

OZONIOTERAPIA COMO TERAPÊUTICA INTEGRATIVA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS COM ÊNFASE NO MAL DE ALZHEIMER

OZONOTHERAPY AS INTEGRATIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES WITH EMPHASIS ON ALZHEIMER'S DISEASE

Heloisa Paula Hezel Peixoto¹, Elenice Stroparo²

Resumo

As doenças neurodegenerativas como a Doença de Parkinson (DP), a Esclerose Múltipla (EM), a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e a doença de Alzheimer (DA), vêm crescendo substancialmente no mundo, debilitando os pacientes progressivamente, em especial o mal de Alzheimer, com evolução variável, sendo uma das maiores causas de demência no mundo. Os danos celulares no Sistema Nervoso Central podem ocorrer por diversos fatores como o estresse oxidativo, inflamação crônica, isquemia, desequilíbrios metabólicos, disfunção de mecanismos protetores, fatores genéticos, entre outros. Os neurônios do neocórtex e do hipocampo sofrem danos celulares e aumentam a produção de Espécies Reativas do Oxigênio (ROS) e citocinas inflamatórias, fatores que contribuem para o dano neuronal e a neurotransmissão anormal. O objetivo deste trabalho é revisar as literaturas a fim de analisar a eficácia da terapia com ozônio em trazer benefícios para pacientes portadores de doenças neurodegenerativas, em especial o mal de Alzheimer, o qual se caracteriza principalmente por placas amilóides e enovelados neurofibrilares e encontra na teoria do estresse oxidativo grande foco de interesse nas pesquisas como fator de desenvolvimento da doença. Como um dos recursos no auxílio ao tratamento das doenças neurodegenerativas, a terapia com gás ozônio vem se mostrando promissora. A Ozonioterapia é uma terapêutica que utiliza um gás com 95% de oxigênio medicinal e 5% de ozônio, com efeito imunomodulador e com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, promovendo a eliminação e/ou prevenção de toxinas prejudiciais ao organismo e melhora da oxigenação dos tecidos. Pesquisas demonstram que a Ozonioterapia atua aumentando a expressão de CK2 e a fosforilação de Nrf2 em células mononucleares, tornando-a uma potencial alternativa terapêutica para pacientes com distúrbios neuronais. Apresenta raros efeitos colaterais, tornando-a uma opção segura e de baixo custo como auxílio nas patologias neurodegenerativas, principalmente na DA.

Palavras-chave: Ozonioterapia. Ozônio. Doenças neurodegenerativas. Alzheimer.

Abstract

Neurodegenerative diseases such as Parkinson's Disease (PD), Multiple Sclerosis (MS), Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Alzheimer's disease (AD), have been growing substantially in the world, affecting thousands of people, progressively weakening patients, especially Alzheimer's disease, a multifactorial pathology with variable evolution, being one of the biggest causes of dementia in the world. Cell damage in the Central Nervous System can occur due to several factors such as oxidative stress, chronic inflammation, ischemia, metabolic imbalances, dysfunction of protective mechanisms, genetic factors, among others. Neocortex and hippocampal neurons suffer cellular damage and increase the production of Reactive Oxygen Species (ROS) and inflammatory cytokines, factors that contribute to neuronal damage and abnormal neurotransmission. The objective of this work is to review the literature in order to analyze the effectiveness of ozone therapy in bringing

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: helopaulap@gmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: elenice.stroparo@utp.br



benefits to patients with neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease, which characterized by amyloid plaques and neurofibrillary tangles and the theory of oxidative stress finds a great focus of interest in research as a factor in the development of the disease. As one of the resources to aid in the treatment of neurodegenerative diseases, ozone gas therapy has shown promise. Ozone therapy is a therapy that uses a gas with 95% medicinal oxygen and 5% ozone, with an immunomodulatory effect and with antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial,, promoting the elimination and/or prevention of harmful toxins to the body and improving tissue oxygenation. Research shows that ozone therapy works by increasing CK2 expression and Nrf2 phosphorylation in mononuclear cells, making it a potential therapeutic alternative for patients with neuronal disorders. It has rare side effects, making it a safe and low-cost option as an aid in neurodegenerative pathologies, especially in AD.

Keywords: Ozone therapy. Ozone. Neurodegenerative diseases. Alzheimer's.

1 Introdução

A ozonioterapia é um procedimento terapêutico que utiliza o ozônio, um gás incolor formado a partir da fusão de três átomos de oxigênio (O₃), numa mistura proporcional de 95% de oxigênio medicinal e 5% de ozônio (BOCCI, 2006).

No Brasil, a ozonioterapia foi inserida nas "Práticas Integrativas e Complementares" (PICS), do Ministério da Saúde, por meio da Portaria GM/MS no. 702, de 21 de março de 2018. Sendo considerada uma técnica experimental pelo Conselho Federal de Medicina, é reconhecida em muitos países e alvo de pesquisas para aplicação no tratamento de várias patologias pelas principais propriedades antissépticas, anti-inflamatórias, antifúngicas e redução do estresse oxidativo (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA, 2021) (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA, 2017) (HÄNSLER; FERNÁNDEZ; FAHMY, 2016).

Uma aplicabilidade da ozonioterapia que vem gerando grande interesse é a relacionada a doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson (DP), a Esclerose Múltipla (EM), a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e a doença de Alzheimer (DA), sendo esta a principal responsável por demência, e isso em termos mundiais, e com grande impacto biopsicossocial e econômico. Por serem patologias crônicas e incuráveis, com muitas incógnitas científicas e dificuldade do tratamento, estratégias neuroprotetoras que minimizem os efeitos deletérios vêm recebendo atenção, como mostram vários estudos científicos (SÁ *et al.*, 2019).

O objetivo deste trabalho é revisar as literaturas a fim de analisar a eficácia da terapia com ozônio em trazer benefícios para pacientes portadores de doenças neurodegenerativas, em especial o mal de Alzheimer.

2 Metodologia

A pesquisa foi realizada por meio de revisão de literatura no decorrer do ano de 2022, entre os meses de fevereiro a dezembro, utilizando-se de fontes como artigos científicos selecionados, resoluções e livros, nas bases de dados como: GOOGLE ACADÊMICO, SCIELO, PUBMED e MEDLINE. As palavras-chave buscadas foram ozonioterapia, ozônio, doenças neurodegenerativas



e Alzheimer. Buscou-se, prioritariamente, as fontes publicadas nos últimos dez anos e algumas anteriores a este período, que se mostraram importantes para o desenvolvimento do efetivo trabalho.

3 Discussão

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela degeneração progressiva e/ou morte de neurônios, causando vários distúrbios em funções corporais até a incapacidade física e/ou mental. Embora no processo normal do envelhecimento do ser humano possa existir algum grau de deterioração morfofuncional com possível declínio das funções cognitivas, incorrendo, inclusive, em alguma doença neurodegenerativa, esse declínio pode ocorrer de forma mais grave e acentuada por motivos patológicos, em qualquer idade, mas com prevalência na terceira idade. No avançar da idade, o volume cerebral diminui mais proeminente nos lobos temporal e frontal, há o aumento do tamanho dos ventrículos, o aumento da quantidade de líquido cefalorraquidiano e a substância branca diminui. As lesões da substância branca estão associadas a reduções na utilização de glicose no lobo frontal e redução global no fluxo sanguíneo cortical. A taxa de atrofia cerebral durante o envelhecimento pode ser um preditivo para o desenvolvimento ou não do comprometimento cognitivo e demência (SÁ *et al.*, 2019) (MATTSON; ARUMUGAM, 2018).

O encéfalo, medula espinhal, nervos periféricos, gânglios e terminações nervosas são componentes do complexo sistema nervoso que, interconectados, controlam as mais variadas funções no organismo. Mesmo pequenos defeitos em uma dessas áreas podem ocasionar distúrbios nas funções sensoriais, motoras, cognitivas, de memória e autônomas. Essas lesões neuronais caracterizam doenças quase sempre crônicas e progressivas e atingem a substância cinzenta, constituindo as lesões primárias e, posteriormente, a substância branca, constituindo as lesões secundárias, causando deficiência na comunicação entre os neurônios, que se dá química e eletricamente por modificações no potencial de membrana. A desmielinização fragiliza os axônios e os expõe aos efeitos deletérios das citocinas e radicais livres na substância branca hipóxica (IADECOLA, 2013).

Os neurônios do neocórtex e do hipocampo sofrem danos celulares e aumentam a produção de Espécies Reativas do Oxigênio (ROS) e citocinas inflamatórias, causando estresse oxidativo, que é o desequilíbrio entre a produção de ROS e sua eliminação, e resposta inflamatória crônica através da ativação do fator transcricional $\kappa\beta$, fator que contribui para o dano neuronal e a neurotransmissão anormal, estando envolvido em diversas doenças pela alta sensibilidade do cérebro e das mitocôndrias aos danos oxidativos (TAVARES; NEGRÃO; LIMA, 2011) (SCASSELLATI *et al.*, 2020^a).

Marcadores de estresse oxidativo como carbonilas protéicas, nitro-tirosina, produtos de peroxidação lipídica e bases de DNA oxidadas, encontram-se aumentadas em pesquisas com tecidos de pacientes e animais modelo de Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica. Da mesma forma, a tioredoxina4-6, tioredoxina redutase4, peroxirredoxina6-7, glutathione peroxidase7, glutathione-S-transferase (GST), heme oxigenase 1 (HO-1), NADPH quinona oxidoreductase 1 (NQO1), catalase, enzimas de fase II de metabolismo de drogas e proteínas de



choque térmico (HSPs), CuZn-SOD e, também, a ferritina e transferrina. Mediante essas fortes evidências, muitas pesquisas se concentram na investigação de situações de estresse oxidativo no sistema nervoso central (SNC) para compreender as causas que contribuem para a patologia de doenças neurodegenerativas (DE FALCO *et al.*, 2016) (MORALES; ARATA; MACCIONI, 2015) (SCASSELLATI *et al.*, 2020^b).

A excitotoxicidade, que consiste na liberação exacerbada de neurotransmissores por células atingidas por um estímulo agressor, a isquemia, o desequilíbrio metabólico, as alterações nos mecanismos de apoptose, também são alguns dos fatores que acredita-se estarem envolvidos na degeneração e morte neuronal. Dentre algumas dessas doenças, encontram-se a doença de Parkinson, a Esclerose Múltipla (EM), a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e a doença de Alzheimer (DA). Todas são condições muito debilitantes que afetam o paciente, tendo grande impacto na vida da família como um todo (ROCHA; PIVATO, 2010) (WAREHAM *et al.*, 2020).

Doença de Parkinson (DP)

Parkinson é uma doença na qual são observadas lesões oxidativas do DNA e disfunções mitocondriais em neurônios dopaminérgicos.

A DP é uma desordem neural causada por perda de neurônio dopaminérgicos, cujos corpos celulares se encontram na substância negra do tronco encefálico, devido ao acúmulo de corpúsculos de Lewy, formados por agregados filamentosos da proteína alfa sinucleína (ROCHA; PIVATO, 2010, p 95).

A DP causa prejuízo da função dos núcleos basais, provocando sintomas característicos como tremores, rigidez muscular com déficit do movimento, da fala e perda da expressão facial. Demência com a progressão da enfermidade, depressão, distúrbios gastrointestinais e distúrbios do sono também podem ocorrer (ESPINOSA *et al.*, 2019).

Esclerose Múltipla (EM)

Doença crônica, inflamatória, autoimune, desmielinizante e degenerativa que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC) com mais frequência.

O sistema imunitário perde a capacidade de diferenciar as células do seu próprio corpo de células estranhas, acabando por destruir os seus próprios tecidos, principalmente a mielina, uma camada lipídica protetora das fibras nervosas que auxiliam na transmissão de informações ao longo do corpo. Os neurônios morrem, tanto no cérebro como na medula espinal (ROCHA; PIVATO, 2010).

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

A Esclerose Lateral Amiotrófica é uma doença descrita como multifatorial, caracterizada pela deterioração do comportamento, personalidade e/ou linguagem, com envolvimento de



estresse oxidativo, dano mitocondrial, excitotoxicidade, agregação de proteínas e morte dos neurônios motores na medula espinhal e no cérebro. Apresenta-se, geralmente, na sua forma esporádica, mas em torno de 10% dos casos têm a forma familiar (ELAF). Sabe-se que os casos familiares desta doença são causados por mutações no gene que codifica a enzima antioxidante citosólica, superóxido dismutase (SOD1). A mutação resulta em um ganho de função tóxica, que alguns estudos sugerem poder estar relacionada ao efeito pró-oxidante da mutante SOD1104 e / ou à formação de agregados citotóxicos de SOD1. Os pacientes apresentam sintomas como coordenação lenta dos membros, espasmos e rigidez muscular, dificuldade para falar, se alimentar e andar. Há inúmeros processos conhecidos por serem desregulados na ELA como desregulação da autofagia e apoptose, agregação de neurofilamentos, peroxidação lipídica, problemas nos mecanismos ligados aos processos redox celulares, entre outros. O estresse oxidativo, segundo pesquisas, também está associado ao acúmulo anormal de SOD1 mal dobrado em pacientes com ELA (JAGARAJ; PARAKH; ATKIN, 2020) (LIU *et al.*, 2017).

Doença de Alzheimer (DA)

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência no idoso. Em torno de 7% dos pacientes a causa é genética (transmissão mendeliana autossômica dominante), de início precoce, antes dos 60 anos, porém, a maioria resulta de causa multifatorial, de início tardio com desordem neuronal complexa. Os aspectos morfológicos são caracterizados por atrofia cortical difusa com estreitamento dos giros e alargamento dos sulcos, cujo grau da doença se correlaciona com o grau de atrofia e avanço da disfunção cognitiva. Encontram-se placas senis, emaranhados neurofibrilares, degeneração granulovacuolar, alteração na concentração de metais, interações com proteínas, desequilíbrio na expressão de receptores, disfunção das mitocôndrias, angiopatia amilóide cerebral e os corpos de Hirano. A perda neuronal ocasiona a redução na produção de acetilcolina (ROCHA; PIVATO, 2010) (WAREHAM *et al.*, 2020).

Qualquer que seja o fator desencadeador, três principais *hallmarks* têm sido observados: 1) baixa difusão neuronal afetando o sistema colinérgico (hipótese colinérgica), com a diminuição nos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh), atribuída à degeneração de neurônios no núcleo basal de Meynert, diminuição da atividade da colina acetiltransferase (ChAT), aumento da concentração da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), e redução nas concentrações de receptores nicotínicos de ACh (nAChRs); 2) hiperfosforilação da proteína tau, que atua como estabilizadora do citoesqueleto dos neurônios, separando-se dos microtúbulos com formação dos emaranhados neurofibrilares intraneurais (NFTs); 3) acúmulo e agregação de agregados extracelulares insolúveis do peptídeo β amilóide (A β) desenvolvendo as placas senis, relacionada ao aumento na produção do peptídeo e/ou diminuição de seu clearance, podendo produzir resposta inflamatória, formação de radicais livres e estresse oxidativo (MACHADO; CARVALHO; SOBRINHO, 2020). Estudos em animais transgênicos sugerem que o aumento do



depósito do peptídeo β A está relacionado ao aumento da hiperfosforilação da tau. Os astrócitos e a micróglia influenciam a neuroinflamação, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e a perda neuronal via *crossstalk* celular na DA. A lesão na substância branca, a desmielinização, perda de axônios e diferenciação reduzida de células progenitoras de oligodendrócitos (OPCs) estão relacionadas com a perda de plasticidade sináptica associada à DA. Com as contínuas pesquisas e o crescente conhecimento dos mecanismos básicos que levam à neurodegeneração, outras teorias têm sido integradas e associadas à fisiopatologia da DA, como a hipótese glutamatérgica, conhecida também como “excito-tóxica”, onde, em alterações específicas do metabolismo energético celular, ocorre uma alteração da homeostase e aumento da concentração intracelular de cálcio, iniciando o processo de apoptose (degeneração e morte) neuronal. Uma das teorias que vem crescendo em pesquisas e evidências é a “hipótese do estresse oxidativo” onde vários estudos apresentam biomarcadores de eventos mediados por estresse oxidativo em concentração elevada no cérebro com DA induzindo acúmulo e agregação do peptídeo β -amilóide, aumentando a sua toxicidade (Figura 1) (DE FALCO *et al.*, 2016). Têm sido sugerido que a disfunção da homeostase de íons metálicos endógenos, especialmente os que possuem atividade redox, tais como cobre e ferro, além do zinco, não redox-ativo, poderiam ser agentes desses eventos além de causarem disfunção da homeostase de cálcio. Estes biometais causam o aumento do estresse oxidativo, que tem sido associado à disfunção da mitocôndria com produção de (ROS) que oxidam lipídeos causando danos à membranas celulares no cérebro. Esses eventos em cadeia produzem anormalidades no RNA que, na DA, é particularmente afetado, podendo gerar fragmentos protéicos não funcionais, com também, a conversão de sítios lipídicos específicos em novos centros de formação de radicais livres, desequilibrando os sistemas com perda de sua atividade (BANDYOPADHYA, 2021).

Outros metais fisiológicos têm sido relatados na patogênese da DA, como o alumínio, o chumbo e o mercúrio, considerados tóxicos, sendo que as amígdalas cerebelosas no hipocampo e no córtex entorrinal do lóbulo temporal do cérebro, são as mais afetadas pelas placas senis e emaranhados neurofibrilares (LEMES, 2013).

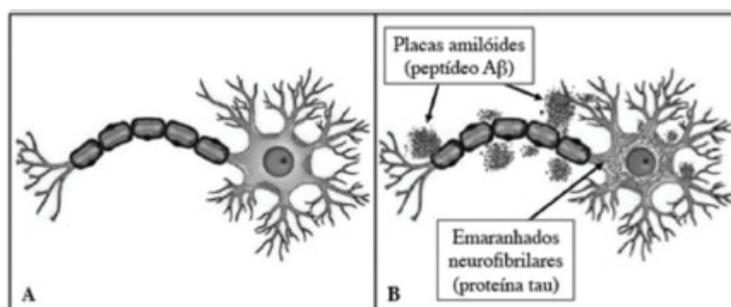


FIGURA 1 - Diferenças esquemáticas entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com DA (B)
Fonte: DE FALCO *et al.*, 2016, p 65.



Dentre os sintomas da DA, os mais característicos e geralmente demonstrados são a perda de memória e o comprometimento cognitivo, podendo estes aumentar progressivamente e levar à injúria de outras funções, como raciocínio, habilidades visuo-espaciais, entre outras atividades básicas. A doença apresenta-se também com alterações do comportamento, como irritabilidade, agressividade e sintomas psicóticos, que frequentemente surgem nos estágios mais avançados da doença (ESPINOSA *et al.*, 2019).

Um dos agentes terapêuticos utilizados para diversas doenças é o ozônio. A medicina alternativa tem relatado resposta positiva ao aumento da oxigenação tecidual e conseqüentemente, melhora do metabolismo corporal. A fim de minimizar os sintomas das doenças neurodegenerativas, em especial a DA, alguns profissionais estão empregando a ozonioterapia (PARDO *et al.*, 2022).

A ozonioterapia é um procedimento terapêutico que utiliza o ozônio, um gás incolor formado a partir da fusão de três átomos de oxigênio (O₃ - ozônio), numa mistura na proporção de 95% de oxigênio medicinal e 5% de ozônio. É utilizada como forma de tratamento há séculos em vários países e na Primeira Guerra Mundial foi usada nos tratamentos de gangrena gasosa (BOCCI, 2006).

O ozônio é uma biomolécula produzida no organismo humano pelo processo de ativação de anticorpos. Como agente terapêutico, possui efeito imunomodulador. É uma substância que apresenta a capacidade de oxidação quando passa um elétron próprio para outra substância através de uma reação química. O ozônio reage com várias biomoléculas formando um sistema de tamponamento antioxidante. Auxilia na erradicação de elementos tóxicos gerados pelo metabolismo celular. Age também sobre o mecanismo hemostático, resultando, assim, na redução da associação plaquetária. Aumenta a capacidade de distribuição e absorção do oxigênio nos eritrócitos e estimula as enzimas antioxidantes das células do organismo, possibilitando maior resistência aos ataques dos radicais livres e melhoria de várias alterações metabólicas e da microcirculação, sendo muito útil como coadjuvante em diversos tratamentos (ESPADA, 2020) (ROCHE *et al.*, 2017).

O O₃ exerce efeitos antioxidantes, anti-apoptóticos e pró-autofagia sobre o Nrf2, um dos principais sinalizadores moleculares encontrados no processo do envelhecimento e em doenças neurodegenerativas, principalmente na DA. Outras propriedades do O₃ são os efeitos anti-inflamatórios, a ativação do sistema imunitário, atividade antimicrobiana com potenciais efeitos na microbiota intestinal, (Propriedades do O₃ – Figura 2, próxima página) com grande potencial estratégico para combater as desordens neurodegenerativas (SCASSELLATI *et al.*, 2020^a).

Desde que inúmeros estudos apontaram que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese de várias doenças neurodegenerativas, principalmente na DA, pesquisadores têm tido muito interesse para investigar os efeitos terapêuticos da terapia antioxidante, sendo a Ozonioterapia uma das principais. Segundo um estudo realizado junto a um paciente com doença neurodegenerativa, descreve que o ozônio medicinal melhorou significativamente a atividade das enzimas antioxidantes glutathiona reduzida. Verificou-se, ainda, uma redução do dano oxidativo em lipídios e proteínas, ativação dos linfócitos T, proliferação tecidual, redução da agregação plaquetária e inibição de moléculas de aderência, modulação de processos regenerativos



FIGURA 2 – Propriedades do O₃.

Nota: NF-κB (Subunidade 1 do Fator Nuclear Kappa B), NTAF (células T ativadas por fator nuclear), AP-1 (Proteína-1 Ativada), HIFα (Fator 1α Induzível por Hipóxia), Nrf2 (relacionado ao fator nuclear eritróide 2 fator 2).

Fonte: SCASSELLATI *et al.*, 2020^a, p 07.

e modificações epigenéticas. A Ozonioterapia aumentou a expressão de CK2 e a fosforilação de Nrf2 em células mononucleares (Figura 3). Esses resultados indicam que os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios do ozônio podem estar associados à indução da fosforilação e ativação do Nrf2. Estudos sugerem que o O₃, ao ativar enzimas antioxidantes, pode aumentar a diferenciação dos eritroblastos, conseqüente aumento progressivo dos eritrócitos, estimulando-os à resiliência ao estresse oxidativo. Ainda nos glóbulos vermelhos, o O₃ estimula o ciclo de Krebs, induzindo mecanismos antiapoptóticos, reduz o NADH, oxida o citocromo C, produzindo, na seqüência, ATP, melhora na circulação, auxiliando na restauração das funções das mitocôndrias e melhorando as funções metabólicas e endócrinas prejudicadas na fragilidade cognitiva. A melhora no fornecimento de oxigênio aos tecidos induz a expressão da proteína-70 de choque térmico e aumenta a liberação de fatores de crescimento e hormônios. Os resultados das pesquisas têm fornecido novos *insights* sobre os eventos moleculares modulados pelo ozônio, corroborando com outras pesquisas, considerando a Ozonioterapia como uma potencial alternativa terapêutica para pacientes com distúrbios neuronais (ROCHE *et al.*, 2017) (SCASSELLATI *et al.*, 2021) (GALIE, 2019).

A propriedade de detoxificação, como por exemplo, os radicais livres, se dá pela alta capacidade do gás Ozônio interagir com os ácidos graxos insaturados na membrana fosfolipídica, provocando a formação de peróxidos hidrofílicos. Observou-se que os processos enzimáticos não inativam o ozônio, sendo demonstrado em estudos que o gás Ozônio exerce efeito bactericida atacando a integridade da membrana citoplasmática e da parede celular das bactérias, sendo que as Gram negativas são as mais sensíveis ao ozônio. Já os vírus são danificados na região do capsídeo (CLAVO *et al.*, 2019).

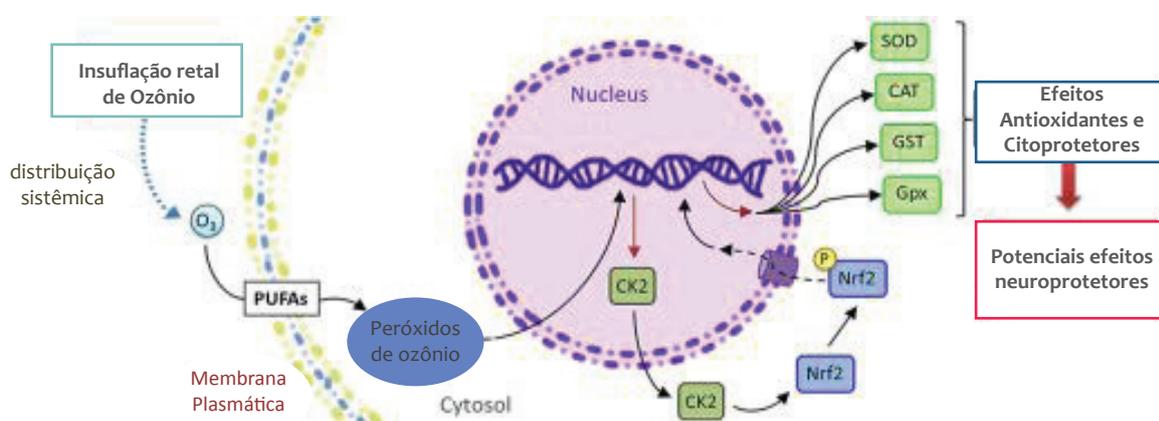


FIGURA 3 - Resumo gráfico do estudo

Nota: Esquema demonstrando os potenciais efeitos de mediadores de ozônio na ativação de Nrf2 em células mononucleares de pacientes com EM. Após a sua administração, o ozônio dissolve-se reagindo com os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) da membrana plasmática, gerando vários hidroxi-hidroperóxidos, conhecidos como “produtos lipídicos ozonizados”. Quando os mensageiros adentram a célula, aumentam a expressão da Caseína quinase 2 (CK2), possivelmente a nível nuclear. O CK2 fosforila o Nrf2 citosólico livre, translocando-o ao núcleo e estimulando sua ativação transcricional. O Nrf2 ativado em um complexo com proteínas, produz várias enzimas desintoxicantes e antioxidantes, como a superoxide dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutathione S-transferase (GST), a glutathione peroxidase (Gpx) que mediam a neuroproteção.

Fonte: ROCHE *et al.*, 2017, p 05.

A terapia com ozônio provoca um aumento nos níveis de glicólise dos glóbulos vermelhos, aumentando a quantidade de oxigênio fornecido aos tecidos. Ocorre estimulação da produção de enzimas que atuam sobre os radicais livres e de vasodilatadores, como a prostaciclina. Dependendo da concentração, o ozônio aumenta a produção de interferon e diminui o fator de necrose tumoral e de interleucina-2, citocinas pró inflamatórias, reduzindo a intensidade das reações do sistema imunológico (ESPADA, 2020) (SCASSELLATI *et al.*, 2021).

Vale lembrar que a vida média do ozônio é de 40 minutos a 25°C, decompondo-se em oxigênio após este tempo. Utilizam-se concentrações de ozônio-oxigênio entre 1 e 100 µg mL⁻¹ em medicina humana, com raros relatos de efeitos colaterais. Em experimento com células-tronco neurais foi demonstrado que o ozônio, especialmente em concentrações em torno de 11 µg/mL, aumenta, de forma considerável, a velocidade de migração das células neurais e também aumenta a proliferação celular e a produção de citocinas em grau menor (TRICARICO *et al.*, 2020).

Outra característica é que o ozônio não penetra por meio da pele e/ou mucosas e não permanece nas células após a aplicação, pois ele reage com ácidos graxos poli-insaturados, antioxidantes, compostos tióis, como glutathione e albumina, carboidratos, enzimas, DNA e RNA, complexos que atuam como doadores de elétrons e sofrem oxidação. O ozônio é dez vezes mais solúvel que o oxigênio, difundindo-se e penetrando nos tecidos com maior facilidade, assim como para se dissolver no plasma sanguíneo e nos fluidos extracelulares. Os métodos de administração



utilizados na ozonioterapia, são: intravenosa, intramuscular, subcutânea, intra-articular, insuflação vaginal e retal, tratamento tópico (com gás ou óleo ozonificado) e auto-hemoterapia (extração de pequena quantidade de sangue que é ozonizado e reintroduzida no paciente) (CLAVO *et al.*, 2019) (ROCHE *et al.*, 2017) (SCASSELLATI *et al.*, 2021).

Um dos fatores que contribuem para a segurança do uso do ozônio é que ele não é reconhecido como um antígeno pelo corpo, pelo fato do ozônio ser considerada uma molécula biológica (biomolécula), ou seja, o ozônio é produzido naturalmente pelo organismo (ESPADA, 2020).

Esta terapia é uma intervenção conveniente e barata, com poucas contraindicações e raros efeitos colaterais que permitirão modular os processos oxidantes, imunológicos, inflamatórios, metabólicos, microbiota e regenerativos prejudicados em doenças neurodegenerativas. A incidência de complicações, segundo a Federação Mundial de Terapia de Ozônio (WFOT), é em torno de 0,0007% (SCASSELLATI *et al.*, 2020^a).

Conclusão

Através dessa revisão de literatura, fica evidente que a terapia com gás Ozônio tem se mostrado, nas pesquisas científicas, como importante ferramenta no tratamento auxiliar das doenças neurodegenerativas, em especial o Mal de Alzheimer, agindo em vários índices precursores de distúrbios neurodegenerativos. As atividades imuno regulatórias, anti-inflamatórias, anti-estresse oxidativo, antimicrobianas, antifúngicas e outras do Ozônio medicinal, podem ter um impacto significativo na modulação dos mecanismos ligados à estimulação do sistema imunológico, no fornecimento de oxigênio celular, na modulação de ROS, diminuindo a neuroinflamação, melhorando a oxigenação dos tecidos e os sintomas neuropsíquicos dessas doenças. Como foi exposto, uma vez que o Nrf2 tem se apresentado como uma via para abordagens terapêuticas, a terapia com Ozônio se mostra promissora na mediação desse processo. As doenças neurodegenerativas, em especial a DA, requerem uma abordagem terapêutica multifatorial e a Ozonioterapia é um recurso eficaz, não farmacológico, econômico e com raros efeitos colaterais, que vem recebendo grande interesse nas pesquisas. É necessário ainda, mais estudos e análises sobre o impacto do gás Ozônio nos biomarcadores referentes às neuropatias, em especial na DA, que terão, segundo as previsões estatísticas, grande impacto socioeconômico na sociedade em um futuro próximo.

Referências

- APPOLINÁRIO, P. *et al.*; Metabolismo, oxidação e implicações biológicas do ácido docosahexaenoico em doenças neurodegenerativas. *Quim. Nova*, 34 (8): 1409-1416, 2011.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA. Nota de esclarecimento sobre a ozonioterapia. São Paulo, 2017. Disponível em: <<https://www.aboz.org.br/noticias/nota-de-esclarecimento-sobre-a-oz%20onioterapia/74/>>, data de acesso 04/09/2022.



ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA. Regulamentação da Ozonioterapia no Brasil. 2021. Disponível em: <<https://www.aboz.org.br/noticias/regulamentacao-da-ozonioterapia-no-brasil/151/>>, data de acesso 04/09/2022.

BANDYOPADHYA S.; Role of neuron and glia in Alzheimer's disease and associated vascular dysfunction. *Front Aging Neurosci*, 15(13):653334: 1-21, 2021.

BOCCI, V. A.; Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Rivista italiana di ossigeno-ozonoterapia*. 37(4): 93-104, 2006.

CLAVO, B. *et al.*; Modulation of oxidative stress by ozone therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced toxicity: Review and prospects. *National Library of Medicine*, 8 (588): 2-20, 2019.

DE FALCO, A. *et al.*; Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, 39 (1): 63 – 67, 2016.

ESPADADA, M. A. ; Ozonioterapia; Uma antiga e revolucionária terapia medicinal. *Revista Interciência*. 1 (4): 57-64, 2020.

ESPINOSA D. R. H. *et al.*; El papel de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en algunas enfermedades neurodegenerativas. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM* , 62 (3):06-17, 2019.

GALIÈ M. *et al.*, The role of Nrf2 in the antioxidant cellular response to medical ozone exposure. *Int J Mol Sci*;20(16): 01-15, 2019.

HÄNSLER, R. V.; FERNÁNDEZ, O. S. L.; 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*Chelsea UK, 38 (5): 322-345, 2016.

IADECOLA C.; The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*, 20, 80(4): 44-66, 2013.

JAGARAJ, C.J.; PARAK, S.; ATKIN, J.D.; Emerging evidence rightlighting the importance of redox dysregulation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Front Cell Neurosci* . , 18 (14):581950 : 01-29, 2020.

LEMES, L. F. N.; Síntese e avaliação de novos agentes inibidores da acetilcolinesterase planejados a partir do cardanol candidatos ao tratamento da doença de Alzheimer. *Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde*, 20-27, 2013. Disponível em: < https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/12883/3/2013_LaisFlaviaNunesLemes.pdf>. Acesso em: 15 de mar. 2022.

LIU, Z. *et al.*; Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications . *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* , Artigo ID 2525967 : 01- 11; 2017.

MACHADO, A. P. R.; CARVALHO, I. O.; SOBRINHO, H. M. da R.; Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Militar de Ciências*, 6 (14): 30-38, 2020.

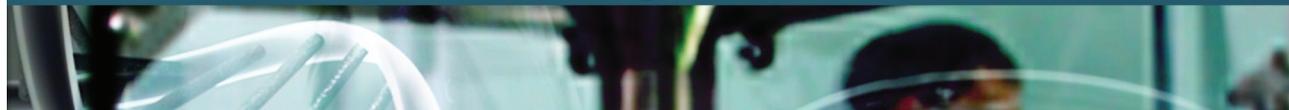
MATTSON M. P.; ARUMUGAN T. V. ; Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metab.*, 27(6):1176-1199, 2018.

MORALES, I.; ARATA, L; MACCIONI, R. B.; La teoría de la neuroinmunomodulación en enfermedades neurodegenerativas: nuevas evidencias científicas. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*, 53 (1): 53-58; 2015.

OLIVEIRA, P. A.; FRANCISCO, O.;Estudo sobre a ozonioterapia e as possibilidades de uso terapêutico no organismo humano: Revisão de literatura. *Anais. Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos*, 1-7. Disponível em: <http://cic.fio.edu.br/anaisCIC/anais2020/pdf/09.16.pdf>. Acesso em: 06 de maio 2022.

PARDO M. *et al.*, Therapeutic approach to Alzheimer's disease: current treatments and new perspectives. *Pharmaceutics*;14(6):1117: 01-20, 2022.

ROCHA, J. A. da; PIVATO, L. S.; Doenças neurodegenerativas. *UNINGÁ Review*, 04 (2):90-98, 2010.



ROCHE, L. D. *et al.*; Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *National Library of Medicine*, 811:148-154, 2017.

SÁ, C. de C.; Eficácia da reabilitação cognitiva na melhoria e manutenção das atividades de vida diária em pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 68 (3), 154-15, 2019.

SCASSELLATI, C. *et al.*; Molecular mechanisms in cognitive frailty: potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment. *ScienceDirect.*, 186 : 1-8, 2020.

SCASSELLATI, C. *et al.*; Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *ScienceDirect.* , 63: 1-11, 2020.

SCASSELLATI , C. *et al.*; Promising intervention approaches to potentially resolve neuroinflammation and steroid hormones alterations in Alzheimer's disease and its neuropsychiatric symptoms . *Envelhecimento e doença* , 12(5): 1337-1357, 2021.

TAVARES, P. A. N.; NEGRÃO, I. P. R.; LIMA, R. R.; Predisposição às doenças neurodegenerativas durante o envelhecimento. *Revista para medicina*. 25(4): 1-4, 2011.

TRICARICO G. *et al.*, Ozone influences migration and proliferation of neural stem cells in vitro. *Neurosci Lett.* ;739:135390: 1–14, 2020.

WAREHAM, L. K. *et al.*; Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. *Mol Neurodegeneração*, 17(01): 1- 29, 2022.

Agradecimento

Agradeço primeiramente a Deus, à minha equipe espiritual, aos meus colegas e docentes do curso de biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, especialmente a minha orientadora Elenice Stroparo e a professora Luciana Nowacki.

Minha eterna gratidão à toda minha família, por sempre me apoiarem e incentivarem nesta jornada, em especial minha mãe, meu pai, meus filhos e minhas queridas Lily e Mindy.