, 2010). O hidrogênio molecular atua como um potente antioxidante, neutralizando radicais livres nocivos, como os radicais hidroxila (OH). Essa capacidade de mitigar o estresse oxidativo é fundamental, pois o excesso de radicais livres está associado a doenças crônicas (Murakami; Ito; Ohsawa, 2017). Pesquisas mostram que a terapia com hidrogênio pode reduzir a inflamação, modulando as vias de sinalização celular. Diversos trabalhos demonstram a eficácia da terapia com hidrogênio no tratamento de diversos tipos de

doenças sistêmicas como no sistema respiratório, cardiovascular, nervoso, digestivo, reprodutivo, urinário, sensorial-motor, metabólico e câncer como é relatado no trabalho de Yang *et al.*, (2020). Além disso, trabalhos recentes indicam que a utilização do hidrogênio auxilia na recuperação de pacientes positivos para COVID-19 e suas variantes (Alwazeer *et al.*, 2021; Perveen *et al.*, 2023; Shi *et al.*, 2023; Yang, F. *et al.*, 2020).

Doenças Cardiovasculares

A terapia com hidrogênio tem mostrado potencial na proteção cardiovascular, reduzindo a isquemia e a reperfusão do coração. Estudos indicam que a administração de hidrogênio pode melhorar a função cardíaca e reduzir danos ao miocárdio em situações de estresse (LeBaron *et al.*, 2019), incluindo efeitos terapêuticos no tratamento de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) (Asanuma; Kitakaze, 2017).

Doenças Neurodegenerativas

Pesquisas científicas sugerem que a terapia com hidrogênio molecular pode ter efeitos benéficos significativos no tratamento de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. Os potentes efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios do hidrogênio molecular podem ajudar a proteger as células nervosas contra danos oxidativos, melhorando assim a função cognitiva e a qualidade de vida dos pacientes com essas condições neurológicas debilitantes (Dohi *et al.*, 2017; Tan *et al.*, 2018).

Saúde Mental

Estudos recentes indicam que a terapia com hidrogênio pode ter implicações na saúde mental, relacionado com a redução de sintomas de ansiedade e depressão, tem sido apresentado também em testes clínicos em pacientes com síndrome do pânico, além de ter apresentado eficácia na melhoria de humor e redução da ansiedade (Fernández-Serrano *et al.*, 2022; Mizuno *et al.*, 2017).

Câncer

A utilização do hidrogênio molecular como uma potencial terapia contra o câncer tem atraído crescente interesse devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Estudos recentes destacam o papel promissor do hidrogênio na prevenção e tratamento de tumores exploraram as perspectivas do hidrogênio molecular na prevenção e tratamento do câncer, sugerindo que suas propriedades antioxidantes podem mitigar o estresse oxidativo, um fator chave na carcinogênese (Li *et al.*, 2019; Mohd Noor *et al.*, 2023; Wu *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2024).

Da mesma forma, Li, Sai *et al.*, (2019) destacaram o uso do hidrogênio gasoso no tratamento do câncer, relatando que sua administração pode modular a resposta inflamatória e reduzir a proliferação celular em tumores malignos. Essas abordagens reforçam o potencial do hidrogênio como um adjuvante terapêutico, particularmente em condições oncológicas onde o estresse oxidativo desempenha um papel fundamental.

Adicionalmente, Mohd Noor *et al.*, (2023) conduziram uma revisão sistemática sobre a terapia com hidrogênio molecular na gestão do câncer, ressaltando que os dados pré-clínicos demonstram eficácia na redução do crescimento tumoral. Esse efeito é amplamente atribuído à capacidade do hidrogênio de reduzir a inflamação e o dano celular induzido por radicais livres, sem comprometer a função normal das células saudáveis.

De maneira complementar, Wu *et al.*, (2019) discutem a transição do hidrogênio molecular de tratamentos anti-inflamatórios para o tratamento do câncer, propondo que o gás pode ter aplicações terapêuticas mais amplas, tanto na prevenção quanto na intervenção de neoplasias, reforçando a necessidade de investigações clínicas adicionais para consolidar seu uso na prática médica.

Métodos de Administração

A terapia com hidrogênio pode ser administrada de várias formas, inalação de gás hidrogênio é uma das formas mais comuns de terapia, permitindo que o gás atue diretamente nas vias respiratórias e na circulação sanguínea. O consumo de água enriquecida com hidrogênio é outra abordagem popular. Estudos indicam que essa forma

de administração pode ser benéfica para a saúde geral (Iida *et al.*, 2016). A terapia com hidrogênio também pode ser aplicada topicamente, especialmente em condições inflamatórias da pele (Atiakshin *et al.*, 2023; Ono *et al.*, 2012). Embora a terapia com hidrogênio mostre promissora eficácia em várias áreas, é necessário realizar mais pesquisas clínicas para compreender plenamente seus mecanismos de ação e estabelecer diretrizes de tratamento. Estudos adicionais ajudarão a validar os benefícios terapêuticos do hidrogênio e sua integração nas práticas clínicas.

Tabela 1 - comparação entre ozônio e hidrogênio

ASPECTO	OZÔNIO (O ₃)	HIDROGÊNIO MOLECULAR (H ₂)
Mecanismo de ação	Indução de resposta antioxidante endógena	Neutralização direta de radicais livres
Efeito antioxidante	Indireto (via estímulo das defesas antioxidantes)	Direto e seletivo contra os radicais mais próximos
Potencial de estresse oxidativo	Pode gerar estresse oxidativo em altas doses	Não gera estresse oxidativo, é seguro em várias formas
Segurança	Requer controle preciso das doses	Muito seguro, poucos efeitos colaterais
Aplicação terapêutica	Ozonioterapia (em várias condições)	Inalação, água hydrogenada, infusões
Principais usos	Ação antimicrobiana, inflamação, cicatrização	Proteção contra doenças associadas ao estresse oxidativo
Fonte: Elaboração própria		

CONCLUSÃO

Essas terapias alternativas representam uma área emergente na medicina integrativa, oferecendo novas possibilidades para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas e condições associadas ao estresse oxidativo. O avanço contínuo das pesquisas nessa área pode abrir caminho para uma maior aceitação e utilização dessas abordagens na prática clínica, proporcionando aos pacientes opções terapêuticas mais personalizadas e menos invasivas. Embora os resultados iniciais sejam encorajadores e sugiram um potencial benefício da ozonioterapia e da hidrogenioterapia em várias condições, são necessários mais estudos clínicos aprofundados para confirmar essas observações e determinar a eficácia e segurança dessas terapias em longo prazo.

REFERÊNCIAS

- AKSU, F. *et al.* Use of Ozone Therapy and Thymoquinone in the Prevention of Formaldehyde Toxicity by Inhalation: An Experimental Study. **Cureus**, 2024.
- ALP, H. The Effectiveness of Ozone Therapy in the Patient with Necrotic Vasculitis Wound. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**, v. 33, n. 4, 2021.
- ALWAZEER, D. *et al.* Combating Oxidative Stress and Inflammation in COVID-19 by Molecular Hydrogen Therapy: Mechanisms and Perspectives. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2021, n. 1, p. 5513868, 2021.
- ANDRADE, R. R. D. *et al.* Efetividade da ozonioterapia comparada a outras terapias para dor lombar: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 69, n. 5, p. 493–501, 2019.
- ANZOLIN, A. P.; BERTOL, C. D. Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: a systematic review. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 1, n. 2, 2018.
- ANZOLIN, A.; DA SILVEIRA-KAROSS, N.; BERTOL, C. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven?. **Medical Gas Research**, v. 10, n. 1, p. 54, 2020.
- ASANUMA, H.; KITAKAZE, M. Translational Study of Hydrogen Gas Inhalation as Adjuncts to Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction. **Circulation Journal**, v. 81, n. 7, p. 936–937, 2017.
- ATIAKSHIN, D. *et al.* Mast Cells in Regeneration of the Skin in Burn Wound with Special Emphasis on Molecular Hydrogen Effect. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 3, p. 348, 2023.
- BIAZZO, A.; CORRIERO, A. S.; CONFALONIERI, N. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of low back pain. **Acta Bio Medica Atenei Parmensis**, v. 89, n. 1, p. 41–46, 2018.
- BOCCI, V. Physical-Chemical Properties of Ozone – Natural Production of Ozone: The Toxicology of Ozone. In: BOCCI, V. **OZONE**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2010. p. 1–4.
- BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Ozone: A New Therapeutic Agent in Vascular Diseases. **American Journal Cardiovascular Drugs**, v. 11, n. 2, p. 73–82, 2011.
- BORGES, G. Á. *et al.* In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 45, n. 3, p. 364–370, 2017.
- CLAVO, B. *et al.* Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects. **Antioxidants**, v. 8, n. 12, p. 588, 2019.
- CLAVO, B. *et al.* Ozone Therapy as Adjuvant for Cancer Treatment: Is Further Research Warranted?. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, n. 1, p. 7931849, 2018.

DE DEUS, J. L. *et al.* Inhaled molecular hydrogen reduces hippocampal neuroinflammation, glial reactivity and ameliorates memory impairment during systemic inflammation. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 31, p. 100654, 2023.

DIAS, E. N. A atuação da ozonioterapia em feridas, neuropatias, infecções e inflamações: uma revisão sistemática. **A atuação da ozonioterapia em feridas, neuropatias, infecções e inflamações: uma revisão sistemática**, 2021.

DOHI, K. *et al.* Molecular hydrogen in the treatment of acute and chronic neurological conditions: mechanisms of protection and routes of administration. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 61, n. 1, p. 1–5, 2017.

FERNÁNDEZ-SERRANO, A. B. *et al.* Effects of hydrogen water and psychological treatment in a sample of women with panic disorder: a randomized and controlled clinical trial. **Health Psychology Research**, v. 10, n. 2, 2022.

GIULIANI, G. *et al.* Microbiological aspects of ozone: bactericidal activity and antibiotic/antimicrobial resistance in bacterial strains treated with ozone. **Ozone Therapy**, v. 3, n. 3, 2018.

HUANG, C.-S. *et al.* Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. **Free Radical Research**, v. 44, n. 9, p. 971–982, 2010.

IIDA, A. *et al.* **The Clinical Application of Hydrogen as a Medical Treatment**. Okayama University Medical School, 2016a.

IZADI, M. *et al.* Changes in Th17 cells frequency and function after ozone therapy used to treat multiple sclerosis patients. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 46, p. 102466, 2020.

KHAIRY, H. *et al.* Vaginal Ozone Insufflation in the Treatment of Recurrent Candidal Vulvovaginitis: Randomized Control Trial. **Evidence Based Women's Health Journal**, v. 0, n. 0, p. 0–0, 2020.

KHAIRY, H. *et al.* Vaginal Ozone Insufflation in the Treatment of Recurrent Candidal Vulvovaginitis : Randomized Control Trial. **Evidence Based Women's Health Journal**, 2021.

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, 2009.

KURODA, K. *et al.* Use of ozonated water as a new therapeutic approach to solve current concerns around antitumor treatment. **Experimental and Therapeutic Medicine**, 2018.

LEBARON, T. W. *et al.* A New Approach for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. Molecular Hydrogen Significantly Reduces the Effects of Oxidative Stress. **Molecules**, v. 24, n. 11, p. 2076, 2019.

LI, S. *et al.* Hydrogen Gas in Cancer Treatment. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 696, 2019.

LI, Y.; PU, R. Ozone Therapy for Breast Cancer: An Integrative Literature Review. **Integrative Cancer Therapies**, v. 23, p. 15347354241226667, 2024.

LIN, Y.-T. *et al.* Hydrogen-rich water ameliorates neuropathological impairments in a mouse model of Alzheimer's disease through reducing neuroinflammation and modulating intestinal microbiota. **Neural Regeneration Research**, v. 17, n. 2, p. 409, 2022.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G. *et al.* Effects of ozone therapy on haemostatic and oxidative stress index in coronary artery disease. **European Journal of Pharmacology**, v. 691, n. 1–3, p. 156–162, 2012.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 771–776, 2010.

MERHI, Z. *et al.* Ozone therapy: a potential therapeutic adjunct for improving female reproductive health. **Medical Gas Research**, v. 9, n. 2, p. 101, 2019.

MIN, Z. M. Z. Observation on the curative effect of medical ozone on refractory recurrent vaginitis and HPV infection. **Observation on the curative effect of medical ozone on refractory recurrent vaginitis and HPV infection**, Department of Gynecology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, Hebei, China, 15 maio 2015. p. 519–521.

MIZUNO, K. *et al.* Hydrogen-rich water for improvements of mood, anxiety, and autonomic nerve function in daily life. **Medical Gas Research**, v. 7, n. 4, p. 247, 2017.

MOHD NOOR, M. N. Z. *et al.* A Systematic Review of Molecular Hydrogen Therapy in Cancer Management. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 1, p. 37–47, 2023.

MURAKAMI, Y.; ITO, M.; OHSAWA, I. Molecular hydrogen protects against oxidative stress-induced SH-SY5Y neuroblastoma cell death through the process of mitohormesis. **PLOS ONE**, v. 12, n. 5, p. e0176992, 2017.

NAKAO, A. Hydrogen and Medical Application. *In*: YOSHIKAWA, T.; NAITO, Y. (org.). **Gas Biology Research in Clinical Practice**. Basel: KARGER, 2011. v. 0, p. 91–99.

NAKAYAMA, M.; KABAYAMA, S.; ITO, S. The hydrogen molecule as antioxidant therapy: clinical application in hemodialysis and perspectives. **Renal Replacement Therapy**, v. 2, n. 1, p. 23, 2016.

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, p. 240–247, 2019.

OHTA, S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1820, n. 5, p. 586–594, 2012.

ONO, H. *et al.* Hydrogen(H₂) treatment for acute erythematous skin diseases. A report of 4 patients with safety data and a non-controlled feasibility study with H₂ concentration measurement on two volunteers. **Medical Gas Research**, v. 2, n. 1, p. 14, 2012.

PASEK, J. *et al.* Topical Hyperbaric Oxygen Therapy Versus Local Ozone Therapy in Healing of Venous Leg Ulcers. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, p. 1967, 2023.

PATTANAIK, B. *et al.* Ozone therapy in dentistry: A literature review. **Journal of Interdisciplinary Dentistry**, v. 1, n. 2, p. 87, 2011.

PERVEEN, I. *et al.* Hydrogen Therapy and Its Future Prospects for Ameliorating COVID-19: Clinical Applications, Efficacy, and Modality. **Biomedicines**, v. 11, n. 7, p. 1892, 2023.

PIVOTTO, A. P. *et al.* Clinical Uses and Molecular Aspects of Ozone Therapy: A Review. **OnLine Journal of Biological Sciences**, v. 20, n. 1, p. 37–49, 2020.

RANALDI, G. T. *et al.* **Ozonotherapy: a multirole weapon, topical pathway against SARS-COV-2**. OSF, 2020.

RE, L. Ozone as integrative and complementary support for pharmacological therapy. **Journal of Ozone Therapy**, v. 4, n. 5, p. 37–45, 2020.

RODRIGUES, S. Ozone Therapy in Auditory System Alterations. **International Journal on Research Case Reports and Case Series**. 2021

ROWEN, R. J. Remission of aggressive autoimmune disease (dermatomyositis) with removal of infective jaw pathology and ozone therapy: review and case report. **Autoimmunity Highlights**, v. 9, n. 1, p. 7, 2018.

SACCO, G.; CAMPUS, G. The treatment of periodontal disease using local oxygen-ozone. **Ozone Therapy**, v. 1, n. 3, p. 45, 2017.

SAENGSIIN, K. *et al.* Hydrogen therapy as a potential therapeutic intervention in heart disease: from the past evidence to future application. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 80, n. 6, p. 174, 2023.

SAGAI, M.; BOCCI, V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress?. **Medical Gas Research**, v. 1, n. 1, p. 29, 2011.

SHI, M.-M. *et al.* The efficacy of hydrogen/oxygen therapy favored the recovery of omicron SARS-CoV-2 variant infection: results of a multicenter, randomized, controlled trial. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v. 73, n. 3, p. 228–233, 2023.

TAHMASEBI, S. *et al.* The effects of oxygen–ozone therapy on regulatory T-cell responses in multiple sclerosis patients. **Cell Biology International**, v. 45, n. 7, p. 1498–1509, 2021.

TAN, X. *et al.* The role of hydrogen in Alzheimer's disease. **Medical Gas Research**, v. 8, n. 4, p. 176, 2018.

TARTARI, A. P. S. *et al.* Anti-inflammatory Effect of Ozone Therapy in an Experimental Model of Rheumatoid Arthritis. **Inflammation**, v. 43, n. 3, p. 985–993, 2020.

TIRELLI, U.; CIRRITO, C.; PAVANELLO, M. Ozone therapy is an effective therapy in chronic fatigue syndrome: result of an Italian study in 65 patients. **Ozone Therapy**, v. 3, n. 2, 2018.

TRAVAGLI, V. *et al.* The usefulness of ozone treatment in spinal pain. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 2677, 2015.

VIEBAHN-HÄNSLER, R.; LEÓN FERNÁNDEZ, O. S.; FAHMY, Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. **Ozone: Science & Engineering**, v. 38, n. 5, p. 322–345, 2016a.

VIEBAHN-HÄNSLER, R.; LEÓN FERNÁNDEZ, O. S.; FAHMY, Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. **Ozone: Science & Engineering**, v. 38, n. 5, p. 322–345, 2016b.

WU, Y. *et al.* Hydrogen Gas from Inflammation Treatment to Cancer Therapy. **ACS Nano**, v. 13, n. 8, p. 8505–8511, 2019.

YAKUBOVICH, S. I. EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX APPLICATION OF OZONE IN CHRONIC PURULOUS INFLAMMATION DISEASES OF THE EAR. **International journal of medical sciences**, v. 4, n. 05, p. 152–159, 2024.

YANG, M. *et al.* Hydrogen: A Novel Option in Human Disease Treatment. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1–17, 2020.

YANG, F. *et al.* Hydrogen: A Potential New Adjuvant Therapy for COVID-19 Patients. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 543718, 2020.

ZHOU, W. *et al.* Prospects of molecular hydrogen in cancer prevention and treatment. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 150, n. 4, p. 170, 2024.