RGe ISSN: 2177-3246

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E BENEFÍCIOS DA OZONIOTERAPIA NA PRÁTICA MÉDICA: UMA REVISÃO CRÍTICA FOCADA NO REPARO TECIDUAL, MODULAÇÃO INFLAMATÓRIA E APLICAÇÕES ESTÉTICAS

CLINICAL EVIDENCE AND BENEFITS OF OZONE THERAPY IN MEDICAL PRACTICE: A CRITICAL REVIEW FOCUSED ON TISSUE REPAIR, INFLAMMATORY MODULATION, AND AESTHETIC APPLICATIONS

EVIDENCIA CLÍNICA Y BENEFICIOS DE LA OZONOTERAPIA EN LA PRÁCTICA MÉDICA: UNA REVISIÓN CRÍTICA CENTRADA EN LA REPARACIÓN TISULAR, LA MODULACIÓN INFLAMATORIA Y LAS APLICACIONES ESTÉTICAS

10.56238/revgeov17n5-140

José Dalvo Maia Neto
Doutorando em Ciências da Saúde
Instituição: Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes
E-mail: jose.maia@hospitalstuart.br
ORCID: 0000-0001-6063-4054

Greyciane Gomes Capistrano
Graduanda em Fisioterapia
Instituição: Instituição de Ensino Superior
ORCID: 0009-0000-4052-4376

Ana Livia Lima Alves
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário Estácio do Ceará
ORCID: 0009-0005-6525-2510

Deborah Sales Santiago de Albuquerque
Fisioterapeuta Dermato-Funcional
Instituição: Clínica de Fisioterapia e Estética

Milena de Lima Cavalcante
Fisioterapeuta Dermato-Funcional
Instituição: Clínica de Fisioterapia e Estética
ORCID: 0009-0002-7926-7770

Bianca Oliveira Lima
Enfermeira
Instituição: Instituição de Saúde
ORCID: 0009-0002-9240-2981

RGe
ISSN: 2177-3246

Cicera Marina Pinheiro Leite de Oliveira
Graduanda em Medicina
Instituição: Instituição de Ensino Superior
ORCID: 0009-0003-5883-7372

Heraldo Simões Ferreira
Docente e Pesquisador
Instiituição: Universidade Estadual do Ceará (UECE)
ORCID: 0000-0003-1999-7982

RESUMO
A literatura científica tem acumulado evidências expressivas acerca das aplicações médicas da ozonioterapia, com destaque para a cicatrização de feridas crônicas, o controle da dor musculoesquelética e as abordagens estéticas e pós-cirúrgicas. O presente estudo objetiva realizar uma revisão crítica e narrativa das evidências sobre a eficácia e a segurança da ozonioterapia na medicina, com ênfase no reparo tecidual, na modulação inflamatória e nas aplicações estéticas. A metodologia consistiu em um levantamento semântico nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Semantic Scholar e OpenAlex, com análise de 80 estudos clínicos de delineamentos variados, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais, publicados entre 1998 e 2025. Os resultados evidenciam que a ozonioterapia acelera significativamente a cicatrização, com redução de até 66,54% na área de úlceras crônicas, e reduz em 54% o risco relativo de amputações maiores em pé diabético (RR = 0,46). No manejo da osteoartrite do joelho, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados demonstram reduções significativas da dor e melhora funcional comparáveis ou superiores ao ácido hialurônico. Em aplicações estéticas, o tratamento induz lipólise e promove reduções de até 23,5% na gordura abdominal quando combinado a outras tecnologias. Os mecanismos de ação operam pela ativação da via Nrf2, modulação da sinalização NF-κB, incremento da oxigenação tecidual e atividade antimicrobiana de amplo espectro. O perfil de segurança é altamente favorável, com taxa de eventos adversos de apenas 2,43% em grandes coortes. Conclui-se que a ozonioterapia constitui uma intervenção complementar clinicamente relevante, eficaz e segura, sendo necessários estudos futuros com maior rigor metodológico para padronização de protocolos.

Palavras-chave: Ozonioterapia. Cicatrização de Feridas. Modulação Inflamatória. Estética Médica. Reparo Tecidual. Segurança Clínica.

ABSTRACT
The scientific literature has accumulated substantial evidence for the medical applications of ozone therapy, particularly in chronic wound healing, musculoskeletal pain management, and aesthetic and post-surgical approaches. The present study aims to conduct a critical and narrative review of the evidence on the efficacy and safety of ozone therapy in medicine, with an emphasis on tissue repair, inflammatory modulation, and aesthetic applications. The methodology consisted of a semantic search in PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Semantic Scholar, and OpenAlex databases, encompassing the analysis of 80 clinical studies with varied designs, including randomized controlled trials, systematic reviews, meta-analyses, and observational studies published between 1998 and 2025. The results show that ozone therapy significantly accelerates healing, with up to a 66.54% reduction in the area of chronic ulcers, and reduces the relative risk of major amputations in diabetic foot by 54% (RR

= 0.46). In the management of knee osteoarthritis, systematic reviews and randomized clinical trials demonstrate significant pain reductions and functional improvements comparable or superior to hyaluronic acid. In aesthetic applications, the treatment induces lipolysis and promotes reductions of up to 23.5% in abdominal fat when combined with other technologies. The mechanisms of action operate through activation of the Nrf2 pathway, modulation of NF-κB signaling, enhancement of tissue oxygenation, and broad-spectrum antimicrobial activity. The safety profile is highly favorable, with an adverse event rate of only 2.43% in large cohorts. It is concluded that ozone therapy constitutes a clinically relevant, effective, and safe complementary intervention, with future studies requiring greater methodological rigor for protocol standardization.

Keywords: Ozone Therapy. Wound Healing. Inflammatory Modulation. Medical Aesthetics. Tissue Repair. Clinical Safety.

RESUMEN

La literatura científica ha acumulado evidencias sustanciales sobre las aplicaciones médicas de la ozonoterapia, con especial énfasis en la cicatrización de heridas crónicas, el manejo del dolor musculoesquelético y los enfoques estéticos y posquirúrgicos. El presente estudio tiene como objetivo realizar una revisión crítica y narrativa de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la ozonoterapia en medicina, con énfasis en la reparación tisular, la modulación inflamatoria y las aplicaciones estéticas. La metodología consistió en una búsqueda semántica en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Semantic Scholar y OpenAlex, con análisis de 80 estudios clínicos de diseños variados, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios observacionales, publicados entre 1998 y 2025. Los resultados evidencian que la ozonoterapia acelera significativamente la cicatrización, con reducciones de hasta 66,54% en el área de úlceras crónicas, y disminuye en un 54% el riesgo relativo de amputaciones mayores en el pie diabético (RR = 0,46). En el manejo de la osteoartritis de rodilla, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados demuestran reducciones significativas del dolor y mejoras funcionales comparables o superiores al ácido hialurónico. En aplicaciones estéticas, el tratamiento induce lipólisis y promueve reducciones de hasta 23,5% en la grasa abdominal combinado con otras tecnologías. El perfil de seguridad es altamente favorable, con una tasa de eventos adversos de solo 2,43% en grandes cohortes. Se concluye que la ozonoterapia constituye una intervención complementaria clínicamente relevante, eficaz y segura.

Palabras clave: Ozonoterapia. Cicatrización de Heridas. Modulación Inflamatoria. Estética Médica. Reparación Tisular. Seguridad Clínica.

1 INTRODUÇÃO

A ozonioterapia configura-se, na contemporaneidade, como uma das práticas integrativas e complementares de maior expressão no cenário médico globalizado. Definida pela administração controlada de uma mistura precisa de ozônio (O_3) e oxigênio medicinal (O_2), essa modalidade terapêutica conta com uma trajetória histórica que remonta ao século XIX, quando o médico suíço Charles-Friedrich Schönbein descreveu pela primeira vez o ozônio em 1840. Desde então, suas aplicações clínicas se expandiram de forma significativa, abrangendo especialidades como dermatologia, reumatologia, medicina estética, ortopedia e cirurgia, impulsionadas por avanços na compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes à sua ação terapêutica.[1,2]

A fundamentação científica da ozonioterapia reside no princípio da hormese — fenômeno pelo qual doses baixas e controladas de um agente oxidante estimulam mecanismos adaptativos e protetores do organismo, ao contrário dos danos gerados por doses elevadas. Quando administrado em concentrações terapêuticas precisas (geralmente entre 10 e 80 µg/mL de O_3/O_2), o ozônio interage com componentes biológicos — predominantemente ácidos graxos poli-insaturados das membranas celulares e antioxidantes plasmáticos — gerando mensageiros secundários que desencadeiam cascatas de sinalização benéficas ao organismo. A geração controlada de espécies reativas de oxigênio (ERO) e produtos de oxidação lipídica (POL) ativa, paradoxalmente, robustos sistemas antioxidantes endógenos, mediados pela via do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), resultando em efeitos anti-inflamatórios, angiogênicos, imunorreguladores e antimicrobianos.[3,4]

No panorama clínico atual, a ozonioterapia ganha destaque especialmente no tratamento de feridas crônicas complexas, como as úlceras de pé diabético — condição de elevado impacto socioeconômico e com risco significativo de amputação. O diabetes mellitus afeta mais de 537 milhões de adultos em todo o mundo (dados da International Diabetes Federation, 2021), e as complicações podológicas representam uma das principais causas de internação hospitalar e de procedimentos cirúrgicos de grande porte nessa população. Nesse contexto, a ozonioterapia emerge como uma intervenção adjuvante capaz de reduzir significativamente tanto a extensão das lesões quanto o risco de desfechos cirúrgicos graves. [5,6]

Na esfera do manejo da dor e da inflamação musculoesquelética, a ozonioterapia tem acumulado evidências crescentes, especialmente para condições como osteoartrite do joelho, lombalgia por hérnia discal e tendinopatias. A osteoartrite do joelho, por exemplo, configura-se como uma das principais causas de incapacidade funcional em adultos acima de 50 anos em todo o mundo, e as opções terapêuticas convencionais — anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e injeções de corticosteroides — apresentam limitações significativas relacionadas a efeitos adversos sistêmicos e ao potencial de degradação articular progressiva. Nesse cenário, as injeções intra-articulares de O_2/O_3 têm demonstrado, em múltiplas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, resultados

comparáveis ou superiores às terapias convencionais, com perfil de segurança notavelmente favorável.[7,8]

As aplicações estéticas da ozonioterapia constituem um campo em expansão, fundamentado nos mesmos mecanismos biológicos que sustentam suas indicações terapêuticas em medicina. A estimulação da síntese de colágeno e elastina por fibroblastos, a melhora da microcirculação periférica, a indução de lipólise em tecido adiposo subcutâneo e a modulação da inflamação crônica de baixo grau — característica central da celulite — conferem ao ozônio potencial relevante para aplicações em rejuvenescimento cutâneo, contorno corporal e tratamento de lipodistrofia ginoide. Embora a base de evidências nessa área seja menos consolidada do que nas aplicações clínicas, estudos observacionais, séries de casos e revisões da literatura apontam para resultados promissores, justificando investigação científica mais aprofundada.[9,10]

Não obstante o crescente volume de evidências favoráveis, a ozonioterapia ainda enfrenta desafios para sua plena integração nos sistemas de saúde e nas diretrizes clínicas internacionais. A heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis — com variações significativas nas concentrações utilizadas, nas vias e frequências de administração, nos desfechos avaliados e nos perfis populacionais investigados — dificulta a síntese e a generalização das conclusões. Além disso, questões regulatórias persistem em diversos países: nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) não aprovou o ozônio para a maioria das indicações médicas, enquanto em países como Itália, Cuba, Alemanha e Brasil a prática é reconhecida e regulamentada por conselhos profissionais específicos, como o Conselho Federal de Medicina (CFM), que publicou a Resolução n.º 2.294/2021 reconhecendo a ozonioterapia como prática médica integrativa.[11,12]

Diante desse panorama, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão crítica e narrativa das principais evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da ozonioterapia na prática médica, com ênfase em quatro eixos temáticos centrais: (i) reparo tecidual e cicatrização de feridas crônicas; (ii) modulação inflamatória e controle da dor musculoesquelética; (iii) aplicações estéticas e contorno corporal; e (iv) mecanismos de ação, perfil de segurança, contraindicações e eventos adversos. Por meio da análise integrada e crítica da literatura de alta qualidade — priorizando revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados —, busca-se oferecer subsídios científicos robustos para a prática clínica fundamentada em evidências e para o avanço da agenda de pesquisa nessa área.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão crítica narrativa da literatura científica acerca da ozonioterapia e suas aplicações médicas. Esse delineamento metodológico foi selecionado por sua adequação ao objetivo de sintetizar, de forma abrangente e interpretativa, o estado da arte em

um campo multifacetado, onde a heterogeneidade dos desenhos de estudo e das populações investigadas inviabilizaria uma síntese quantitativa formal pelo método meta-analítico. A revisão narrativa permite a análise crítica e contextualizada das evidências, identificando padrões, controvérsias e lacunas na literatura de forma não passível de captura por abordagens exclusivamente quantitativas.[13]

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

O levantamento bibliográfico foi conduzido por meio de busca semântica nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Semantic Scholar e OpenAlex. A estratégia de busca empregou descritores padronizados nos idiomas português, inglês e espanhol, combinados por operadores booleanos (AND, OR). Os descritores utilizados incluíram: "ozone therapy" [MeSH], "ozonotherapy", "ozonioterapia", "wound healing", "tissue repair", "diabetic foot ulcer", "knee osteoarthritis", "low back pain", "disc herniation", "aesthetic medicine", "cellulite treatment", "lipodystrophy", "Nrf2 pathway", "inflammatory modulation", "NF-κB", "safety profile", "adverse events", e combinações entre esses termos.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos que atenderam aos seguintes critérios: (a) foco primário em pacientes humanos; (b) investigação da ozonioterapia como intervenção terapêutica ou diagnóstica; (c) relato de desfechos clínicos objetivos e mensuráveis; (d) publicação em periódicos indexados em bases de dados nacionais ou internacionais de reconhecida qualidade; (e) disponibilidade do texto completo para análise. Foram excluídos estudos exclusivamente em modelos animais (exceto quando forneceram fundamentação mecanicista relevante), relatos de caso isolados sem contribuição clínica significativa, artigos de opinião sem embasamento em dados primários e publicações com reconhecidas falhas metodológicas graves.

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

Ao total, foram analisados 80 estudos com delineamentos variados, incluindo ensaios clínicos randomizados (ECRs), revisões sistemáticas com e sem meta-análise, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, estudos caso-controle e séries de casos relevantes, publicados entre 1998 e 2025. Para fins da presente revisão, priorizaram-se estudos publicados nos últimos dez anos (2015-2025), especialmente aqueles com maior nível de evidência, como meta-análises e ECRs. A extração de dados foi realizada de forma estruturada, com registro das características metodológicas, populações estudadas, intervenções aplicadas (via de administração, concentração, frequência), desfechos avaliados e principais resultados.

A qualidade metodológica dos ECRs incluídos foi avaliada com base na ferramenta RoB 2.0 (Risk of Bias 2) da Cochrane Collaboration para ensaios randomizados, e a GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) foi utilizada como referencial para a graduação da qualidade global das evidências por desfecho. As revisões sistemáticas foram avaliadas com a ferramenta AMSTAR-2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews).

Síntese metodológica: 80 estudos analisados (1998–2025) | Bases: PubMed/MEDLINE, Cochrane, Semantic Scholar, OpenAlex | Delineamentos: ECRs, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de coorte, séries de casos | Critério de qualidade: RoB 2.0 / AMSTAR-2 / GRADE

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 REPARO TECIDUAL E CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

A dermatologia e o cuidado de feridas crônicas representam as áreas com maior volume e consistência de evidências favoráveis à ozonioterapia na literatura científica contemporânea. A cicatrização de feridas complexas constitui um problema clínico de elevada prevalência e impacto socioeconômico, especialmente em populações diabéticas, imunossuprimidas e de idade avançada. As feridas crônicas — definidas como aquelas que não progridem pelas fases normais de cicatrização em um período de 4 a 12 semanas — afetam aproximadamente 1% a 2% da população global, gerando custos estimados em bilhões de dólares anuais aos sistemas de saúde.[14,15]

3.1.1 Pé diabético e úlceras crônicas

O pé diabético e suas complicações ulcerativas representam o campo com as evidências mais robustas e sistematicamente analisadas para a ozonioterapia. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada na *Current Pharmaceutical Design*, englobando 11 estudos com 960 pacientes, forneceu suporte quantitativo expressivo para os benefícios do ozônio como adjuvante ao tratamento padrão.[16] A análise revelou que a ozonioterapia produziu redução estatisticamente significativa da área das úlceras (Diferença Média Padronizada, DMP = -25,84), encurtamento do tempo médio para cicatrização (DMP = -38,59) e diminuição do tempo de hospitalização (DMP = -8,75). Criticamente, demonstrou redução significativa da taxa de amputações maiores (Risco Relativo, RR = 0,46; IC95%), indicando que pacientes tratados com ozonioterapia tiveram risco 54% menor de amputação em comparação ao grupo controle — achado de profunda importância clínica na preservação de membros.[16,17]

Estudos individuais corroboram essas conclusões com granularidade adicional. Reduções na área de ferida da ordem de 66,54% a 85% foram documentadas em pacientes com úlceras de difícil cicatrização submetidos à ozonioterapia tópica, com aumento concomitante de tecido de granulação e

melhora dos índices de perfusão tecidual periférica. [5,18] O tratamento de queimaduras de segundo grau com óleo ozonizado demonstrou resultados notáveis, com epitelização completa alcançada em apenas 14 dias, acompanhada de redução significativa da hiperpigmentação residual — efeito atribuído à modulação da melanogênese pós-inflamatória mediada por ERO.[19]

Meta-análise posterior publicada na *PMC/PubMed* reforçou esses achados, especificamente para úlceras de pé diabético tratadas com ozonioterapia adjuvante ao cuidado padrão: os resultados indicaram redução significativa da área da ferida, melhora da taxa de cicatrização completa e redução dos eventos adversos infecciosos, consolidando a ozonioterapia como uma opção terapêutica adjuvante de alto valor clínico para essa indicação. [20]

3.1.2 Mecanismos envolvidos no reparo tecidual

Os mecanismos pelos quais a ozonioterapia promove o reparo tecidual são multifatoriais e interconectados. Em primeiro lugar, sua potente atividade antimicrobiana de amplo espectro — mediada pela oxidação de lipídios de membrana bacteriana, fúngica e viral — reduz a carga microbiana em feridas colonizadas ou infectadas, removendo o principal estímulo à inflamação crônica que perpetua o não fechamento da ferida.[21] Essa ação é particularmente relevante em contextos de resistência antimicrobiana crescente, onde o ozônio representa alternativa não susceptível à resistência microbiana convencional.

Em segundo lugar, a indução da expressão de fatores de crescimento pró-angiogênicos constitui mecanismo central na ação reparadora do ozônio. Estudos documentaram aumento significativo na expressão de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), TGF-β (*Transforming Growth Factor-beta*) e PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*) em tecidos tratados com ozônio, fatores que estimulam a neoangiogênese, a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno — etapas fundamentais da fase proliferativa da cicatrização.[22,23]

Adicionalmente, a ozonioterapia melhora a oxigenação tecidual por mecanismo indireto: o estresse oxidativo controlado induzido no eritrócito estimula a glicólise e eleva as concentrações intracelulares de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), deslocando a curva de dissociação oxigênio-hemoglobina para a direita e facilitando a liberação de oxigênio nos tecidos periféricos hipóxicos.[3] A produção estimulada de óxido nítrico (NO) promove vasodilatação e melhora a microcirculação na região da ferida, otimizando a entrega de oxigênio e nutrientes essenciais para as células em proliferação.[24]

3.1.3 Úlceras orais e mucosas

Uma revisão sistemática com meta-análise avaliou a eficácia da ozonioterapia na cicatrização

de úlceras orais — incluindo aftas traumáticas e autoimunes. Os resultados indicaram que o ozônio contribuiu significativamente para a redução do tamanho das lesões em comparação ao placebo, além de superar o placebo na redução da dor associada e demonstrar equivalência a tratamentos convencionais como corticosteroides tópicos e fotobiomodulação a laser no manejo álgico.[25] Outra meta-análise focada em terapias líquidas à base de ozônio (água ozonizada, óleo ozonizado) para feridas epiteliais concluiu que essas aplicações alcançaram cicatrização completa em tempo significativamente menor do que os grupos controle, reforçando a versatilidade do ozônio em diferentes formas de apresentação terapêutica.[26]

Síntese das evidências — Reparo Tecidual: Meta-análise (11 estudos, 960 pacientes) demonstrou RR = 0,46 para amputações em pé diabético. Reduções de área de ferida de 66,54–85% documentadas. Epitelização completa de queimaduras de 2.º grau em 14 dias com óleo ozonizado. Mecanismos: antimicrobiano, ativação VEGF/TGF-β/PDGF, melhora da oxigenação via 2,3-DPG e NO.

3.2 MODULAÇÃO INFLAMATÓRIA E CONTROLE DA DOR

A ozonioterapia consolidou-se como uma das modalidades mais promissoras no manejo de dor crônica e inflamação musculoesquelética, com um volume substancial de pesquisas, incluindo numerosas revisões sistemáticas e meta-análises, investigando sua eficácia em condições prevalentes como osteoartrite do joelho, lombalgia por hérnia discal e outras patologias ortopédicas.[7,8] Sua ação terapêutica não se restringe à analgesia sintomática, mas aborda vias fisiopatológicas subjacentes à perpetuação da dor e à degradação tecidual.

3.2.1 Osteoartrite do joelho

A osteoartrite do joelho (OAJ) constitui a indicação mais bem documentada para a ozonioterapia no campo musculoesquelético. Uma *umbrella review* de revisões sistemáticas publicada em *Frontiers in Physiology* (2024) — o mais alto nível de síntese de evidências disponível — identificou três revisões sistemáticas independentes que demonstraram efeitos estatisticamente significativos da ozonioterapia na redução da dor em comparação ao placebo.

[27] A consistência desses achados em múltiplas sínteses independentes confere elevada confiança epistemológica aos resultados.

Ensaios clínicos randomizados individuais têm frequentemente comparado o ozônio intra-articular a outros tratamentos padronizados. Estudos de referência reportaram que as injeções intra-articulares de O_2/O_3 produziram resultados em escores de dor (EVA), rigidez e função (WOMAC, KOOS) comparáveis ou superiores às injeções de ácido hialurônico — tratamento amplamente adotado

na prática clínica para OAJ.[28] Um ECR de destaque demonstrou que, três meses após o tratamento, as melhoras em dor e função eram maiores no grupo O_2/O_3 em comparação ao grupo de corticosteroide, sendo que o grupo ozônio também apresentou redução significativa do derrame articular — achado de importância clínica ao indicar efeito anti-inflamatório estrutural, não apenas sintomático.[29]

Um estudo prospectivo quasi-experimental envolvendo 115 pacientes — o maior de sua categoria para essa indicação — corroborou esses achados de forma abrangente. Além da melhora clínica nos escores funcionais, os resultados demonstraram redução nos marcadores inflamatórios sistêmicos (proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação) e indício de efeito anabólico com aumento da amplitude do espaço articular — sugerindo não apenas controle da inflamação, mas possível efeito condroproteto ou regenerativo.[30]

Meta-análise publicada em *PubMed* (2022) especificamente sobre ozonioterapia no manejo da OAJ, reunindo ECRs com desfechos de dor e função, confirmou a eficácia das injeções intra-articulares de ozônio com tamanhos de efeito clinicamente significativos.[31] A heterogeneidade entre estudos, atribuída primariamente a variações nos protocolos de concentração e frequência das injeções, aponta para a necessidade de padronização de protocolos como prioridade de pesquisa para a área.

3.2.2 Lombalgia e hérnia discal

A lombalgia crônica associada à hérnia de disco intervertebral representa outra indicação relevante para a ozonioterapia, suportada por evidências de moderada a boa qualidade. Injeções paravertebrais intramusculares de O_2/O_3 demonstraram benefícios significativos e duradouros, com estudo acompanhando pacientes por seis meses documentando redução da dor, melhora da incapacidade funcional, elevação da qualidade de vida e redução do consumo de analgésicos.[32] A injeção intradiscal de ozônio é proposta como procedimento minimamente invasivo capaz de causar desidratação do núcleo pulposo — reduzindo a pressão intradiscal e a compressão radicular —, combinada a efeitos anti-inflamatórios e analgésicos locais.[33]

Revisões sistemáticas com meta-análise exploraram sua utilidade comparada a outros tratamentos para lombalgia, identificando-a como opção benéfica especialmente para pacientes não responsivos às terapias conservadoras convencionais.[34] Uma revisão abrangente da literatura musculoesquelética publicada no *European Journal of Medical Research* (2024) consolidou as evidências para diferentes patologias, concluindo que a ozonioterapia representa uma opção terapêutica segura e eficaz para diversas condições de dor musculoesquelética crônica, com potencial para redução significativa do consumo de analgésicos e anti-inflamatórios.[35]

3.2.3 Outras aplicações ortopédicas e inflamatórias

Além da OAJ e da lombalgia, a ozonioterapia tem demonstrado resultados promissores em outras condições musculoesqueléticas. Na síndrome do ombro doloroso por capsulite adesiva ("ombro congelado"), injeções subacromiadas de O_2/O_3 demonstraram redução da inflamação e aumento da amplitude de movimento, com benefícios comparáveis às infiltrações de corticosteroide sem o risco de atrofia tecidual progressiva.[36] Para as disfunções da articulação temporomandibular (ATM) — condição de alta prevalência e impacto na qualidade de vida —, injeções intra-articulares de ozônio mostraram alívio da dor e melhora da função mandibular, com pesquisadores especulando sobre possível efeito de estimulação do crescimento de cartilagem articular.[37]

A artrite reumatoide representa uma indicação emergente com relato de caso documentando a ozonioterapia como tratamento complementar em paciente com diagnóstico concomitante de artrite reumatoide e câncer de mama em remissão, com melhora dos parâmetros inflamatórios e da qualidade de vida.[38] Embora dados provenientes de casos isolados devam ser interpretados com cautela, eles apontam para potencial terapêutico que justifica investigação sistemática futura.

Síntese das evidências — Modulação Inflamatória e Dor: Umbrella review (2024): 3 revisões sistemáticas independentes confirmam eficácia em OAJ vs. placebo. Resultados comparáveis ou superiores ao ácido hialurônico. Estudo com 115 pacientes: redução de CRP/VSH e aumento do espaço articular. Lombalgia: redução de dor e incapacidade em 6 meses de acompanhamento.

3.3 APLICAÇÕES ESTÉTICAS E CONTORNO CORPORAL

As aplicações da ozonioterapia na medicina estética e dermatologia representam um campo em expansão acelerada, sustentado pelos mesmos mecanismos biológicos centrais que embasam suas indicações terapêuticas clínicas: melhora da microcirculação, oxigenação tecidual, indução antioxidante via Nrf2, efeitos anti-inflamatórios e estimulação de processos regenerativos. Embora a base de evidências nessa área seja menos madura do que em manejo da dor ou cicatrização — consistindo preponderantemente de estudos observacionais, séries de casos, revisões da literatura e estudos de menor escala —, resultados clinicamente significativos têm sido consistentemente reportados.[9,10,39]

3.3.1 Celulite e lipodistrofia ginoide

O tratamento da adiposidade localizada, da celulite e da lipodistrofia ginoide representa uma das aplicações estéticas com maior volume de dados clínicos para a ozonioterapia. Protocolos de aplicação direcionada à redução de gordura corporal — em geral pela via subcutânea intradérmica — documentaram reduções mensuráveis e clinicamente relevantes em medidas de pregas cutâneas e

circunferências corporais. O tratamento isolado com ozonioterapia produziu reduções de até 19,3% na prega cutânea abdominal em pacientes submetidos a protocolos padronizados.[40]

A combinação da ozonioterapia com outras tecnologias estéticas demonstrou potencialização expressiva dos resultados. Especificamente, a associação com tecarterapia (terapia capacitivo-resistiva de transferência de energia) alcançou reduções relativas de até 23,5% na gordura abdominal, valor consideravelmente superior ao obtido com qualquer uma das terapias de forma isolada.[41] Estudos adicionais de avaliação de protocolos focados em regiões corporais específicas demonstraram reduções de 9,09% no abdome superior e de 9,90% na circunferência da cintura, com manutenção dos resultados nos períodos de acompanhamento disponíveis.[40]

Os mecanismos biológicos subjacentes à redução da adiposidade mediada pelo ozônio envolvem a indução de estresse oxidativo local e controlado, que ativa a via de sinalização Nrf2 e estimula mecanismos antioxidantes endógenos. A resposta fisiológica resultante promove a lipólise por oxidação de ácidos graxos no tecido adiposo subcutâneo, enquanto melhora de forma significativa a circulação sanguínea e linfática regional, favorecendo a drenagem dos produtos metabólicos e a remodelação do tecido conjuntivo. Concomitantemente, observa-se redução nos marcadores inflamatórios locais, incluindo interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) — citocinas centrais na fisiopatologia da celulite e da lipodistrofia ginoide.[9,42]

Para maximizar a segurança e os benefícios terapêuticos em aplicações estéticas, a literatura sugere a utilização de concentrações de ozônio entre 10 e 20 µg/mL nas aplicações subcutâneas, mitigando potenciais efeitos adversos associados a protocolos excessivamente agressivos que possam causar necrose tecidual ou reação inflamatória excessiva. A frequência recomendada varia entre uma e duas sessões semanais, com protocolos geralmente compreendendo de 8 a 12 sessões para avaliação inicial dos resultados.[10,43]

3.3.2 Rejuvenescimento cutâneo e anti-envelhecimento

O envelhecimento cutâneo, mediado pelo estresse oxidativo crônico, pela redução da síntese de colágeno e elastina e pela deterioração da microcirculação dérmica, representa um alvo biológico para o qual o ozônio possui mecanismos de ação diretamente relevantes. A estimulação de fibroblastos pela ozonioterapia para a síntese de colágeno tipo I e elastina — proteínas estruturais essenciais para a firmeza e elasticidade cutânea — constitui o mecanismo central proposto para o rejuvenescimento cutâneo mediado pelo ozônio.[44]

Um relato de caso clínico documentou paciente de 55 anos submetida a seis sessões de injeções faciais de ozônio com concentrações progressivamente crescentes, apresentando resultados promissores na redução de linhas de expressão e melhora global da qualidade cutânea, incluindo

uniformização do tom e melhora da textura.[44] A aplicação intradérmica de ozônio demonstrou, em estudos in vitro e em modelos clínicos, capacidade de aumentar significativamente a atividade dos fibroblastos e a produção de colágeno tipo I, além de melhorar a microcirculação periférica e a oxigenação da derme — efeitos que se traduzem clinicamente em melhora da luminosidade e da textura cutânea.

A ativação da via Nrf2 pelo ozônio, com consequente upregulation de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx), neutraliza o estresse oxidativo crônico que é um dos principais aceleradores do processo de envelhecimento cutâneo. Esse efeito tem sido denominado "resposta antioxidante paradoxal do ozônio" — onde um agente oxidante, administrado em doses horméticas controladas, produz efeito net antioxidante ao ativar as defesas endógenas.[3]

3.3.3 Cuidados pós-operatórios e aplicações cirúrgicas estéticas

No contexto do acompanhamento pós-operatório de procedimentos cirúrgicos estéticos, a ozonioterapia tem se consolidado como uma estratégia adjuvante de elevada eficácia. Em ensaios clínicos avaliando o pós-operatório de cirurgias faciais, como a bichectomia, a aplicação de protocolos complementares de ozonioterapia resultou em índices de 100% de satisfação dos pacientes, com taxa de 90% de indicação do procedimento a terceiros.[45]

Entre os benefícios documentados no período pós-operatório destacam-se: eliminação de sensações de latejamento e pressão local, prevenção de ruptura de suturas, redução do risco de infecção e reinfecção, e aceleração do processo de resolução do edema. Notavelmente, o uso do ozônio reduziu de forma dramática a necessidade de administração de medicamentos anti-inflamatórios convencionais: a demanda farmacológica por analgésicos e anti-inflamatórios caiu de uma média de 45 a 186 comprimidos para apenas 0 a 15 comprimidos no grupo submetido ao protocolo complementar de ozonioterapia, com extensão significativa do período livre de medicações adjuvantes.[45] Esse achado tem implicações clínicas e farmacoeconômicas relevantes, especialmente pela redução da exposição dos pacientes aos efeitos adversos gastrointestinais e cardiovasculares dos AINEs.

3.3.4 Outras aplicações dermatológicas e estéticas

Revisões da literatura indicam aplicações promissoras da ozonioterapia em diversas outras condições dermatológicas e estéticas. No tratamento de estrias (striae distensae), o ozônio é proposto para estimular a síntese de colágeno e melhorar a microcirculação local, potencialmente contribuindo para a redução da visibilidade das lesões. Na hiperpigmentação (discromias), seus efeitos sobre a

modulação da resposta inflamatória pós-lesão e sobre o estresse oxidativo local podem contribuir para a normalização da pigmentação cutânea.[9,39]

O tratamento da alopecia — particularmente a alopecia androgenética e a alopecia areata — representa indicação emergente, onde a melhora da microcirculação do couro cabeludo e a redução da inflamação local mediadas pelo ozônio criam um microambiente potencialmente mais favorável para o crescimento capilar.[39] Para a acne vulgaris, as propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias do ozônio — com capacidade de reduzir a carga de *Cutibacterium acnes* e de modular a resposta inflamatória folicular — tornam-no opção terapêutica logicamente fundamentada, sendo necessários ECRs para validação clínica. [46]

Síntese das evidências — Aplicações Estéticas: Redução de até 19,3% na prega abdominal com ozonioterapia isolada; 23,5% com associação à tecarterapia. Satisfação de 100% em pós-operatório de bichectomia. Redução de uso de anti-inflamatórios de 45–186 para 0–15 comprimidos. Mecanismos: lipólise via Nrf2, melhora da microcirculação linfática, redução de IL-6 e TNF-α.

3.4 MECANISMOS DE AÇÃO E PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA

A compreensão dos mecanismos de ação da ozonioterapia é fundamental para sua aplicação clínica racional e para a interpretação das evidências disponíveis. A plausibilidade biológica da terapia está profundamente enraizada no conceito de hormese: doses baixas e controladas de um agente oxidante induzem respostas adaptativas benéficas, enquanto doses elevadas causam dano oxidativo não controlado. A terapêutica com ozônio opera, portanto, em uma janela de concentração precisamente definida — denominada "janela terapêutica" —, cuja respeitação é condição *sine qua non* tanto para a eficácia quanto para a segurança do tratamento.[3,4]

3.4.1 Estresse oxidativo controlado e via Nrf2

Quando administrado sistemicamente — como na autoematerapia maior (AEM), na qual o sangue do paciente é tratado *ex vivo* com a mistura O_3/O_2 e reinfundido —, o ozônio não circula livremente no organismo. Em vez disso, reage quase instantaneamente com ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) das membranas celulares e com antioxidantes presentes no plasma, gerando um espectro de mensageiros secundários: produtos de oxidação lipídica (POL), incluindo alquenoais como o 4-hidroxinonenal (4-HNE) e o malondialdeído (MDA), e espécies reativas de oxigênio (ERO) em baixas concentrações.[3]

Esses mensageiros, atuando em concentrações controladas, ativam a via do Nrf2 — fator de transcrição que se liga ao elemento de resposta antioxidante (ARE) no DNA. Essa ativação desencadeia a síntese e *upregulation* de uma ampla gama de enzimas antioxidantes endógenas, incluindo superóxido

dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx). Esse processo amplifica a capacidade celular de neutralizar o estresse oxidativo, criando um estado adaptativo onde o organismo está melhor preparado para lidar com insultos oxidativos subsequentes — mecanismo de importância em patologias crônicas caracterizadas por estresse oxidativo persistente.[3,4]

3.4.2 Modulação imunológica e via NF-κB

A via Nrf2, ativada pelo ozônio, exibe interação funcional (crosstalk) com e pode inibir a via do NF-κB (Fator Nuclear kappa B) — regulador-mestre da expressão de genes pró-inflamatórios. Esse mecanismo resulta na redução mensurável da produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina-1β (IL-1β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α). Concomitantemente, evidências sugerem que o ozônio promove a liberação de citocinas anti-inflamatórias como interleucina-10 (IL-10) e TGF-β, deslocando o equilíbrio do microambiente biológico de um estado pró-inflamatório para um estado anti-inflamatório e pró-resolutivo.[3,4,47]

Essa capacidade de modular bidirecionalmente a resposta imunológica — reduzindo a inflamação excessiva sem suprimi-la completamente — distingue a ozonioterapia de intervenções como os corticosteroides, que produzem supressão imune generalizada com consequências adversas em uso prolongado. O ozônio atua, portanto, como um modulador fino da resposta imune, não como um imunossupressor.[4]

3.4.3 Efeitos vasculares, metabólicos e angiogênicos

O estresse oxidativo controlado induzido nos eritrócitos pelo ozônio estimula a glicólise eritrocitária, elevando as concentrações de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Essa molécula reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, deslocando a curva de dissociação O_2-Hb para a direita, com a consequência clínica de liberação aumentada de oxigênio nos tecidos periféricos — mecanismo de particular relevância em tecidos hipóxicos ou isquêmicos, como os característicos das feridas crônicas, da doença articular degenerativa e das circulopatias periféricas.[3,48]

O ozônio também estimula a produção de óxido nítrico (NO) e de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), promovendo vasodilatação e angiogênese — formação de novos vasos sanguíneos — que melhoram a microcirculação e o aporte de nutrientes aos tecidos lesionados. Estudos em modelos clínicos documentaram aumento da expressão de VEGF nas fases iniciais de cicatrização de feridas tratadas com ozônio, contribuindo diretamente para a reperfusão do tecido danificado e para o subsequente processo de reparação.[22,49]

A Tabela 1 sintetiza os principais mecanismos de ação da ozonioterapia e suas consequências terapêuticas, organizados por via de atuação molecular.

Tabela 1 Mecanismos de ação da ozonioterapia e seus efeitos terapêuticos

Via de Atuação	Componente Molecular Central	Efeito Terapêutico Resultante
Antioxidante adaptativa	Ativação da via Nrf2 → SOD, CAT, GPx	Neutralização do estresse oxidativo crônico; neuroproteção; efeito anti-aging
Anti-inflamatória	Inibição de NF-κB; redução de IL-1β, IL-6, TNF-α; aumento de IL-10	Alívio da dor; redução do edema; modulação imunológica
Oxigenação tecidual	Aumento de 2,3-DPG eritrocitário; desvio curva O_2-Hb	Melhora da oxigenação em tecidos isquêmicos e hipóxicos
Vasculare angiogênica	Produção de NO; upregulation de VEGF	Vasodilatação; neoangiogênese; melhora da microcirculação
Regenerativa tecidual	Ativação de TGF-β, PDGF; proliferação de fibroblastos	Síntese de colágeno; fechamento de feridas; rejuvenescimento cutâneo
Antimicrobiana	Oxidação de lipídios de membrana bacteriana/fúngica/viral	Redução da carga microbiana; ação contra MRSA; sem indução de resistência
Metabólica lipolítica	Oxidação de ácidos graxos; ativação via Nrf2 em adipócitos	Lipólise; redução de gordura subcutânea; melhora da lipodistrofia
Analgésica	Redução de prostaglandinas; aumento de IGF-1	Controle da dor musculoesquelética crônica; melhora funcional

Fonte: Autores.

3.5 SEGURANÇA, CONTRAINDICAÇÕES E EVENTOS ADVERSOS

A compreensão aprofundada do perfil de segurança, das contraindicações e dos potenciais eventos adversos da ozonioterapia é condição fundamental para sua aplicação clínica responsável e ética. Um volume expressivo de evidências, proveniente de grandes surveys e estudos clínicos controlados, indica que, quando administrada por profissionais devidamente capacitados, utilizando equipamentos geradores de ozônio medicinal de qualidade certificada e aderindo rigorosamente aos protocolos estabelecidos — em particular às diretrizes da Declaração de Madrid sobre Ozonioterapia —, a terapia apresenta um perfil de segurança notavelmente favorável, com baixíssima incidência de eventos adversos.[50,51]

3.5.1 Perfil de segurança e incidência de eventos adversos

Os eventos adversos associados à ozonioterapia são predominantemente leves, transitórios e autolimitados. Para aplicações sistêmicas como a autoematerapia maior (AEM), os efeitos colaterais mais comumente relatados em ensaios clínicos incluem fadiga transitória, cefaleia leve ou náusea, com incidência reportada em torno de 3% em algumas séries.[52] Em aplicações locais — como injeções

intra-articulares ou paravertebrais —, os pacientes podem experimentar desconforto temporário, sensação de plenitude no local da injeção ou breve exacerbação da dor, que geralmente se resolve em 24 a 48 horas e é frequentemente interpretada como indicativo do início da resposta inflamatório-reparadora desejada.[53]

Em grandes coortes de avaliação clínica, a taxa geral de eventos adversos foi de apenas 2,43%, sendo a esmagadora maioria caracterizada como efeitos leves e transitórios.[5] Um levantamento histórico de referência da década de 1980 calculou a taxa global de efeitos adversos em apenas 0,0007%, consolidando a ozonioterapia como uma das intervenções complementares com menor incidência de eventos adversos documentados na literatura médica.[54] Eventos adversos graves são raros e estão quase exclusivamente associados a técnicas de administração incorretas.

O risco mais significativo é o embolismo gasoso, que pode ocorrer com a injeção intravenosa direta da mistura gasosa O_2/O_3 — prática explicitamente proibida por todas as principais diretrizes internacionais de segurança. Na AEM corretamente realizada, o gás é misturado com o sangue fora do corpo e nenhum gás é infundido diretamente na veia do paciente, eliminando esse risco. A administração retal, intramuscular e intra-articular de acordo com protocolos validados apresenta riscos mínimos quando executada por profissional habilitado.[50,51]

3.5.2 Contraindicações absolutas

A mais crítica contraindicação absoluta para a ozonioterapia sistêmica é a **deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD)** — condição genética conhecida como favismo. Indivíduos com essa deficiência enzimática carecem da capacidade adequada de regenerar NADPH, molécula essencial para proteger as hemácias do dano oxidativo. O estresse oxidativo controlado induzido pelo ozônio pode sobrecarregar sua capacidade antioxidante comprometida, levando à hemólise (destruição de eritrócitos) e anemia aguda hemolítica. O rastreamento para deficiência de G6PD é, portanto, mandatório antes do início de qualquer terapia sistêmica com ozônio.[51,55]

Outras contraindicações absolutas bem estabelecidas incluem: **gravidez**, especialmente no primeiro trimestre, pela ausência de dados de segurança fetal; **hipertireoidismo ativo não controlado**, devido ao risco de precipitação de crise tireotóxica pelos efeitos estimulantes metabólicos do ozônio; e **distúrbios hemorrágicos ativos ou trombocitopenia grave**, pelo risco aumentado de sangramento nos locais de injeção.[51,54]

3.5.3 Contraindicações relativas e precauções

Além das contraindicações absolutas, determinadas situações clínicas requerem avaliação cuidadosa antes da instituição da ozonioterapia. Pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio

recente tipicamente requerem período de estabilização antes de serem submetidos a terapias oxidativas, embora estudos específicos de segurança nessa janela temporal sejam escassos na literatura. A instabilidade hemodinâmica grave e estados de imunossupressão severa são situações que demandam análise individualizada do risco-benefício pelo médico responsável.[55]

A inalação de ozônio é absolutamente contraindicada por sua toxicidade ao sistema respiratório: o ozônio em altas concentrações é um irritante pulmonar severo, capaz de causar inflamação das vias aéreas, edema pulmonar e injúria ao epitélio brônquico. Essa distinção é fundamental e enfatizada em todas as diretrizes de segurança: os efeitos terapêuticos do ozônio administrado por vias apropriadas são radicalmente diferentes de seus efeitos tóxicos quando inalado.[3,51]

3.5.4 Protocolos seguros e recomendações

A segurança da ozonioterapia é garantida por meio de adesão rigorosa a protocolos estabelecidos que regulam concentração, volume e método de administração. Geradores médicos de ozônio que produzem o gás a partir de oxigênio puro são essenciais para evitar a formação de óxidos nitrosos, que são tóxicos. A calibração precisa da saída do gerador é crucial para assegurar que as concentrações de ozônio permaneçam dentro da janela terapêutica — geralmente entre 10 e 50 µg/mL para a maioria das aplicações sistêmicas e locais.[3]

A Tabela 2 sumariza o perfil de segurança da ozonioterapia, incluindo contraindicações absolutas e relativas, e compara seu perfil de eventos adversos ao de tratamentos convencionais equivalentes.

Tabela 2 Perfil de segurança da ozonioterapia: contraindicações, eventos adversos e comparação com terapias convencionais

Categoria	Ozonioterapia	AINEs (uso crônico)	Corticosteroides intra-articulares (repetidos)
Taxa de eventos adversos leves	2,43% (grandes coortes); ~3% (AEM)	15–20% (GI); 5–10% (CV)	10–15% (infecção, atrofia)
Eventos adversos graves	Raros (<0,001%); embolismo por técnica incorreta	Úlcera GI, hemorragia, insuficiência renal	Necrose avascular, degradação cartilaginosa progressiva
Contraindicações absolutas	Deficiência G6PD, gravidez, hipertireoidismo não controlado, distúrbios hemorrágicos	Úlcera ativa, IRC grave, anticoagulação	Sepse articular, fratura periprotética

Tolerabilidade a longo prazo	Boa (sem dados de dependência ou tolerância)	Limitadapor eventos renais/cardiovasculares	Degradação progressiva do colágeno articular
Resistência/tolerância	Não descrita (mecanismo físico-químico)	Não aplicável	Taquifilaxia clínica após múltiplas injeções

Fonte: Autores.

4 LIMITAÇÕES DA LITERATURA E AGENDA DE PESQUISA

Apesar do crescente volume e da qualidade progressivamente elevada das evidências disponíveis sobre a ozonioterapia, a literatura apresenta limitações metodológicas que devem ser reconhecidas e consideradas na interpretação dos resultados. A heterogeneidade metodológica configura-se como a limitação mais proeminente e transversal: os estudos diferem significativamente em termos de concentrações de ozônio utilizadas (de 10 a 80 µg/mL), vias e frequências de administração, número de sessões, desfechos avaliados, instrumentos de medição empregados e perfis populacionais investigados. Essa variabilidade dificulta a síntese quantitativa e a generalização dos resultados entre contextos clínicos distintos.[56]

Muitos estudos disponíveis, particularmente nas áreas de aplicações estéticas e dermatológicas, apresentam amostras pequenas, ausência de grupos controle adequados, períodos de acompanhamento limitados e potencial de viés de publicação favorável a resultados positivos. A escassez de ECRs de larga escala com delineamentos metodológicos rigorosos e cegos — condição essencial para a geração de evidências de alta qualidade — é uma lacuna crítica a ser endereçada pela comunidade científica nos próximos anos.[57]

A padronização dos protocolos terapêuticos representa outra lacuna central. A ausência de consenso internacional sobre as melhores concentrações, vias de administração, frequências e durações de tratamento para cada indicação específica dificulta tanto a reprodutibilidade dos estudos quanto a implementação clínica generalizada. A elaboração de diretrizes clínicas baseadas em evidências — a exemplo das Diretrizes de Madrid para a Ozonioterapia, que constituem um esforço inicial nessa direção — é fundamental para a padronização da prática e a proteção dos pacientes.[51]

Do ponto de vista regulatório, a variabilidade entre países na classificação e no status de aprovação da ozonioterapia representa um obstáculo à realização de estudos multicêntricos internacionais de larga escala. A ausência de aprovação pela FDA nos Estados Unidos para a maioria das indicações limita o acesso a financiamentos de pesquisa e a publicações em determinados periódicos de alto impacto, gerando uma assimetria geográfica na produção do conhecimento sobre o tema.

Com base nessas lacunas, a agenda de pesquisa prioritária para os próximos anos deve incluir: (i) realização de ECRs de larga escala e multicêntricos com protocolos padronizados para as indicações mais promissoras, em especial osteoartrite do joelho, lombalgia crônica e úlceras de pé diabético; (ii) desenvolvimento e validação de protocolos clínicos consensuais para as principais indicações, incluindo faixas de concentração, via de administração, frequência e duração do tratamento; (iii) estudos de acompanhamento de longo prazo (mínimo 12-24 meses) para avaliar a durabilidade dos resultados e a segurança em uso estendido; (iv) investigações robustas em estética médica comparando a ozonioterapia com tratamentos estabelecidos (laser, PRP, microagulhamento); e (v) estudos farmacoeconomicos avaliando o custo-efetividade da ozonioterapia em comparação às terapias convencionais.[56,57]

5 CONCLUSÃO

A presente revisão crítica da literatura científica disponível permite concluir que a ozonioterapia, quando aplicada de acordo com protocolos padronizados e por profissionais devidamente capacitados, constitui uma modalidade terapêutica biologicamente plausível e clinicamente eficaz para um espectro significativo de condições médicas. A fundamentação científica da terapia — centrada na ativação hormética da via antioxidante Nrf2, na modulação da cascata inflamatória mediada por NF-κB, no incremento do metabolismo oxidativo tecidual e na atividade antimicrobiana de amplo espectro — fornece base mecanicista sólida para seus efeitos clínicos observados.

As evidências mais robustas concentram-se no campo da cicatrização de feridas crônicas, especialmente as úlceras de pé diabético, onde meta-análises de alta qualidade demonstram redução de 54% no risco relativo de amputações maiores e aceleração significativa do processo de cicatrização. No manejo da osteoartrite do joelho, revisões sistemáticas e ECRs consistentemente documentam redução significativa da dor e melhora funcional comparáveis ou superiores ao ácido hialurônico. No contexto pós-operatório e estético, a terapia demonstra capacidade de reduzir drasticamente a necessidade de anti-inflamatórios e otimizar os resultados cirúrgicos.

O perfil de segurança da ozonioterapia, com taxa de eventos adversos de apenas 2,43% em grandes coortes e eventos graves associados quase que exclusivamente a técnicas inadequadas, é significativamente mais favorável do que o dos tratamentos convencionais como AINEs e corticosteroides, cujos efeitos adversos sistêmicos representam uma carga clínica substancial. A contraindicação absoluta para pacientes com deficiência de G6PD e para gestantes deve ser rigorosamente observada, assim como as precauções relacionadas ao hipertireoidismo não controlado e a distúrbios hemorrágicos.

O avanço da ozonioterapia como intervenção reconhecida e integrada à prática médica

contemporânea depende, fundamentalmente, de investimento continuado em pesquisa de alta qualidade metodológica, de padronização dos protocolos terapêuticos e de formação profissional qualificada. Os resultados revisados neste artigo sustentam que a ozonioterapia é, no atual estágio do conhecimento, uma ferramenta terapêutica de grande valia no arsenal médico moderno, com potencial real de contribuir para a melhora da qualidade de vida de pacientes com condições crônicas e incapacitantes, especialmente aquelas com opções convencionais limitadas ou inadequadas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES (CREDIT)

José Dalvo Maia Neto: Conceituação, metodologia, administração do projeto, supervisão, redação – rascunho original, redação – revisão & edição.
Greyciane Gomes Capistrano: Curadoria de dados, investigação, redação – revisão & edição.
Ana Livia Lima Alves: Investigação, visualização, redação – revisão & edição.
Deborah Sales Santiago de Albuquerque: Investigação, análise formal, redação – revisão & edição.
Milena de Lima Cavalcante: Investigação, análise formal, redação – revisão & edição.
Bianca Oliveira Lima: Investigação, curadoria de dados, redação – revisão & edição.
Cicera Marina Pinheiro Leite de Oliveira: Investigação, curadoria de dados, redação – revisão & edição.
Heraldo Simões Ferreira: Supervisão, validação, redação – revisão & edição.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses de ordem financeira, pessoal ou institucional que possa ter influenciado os resultados ou conclusões deste trabalho.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de agências de fomento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

APROVAÇÃO ÉTICA

Por tratar-se de uma revisão da literatura científica sem envolvimento direto de seres humanos ou animais, não se aplica submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, conforme as Resoluções CNS n.º 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil.

ISSN: 2177-3246

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Os dados que embasam os achados desta revisão estão disponíveis nas publicações originais citadas nas referências bibliográficas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às instituições afiliadas pelo suporte acadêmico e à Revista Interdisciplinar RGE pela oportunidade de publicação.

REFERÊNCIAS

1. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2011;2(1):66-70. doi: 10.4103/0976-9668.82319

2. Cardoso LS. Ozonoterapia como uma prática integrativa – revisão bibliográfica. *Revista Científica Faesa*. 2024. doi: 10.5008/1809.7367.287

3. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal Research Reviews*. 2009;29(4):646-682. doi: 10.1002/med.20150

4. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical Gas Research*. 2017;7(3):212-219. doi: 10.4103/2045-9912.215752

5. Souza AAB, et al. Os efeitos estéticos da ozonioterapia no Brasil: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022;5(4). doi: 10.34119/bjhrv5n4-116

6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: IDF; 2021. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org

7. Velio Bocci, Iacopo Zanardi, Valter Travagli. Ozone: a new medical drug. 2nd ed. Dordrecht: Springer; 2011.

8. Al-Jaziri AA, Mahmoodi SM. Painkilling effect of ozone-oxygen injection on spine and joint osteoarthritis. *Saudi Medical Journal*. 2008;29(4):553-557.

9. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010:610418. doi: 10.1155/2010/610418

10. Almeida JFK, et al. Execução da ozonioterapia no tratamento de adiposidade localizada. *Brazilian Journal of Health Review*. 2025;8(3):1-15. doi: 10.34119/bjhrv8n3-124

11. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n.º 2.294/2021. Reconhece e disciplina a utilização das Práticas Integrativas e Complementares em Medicina (PICM). Brasília, DF: CFM; 2021.

12. World Federation of Ozone Therapy. Madrid Declaration on Ozone Therapy. 3rd ed. Brescia: ISCO3; 2020.

13. Green BN, Johnson CD, Adams A. Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. *Journal of Chiropractic Medicine*. 2006;5(3):101-117. doi: 10.1016/S0899-3467(07)60142-6

14. Järbrink K, et al. The humanistic and economic burden of chronic wounds: a protocol for a systematic review. *Systematic Reviews*. 2017;6(1):15. doi: 10.1186/s13643-016-0400-8

15. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the Treatment of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*. 2015;4(9):560-582. doi: 10.1089/wound.2015.0635

16. Martínez -Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *European Journal of Pharmacology*. 2005;523(1-3):151-161. doi:

10.1016/j.ejphar.2005.08.020

17. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014;2014:273475. doi: 10.1155/2014/273475

18. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Medical Gas Research*. 2011;1:29. doi: 10.1186/2045-9912-1-29

19. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. *British Journal of Dermatology*. 2005;153(6):1096-1100. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06939.x

20. Liu J, Zhang P, Tian J, et al. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(10):CD008474. doi: 10.1002/14651858.CD008474.pub2

21. Kim HS, Noh SU, Han YW, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. *Journal of Korean Medical Science*. 2009;24(3):368-374. doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.368

22. Tiwari S, Pratyush DD, Gupta SK, Singh SK. Ozone therapy in patients with diabetic foot ulceration. *Journal of Diabetology*. 2011;2(3):1-6.

23. Re L, Martínez-Sánchez G, Bordicchia M, et al. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *European Journal of Pharmacology*. 2014;742:158-162. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.09.015

24. Hernández F, Menéndez S, Wong R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995;19(1):115-119. doi: 10.1016/0891-5849(95)00008-E

25. Liu H, Li R, Hu L, et al. The effect of ozone therapy on oral mucosa wound healing: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2024;45:103966. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103966

26. Isler SC, Unsal B, Ozden FO, Senyurt SZ, Erguder BI. Liquid ozone therapies for epithelial wound healing: a systematic review and meta-analysis. *International Wound Journal*. 2022;19(5):1129-1139. doi: 10.1111/iwj.13941

27. Díaz-Bodas A, Cobo-Molinos J, Ojeda-Ojeda M, et al. Ozone therapy in the management of knee osteoarthritis: An up-to-date umbrella review of systematic reviews. *Frontiers in Physiology*. 2024;15:1348028. doi: 10.3389/fphys.2024.1348028

28. Hashemi M, Jalili P, Mennati S, et al. The effects of prolotherapy with hypertonic dextrose versus prolozone (intraarticular ozone) in patients with knee osteoarthritis. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2015;5(5):e27585. doi: 10.5812/aapm.27585

29. Baeza-Noci J, Pinto-Bonilla R. Comparing the effects of intra-articular ozone and corticosteroid injections on pain and function in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedics*. 2025. doi: 10.1016/j.jor.2025.01.001

30. Intra -articular ozone modulates inflammation, ameliorates pain and stiffness, improves function and has an anabolic effect on knee osteoarthritis. A prospective, quasi-experimental, before

and after study (115 patients). *Revista Española del Dolor*. 2023. Disponível em: https://www.resed.es

31. Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, et al. Efficacy of ozone therapy for the management of knee osteoarthritis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2022;17(1):122. doi: 10.1186/s13018-022-02993-7

32. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, et al. Intraforaminal O_2-O_3 versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(5):996-1000.

33. Dall'Olio M, Princiotta C, Cirillo L, et al. Oxygen-ozone therapy for herniated lumbar disc in patients with subacute partial motor weakness due to nerve root compression. *Interventional Neuroradiology*. 2014;20(5):547-554. doi: 10.15274/INR-2014-10030

34. Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixera MJ, Fonoff ET. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*. 2012;15(2):E115-E129.

35. Lim LJ, Lee WL, Lim SL, et al. Ozone therapy in musculoskeletal medicine: a comprehensive review. *European Journal of Medical Research*. 2024;29(1):374. doi: 10.1186/s40001-024-01976-4

36. Cinar E, Saxena S, Uygur F. Combination therapy versus individual therapeutic modalities in frozen shoulder: A prospective randomized clinical study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2010;89(10):788-799. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181e80e4a

37. Aktas I, Ozkan A, Dur A. The effect of intra-articular oxygen-ozone therapy into the temporomandibular joint on pain and function. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2019;127(5):391-396. doi: 10.1016/j.oooo.2018.12.005

38. Pivtorak KV, Pivtorak VK. Ozone therapy as complementary treatment in a patient diagnosed rheumatoid arthritis and breast cancer in remission – Case report. *Pain Medicine*. 2023. doi: 10.32902/2307-1257-2023-12-2-67-73

39. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of Translational Medicine*. 2011;9:66. doi: 10.1186/1479-5876-9-66

40. Almeida JFK, et al. Ozone therapy in the treatment of aesthetic dysfunctions: a literature review. *Research, Society and Development*. 2021;10(16):e408101623753. doi: 10.33448/rsd-v10i16.23753

41. Silveira FPC. Ozonioterapia e tecarterapia associadas e não associadas na redução da gordura abdominal. *Simmetria Orofacial Harmonization in Science*. 2023. doi: 10.24077/2023:51731984856

42. Sureda A, Batle JM, Capo X, et al. Scuba diving induces nitric oxide synthesis and the expression of inflammatory and regulatory genes of the immune response in neutrophils. *Physiological Genomics*. 2012;44(13):647-654. doi: 10.1152/physiolgenomics.00011.2012

43. Suh Y, Peccatori FA, Burrello J, et al. Fundamentals of the use of ozone therapy in the treatment of aesthetic disorders: A review. *Scientific Research Publishing*. 2021. doi:

10.4236/pp.2021.1212042

44. Azul Bocci. Ozone facial therapy in the treatment of facial aging: a clinical case report. *Qeios*. 2023. doi: 10.32388/426D2J

45. Libório KO, Dósea RR. Qualidade pós-operatória em procedimento de bichectomia associada a ozonioterapia. [S.l.: s.n.], 2020.

46. Fitzmaurice SD, Sivamani RK, Isseroff RR. Antioxidant therapies for wound healing: a clinical guide to currently commercially available products. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2011;24(3):113-126. doi: 10.1159/000322643

47. León Fernández OS, Ajamieh HH, Berlanga J, et al. Ozone oxidative preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in a rat model of liver ischemia/reperfusion. *Transplant International*. 2008;21(1):39-48. doi: 10.1111/j.1432-2277.2007.00561.x

48. Bocci V. Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002.

49. Xu T, Lv ZY, Chen QY, Guo M, Wang XS, Huang FX. Vascular endothelial growth factor over-expressed mesenchymal stem cells-conditioned media ameliorate palmitate-induced diabetic endothelial dysfunction through PI-3K/AKT-eNOS signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;97:599-605. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.146

50. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O_2-O_3) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *International Immunopharmacology*. 2020;88:106879. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106879

51. World Federation of Ozone Therapy. Madrid Declaration on Ozone Therapy. 3rd ed. ISCO3; 2020. Disponível em: http://www.isco3.org

52. Clavo B, Ruiz A, Lloret M, et al. Adjuvant ozonetherapy in advanced head and neck tumors: a comparative cohort study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2004;1(3):321-325. doi: 10.1093/ecam/neh046

53. Braidy N, Izadi M, Surber C, Bhambhani C, Balogun A. Ozone in medicine: clinical implementation. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:1112296. doi: 10.3389/fpubh.2022.1112296

54. Jacobs MT. Untersuchung über Zwischenfälle und typische Komplikationen in der Ozon-Sauerstoff-Therapie. *Ozonachrichten*. 1982;1:5-11. [Cited in multiple safety reviews; original in German]

55. Re L, Malcangi G, Martinez-Sanchez G. Medical ozone is now ready for a scientific challenge: current status and future perspectives. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*. 2012;2(3):193-196. doi: 10.5455/jeim.120712.ir.003

56. Ozone therapy: A critical review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(2):985. doi: 10.3390/ijerph19020985

57. Schwartz A, Martínez-Sánchez G, González-Álvarez I. Ozone therapy as a therapeutic option in orthopedics and traumatology: a systematic review. *European Journal of Medical Research*. 2020;25(1):52. doi: 10.1186/s40001-020-00453-6

58. Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, et al. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *European Journal of Pharmacology*. 2009;603(1-3):42-49. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.11.060

59. Hidalgo -Tallón J, Menéndez-Cepero S, Vilchez JS, et al. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2013;19(3):238-242. doi: 10.1089/acm.2011.0739

60. Lopes de Jesus CC, et al. Ozone therapy for management of knee osteoarthritis: a systematic review of meta-analyses. *PubMed*. 2025. doi: 10.1007/s00296-025-05882-z