

## EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA

Raphael Rondon Rudolf<sup>1</sup>  
Tatiane Laura Gomes Beatriz<sup>2</sup>  
Thais Caroline Dallabona Dombroski<sup>3</sup>

### RESUMO

A fibromialgia é uma síndrome de somatização decorrente de elevado estresse emocional e sono intermitente, expressando dores osteo-musculares e fadiga crônicas, sendo de etiopatologia pouco esclarecida ainda. A fibromialgia é de prevalência bastante relevante na população mundial e entre as mulheres de faixa etária entre 40 e 60 anos é sete vezes mais manifesta do que em homens de mesma faixa etária. A intervenção terapêutica convencional normalmente envolve intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Várias intervenções alternativas têm sido adotadas e entre elas a ozonioterapia. O objetivo desse trabalho foi o de executar uma revisão de artigos científicos da literatura publicados em periódicos científicos que apresentassem evidências de que a ozonioterapia é eficaz na mitigação dos sintomas de quem sofre de fibromialgia. Desta forma, o presente trabalho se justifica pela busca em demonstrar que há várias pesquisas científicas publicadas e que demonstram a aplicação da ozonioterapia de forma eficiente sintomatologia e na qualidade de vida dos pacientes tratados. Como metodologia empregou-se a busca de artigos de estudos experimentais e de estudos observacionais em bases de dados científicos utilizando-se de palavras-chaves como: fibromialgia, ozonioterapia, ozonizado. A seleção dos artigos relevantes foi feita por meio da ferramenta RAYYAN e demonstrado segundo o fluxograma PRISMA. Como resultado se verificou que todos os artigos avaliados declararam que a ozonioterapia foi eficaz na redução dos sintomas dos pacientes observados. Concluiu-se portanto que a ozonioterapia é eficiente em mitigar sintomas e de apresentar poucos efeitos colaterais relevantes.

Palavras-chaves: **fibromialgia; ozonioterapia; melhora dos sintomas; estudo.**

### ABSTRACT

Fibromyalgia is a somatization syndrome resulting from high emotional stress and intermittent sleep, expressing osteo-muscular pain and chronic fatigue, with an etiopathology that is still poorly understood. Fibromyalgia has a very relevant prevalence in the world population and among women aged between 40 and 60 years it is seven times more common than in men of the same age group. Conventional therapeutic intervention typically involves pharmacological and non-pharmacological interventions. Several alternative interventions have been adopted, including ozone therapy. The objective of this work was to carry out a review of

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Biomedicina da Univag

<sup>2</sup> Discente do curso de Biomedicina da Univag

<sup>3</sup> Doutora em Ciências Médicas/Neurociências, docente da Univag

scientific literature articles published in scientific journals that presented evidence that ozone therapy is effective in mitigating the symptoms of those suffering from fibromyalgia. In this way, the present work is justified by the attempt to demonstrate that there are several scientific studies published that demonstrate the efficient application of ozone therapy to the symptoms and quality of life of treated patients. The methodology used was to search for articles on experimental studies and observational studies in scientific databases using keywords such as: fibromyalgia, ozone therapy, ozonized. The selection of relevant articles was made using the RAYYAN tool and demonstrated according to the PRISMA flowchart. As a result, it was found that all the articles evaluated stated that ozone therapy was effective in reducing the symptoms of the observed patients. It was therefore concluded that ozone therapy is efficient in mitigating symptoms and presents few relevant side effects.

Keywords: **fibromyalgia; ozone therapy; improvement of symptoms; study.**

## 1. Introdução

A fibromialgia é *"uma síndrome de dor músculo-esquelética crônica generalizada caracterizada por sensibilidade muscular, fadiga, distúrbios do sono e comprometimento físico e psicológico."* (Seto et al., 2019). A fibromialgia é normalmente manifestada no sistema músculo-esquelético e sua etiopatologia não está bem esclarecida ainda, contudo evidências científicas sugerem que ela seja um distúrbio da sensibilidade à dor, desencadeado por estresse emocional e sono intermitente observado em 60% - 80% dos portadores de fibromialgia (Egamov et al., 2022). Não há elementos anatômicos para auxiliar na compreensão da fisiopatologia da fibromialgia, por isso muitos dos pesquisadores acham que a doença seja na verdade uma síndrome de somatização (Cohen-Biton et al., 2022). Contudo, recentes estudos com exames de imagem da atividade cerebral têm reforçado a hipótese que há alteração estrutural e de função neurotransmissora no cérebro, alterações essas que se evidenciam pelas alterações no sono e no humor da maioria dos pacientes (Sarzi-Puttini et al., 2020).

A fibromialgia é de prevalência bastante significativa, atingindo por volta de 2,5% da população mundial e é a terceira mais prevalente entre as doenças osteomusculares, ficando atrás apenas das dores lombares e osteoartrites (Pătru et al., 2021). Nas mulheres há sete vezes mais casos diagnosticados do que em homens e isto ainda não tem uma explicação consolidada cientificamente (Sadr et al., 2023). A faixa etária dos pacientes diagnosticados é de 40-60 anos, porém há casos de diagnóstico em pacientes mais jovens e mais velhos (Kösehasanoğullari, 2019). No

Brasil a prevalência da fibromialgia é por volta de 2% (proporção de 1 homem para cada 5,5 mulheres), com idade média dos pacientes de 35,8 anos (Souza; Perissinotti, 2018). O tratamento convencional dessa síndrome após o diagnóstico médico é multifacetado, sendo adotadas medidas não farmacológicas (exercícios, psicoterapia, fisioterapia) e, nos casos mais agudos, intervenções farmacológicas (analgésicos, anti-inflamatórios, ansiolíticos e antidepressivos). Há também tratamentos não convencionais, conhecidas como terapias alternativas, utilizados frequentemente como terapias complementares às convencionais, sendo as mais comumente adotadas a acupuntura, yoga, massagem, hipnoterapia e ozonioterapia (Oliveira Júnior, J. O. de, 2018) (Tirelli et al., 2019).

A ozonioterapia como terapia alternativa tem atraído a atenção do mundo acadêmico, tendo em vista que a divulgação de artigos científicos abordando o tema tem crescido nos últimos anos (De Sire et al., 2021). Na base de dados do PubMed Central (PMC) há, de cinco anos para cá, 7.694 artigos que discorrem do uso da ozonioterapia em diversos problemas clínicos enquanto que no Google Acadêmico a pesquisa com a expressão “*ozone therapy*” resulta em 17.300 citações de textos publicados de cinco anos para cá. A ozonioterapia é a administração (direta ou não) de uma mistura de gases que apresenta propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antissépticas, além de fortalecer o sistema imunológico. A mistura de gases é formada por oxigênio ( $O_2$ ) e ozônio ( $O_3$ ) e é administrada por meio de injeção subcutânea, injeção intra-articular, auto-hemotransfusão (retirada de pequeno volume de sangue, enriquecimento deste com a mistura  $O_2/O_3$  e reintrodução do sangue enriquecido no próprio doador), por aplicação externa (vaporização da mistura  $O_2/O_3$  sobre a pele ou através de óleos ozonizados) ou por insuflação retal (Dayani et al., 2019).

Tendo em vista que a fibromialgia é uma enfermidade complexa, de alta prevalência na população (em especial em mulheres) e que a busca pelas terapias de medicina não tradicional tem crescido por bons resultados, especialmente pela ozonioterapia, justifica-se o desenvolvimento do presente trabalho de pesquisa de revisão da literatura a fim de elencar artigos científicos que atestem sobre a eficácia do uso da ozonioterapia no tratamento de pacientes com fibromialgia.

Este trabalho de conclusão de curso teve por objetivo revisar a bibliografia existente e selecionar artigos científicos que evidenciam a adoção da ozonioterapia no tratamento de pacientes portadores de fibromialgia. Assim, buscou-

se demonstrar as evidências científicas que existem acerca da aplicabilidade e efetividade da ozonioterapia como tratamento adjunto ou principal da fibromialgia através da mitigação dos sintomas.

## 2. Metodologia

O presente estudo de revisão da literatura, a qual tem caráter qualitativo, coletou dados sobre o uso da ozonioterapia no tratamento da fibromialgia por meio de uma pergunta de pesquisa construída através da estratégia PICOS (Paciente, Intervenção, Comparação, “*Outcomes*” (desfecho esperado) e Tipo de Estudo (*Study Design*)) que norteou as buscas em bases de dados e que apresentou as melhores evidências disponíveis, contribuindo na tomada de decisão adequada e evitando a realização de buscas desnecessárias ou de discrepâncias nas literaturas, esquadrinhando aqueles que evidenciam a eficácia no tratamento e remissão dos sintomas da fibromialgia nos pacientes por meio de intervenção com a ozonioterapia, comparando com outros tratamentos e terapias alternativas. A tabela 01 demonstra a pergunta de pesquisa construída à partir da estratégia PICOS.

Tabela 01 - Estratégia PICOS e formulação da pergunta de pesquisa

<b>Sigla</b>	<b>Significado</b>	<b>Descrição</b>
<b>P</b>	Problema de saúde	Fibromialgia
<b>I</b>	Intervenção	Aplicação de mistura gasosa de O <sub>2</sub> /O <sub>3</sub>
<b>C</b>	Comparação	Aplicação de mistura gasosa de O <sub>2</sub> /O <sub>3</sub> versus Intervenções farmacológicas convencionais
<b>O</b>	Desfecho ( <b>O</b> utcome) esperado	Melhora dos sintomas clínicos
<b>S</b>	Tipo de estudo ( <b>S</b> tudy Design)	Estudos experimentais e estudos observacionais

Fonte: autoria própria.

Assim, a pergunta da pesquisa elaborada através da estratégia PICOS ficou sendo “*Em portadores de fibromialgia a aplicação de ozonioterapia é tão ou mais eficaz do que as intervenções farmacológicas convencionais na melhora dos sintomas clínicos?*”.

Por levantamento bibliográfico se investigou essas informações em artigos, revistas científicas e publicações periódicas na plataforma online BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), a qual é uma ferramenta de meta-busca de artigos científicos (ou seja, a partir da BVS se obtém resultados de busca em mais de sessenta bancos de dados científicos, entre os quais se pode citar: Medline/Pubmed, LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, SciELO - *Scientific Electronic Library Online*, IBECS - Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde e *Cochrane Library*). Também foi realizada pesquisa no portal *Scopus* da *Elsevier*, no serviço de meta-busca *OpenAlex*, no serviço de cadastro de referências bibliográficas DOI (*Digital Object Identifier*) chamado *Crossref* e no site *Google Scholar*.

O serviço de meta-busca *OpenAlex* é feito por um link da Web (no formato <https://api.openalex.org/works?filter=abstract.search:<expressão de busca>> em que <expressão de busca> é a expressão com uso de operadores lógicos) onde o resultado retornado é em formato JSON (*JavaScript Object Notation*) e é de complexa leitura. De forma semelhante, o portal *Scopus* também permite a busca de artigos por meio de um link da Web (no formato [https://api.elsevier.com/content/search/scopus?query=title-abs-key\(<expressão de busca>\)&apiKey=<chave privada de API>](https://api.elsevier.com/content/search/scopus?query=title-abs-key(<expressão de busca>)&apiKey=<chave privada de API>) onde <chave privada de API> é requerida junto ao site da *Elsevier* e é de uso pessoal e intransferível) a partir do qual o resultado da busca é expresso em formato XML (*Extensible Markup Language*) e igualmente de complexa manipulação.

Felizmente há um programa de computador gratuito chamado *Publish or Perish* (“Publique ou pereça”, em tradução livre para o português) pelo qual se realiza o envio de expressões de palavras-chaves para alguns serviços de busca na Internet (como os supracitados *Scopus*, o *OpenAlex*, o *Crossref* e o *Google Scholar*) e recebe deles uma lista de artigos compatíveis com a expressão de busca. Além de ter uma tela com visual que facilita a leitura da lista de artigos retornados, tem a vantagem de possuir recursos de exportação dos resultados para arquivos como CSV (*Comma Separated Values* (em português, “valores separados por vírgulas”)), RIS (“*Research Information Systems*” - formato de arquivo de tags para troca de dados bibliográficos por programas de citação) entre outros.

Na figura 01 está uma foto da tela do programa com as expressões de busca nos campos “*Title words*” (palavras no título) e “*Keywords*” (palavras-chaves). Esta

abordagem de busca é mais eficiente do que simplesmente se buscar no campo “Keywords” porque neste último caso, para o serviço *Scopus* por exemplo, retorna muito mais artigos do que fazendo combinação da expressão de busca tanto no campo “Title words” e “Keywords”.

The screenshot shows the 'Publish or Perish' software interface. The search terms are: fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized) [title], fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized) [title], fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized) [title], fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized) [title], fibromyalgia [title], fibromyalgia ozone 'ozone therapy' ozonized, and fibromyalgia [title], fibromyalgia ozone ozonized 'ozone therapy'. The search results table is as follows:

Cites	Per year	Rank	Authors	Title
h 31	7.75	1	AM Moreno Ferná...	Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia
1	1.00	2	H Sucuoglua, N S...	Efficacy of ozone therapy as an add-on treatment in fibromyalgia: A randomized double-blir
0	0.00	3	MD da Costa, SF R...	Ozone therapy as a complementary treatment in fibromyalgia. A systematic review
0	0.00	5	ED Ahi, SI Afsar	The effectiveness of major ozone autohemotherapy in the treatment of fibromyalgia syndr
h 50	5.00	6	J Hidalgo-Tallón, S...	Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an o
h 10	1.67	7	R Balestrero, M Fr...	Use of oxygen-ozone therapy in the treatment of fibromyalgia
h 10	1.11	8	BPL Vélez	Ozone therapy, a supplement for patients with fibromyalgia
h 6	1.20	10	U Tirelli, C Cirrito, ...	Ozone therapy in 40 patients with fibromyalgia: an effective therapy
0	0.00	12	A Moreno, L Maci...	Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia
0	0.00	13	X Chen, Z Lizhi, J ...	Therapeutic effect of duloxetine combined with ozone trigger point injection on fibromyalgi
0	0.00	16	AM Yussef	Ozone as an adjuvant therapy in treatment of fibromyalgia syndrome
1	0.25	25	Z Fahmy	Controlled study of the efficacy ozone therapy in Fibromyalgia, a randomised controlled trial
0	0.00	26	Z Fahmy	Immunological aspects of ozone in rheumatoid arthritis and its role in patients with chronic
0	0.00	27	JVO Amorim, M ...	... efeitos da ozonioterapia nos pacientes com fibromialgia: resultados clínicos/A systematic
0	0.00	17	O Kuculmez	Effect Of Ozone Therapy On Pain And Functional Status In Fibromyalgia Patients

Figura 01 - Programa “*Publish or Perish*” utilizado para buscas nas bases de dados do *Google Scholar*<sup>®</sup>, *Scopus*, *Crossref* e *OpenAlex*.

Fonte: autoria própria.

Em suma, as buscas foram feitas a partir de duas “vias”: uma busca feita diretamente na BVS e dela foi feita a exportação da lista de artigos resultantes da busca e a outra “via” a partir do programa *Publish or Perish*, pelo qual se gerou as listas de artigos obtidas dos serviços *Scopus*, *Crossref*, *OpenAlex* e *Google Scholar*. A figura 02 mostra o fluxograma de busca e obtenção dos resultados.

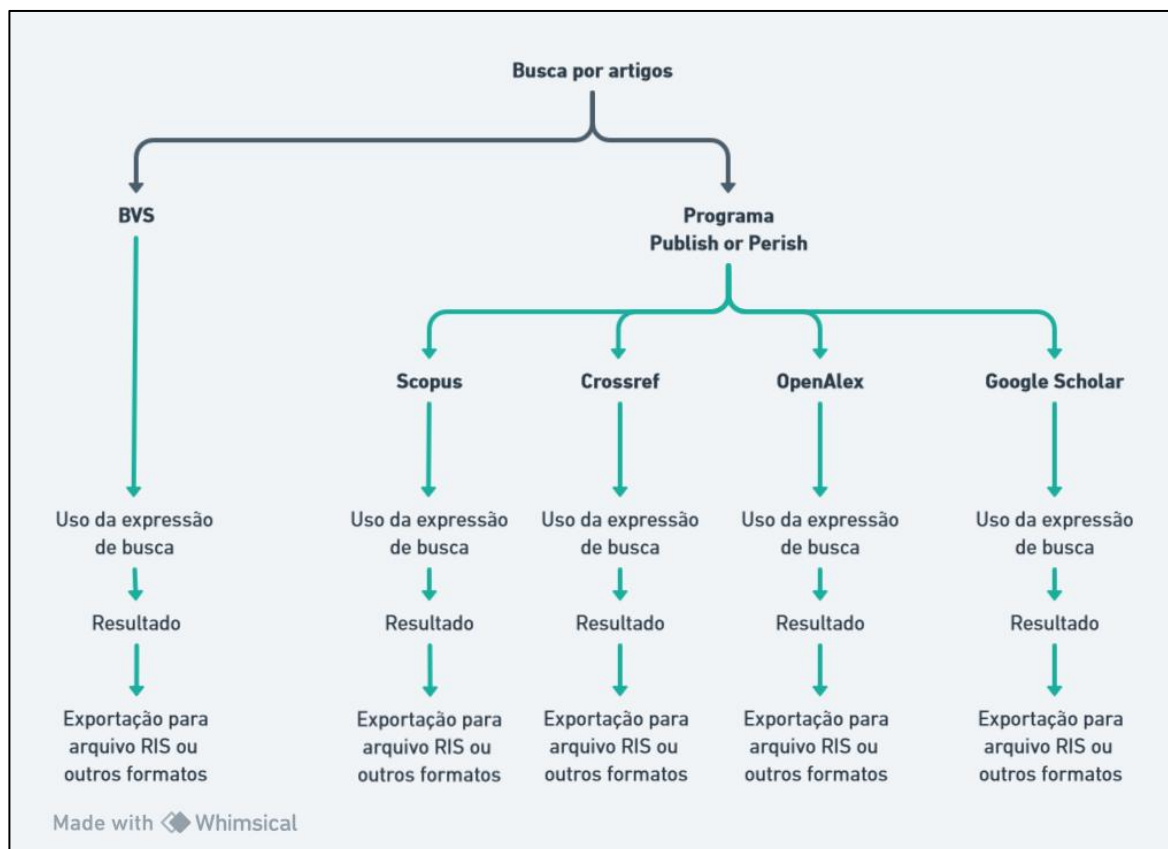


Figura 02 - Fluxograma para as buscas nas bases de dados utilizadas.

Fonte: autoria própria.

Tendo-se as listas de artigos geradas pelas buscas salvas em arquivos foi então utilizada a ferramenta online *Rayyan* para organizar e gerenciar as publicações científicas encontradas sinalizando, por meio de recursos disponíveis nesta ferramenta, aquelas que estão duplicadas e/ou as que não estavam concordantes com os critérios de inclusão. Além de simplesmente marcar visualmente os artigos excluídos (marcação vermelha) e os incluídos (marcação verde), a ferramenta *Rayyan* mostra o total dos artigos incluídos e dos excluídos, estes últimos inclusive são totalizados de acordo com o critério de exclusão adotado. A figura 03 mostra a tela da ferramenta online *Rayyan*.

Figura 03 - Ferramenta online *Ryan* para gerenciamento dos artigos encontrados nas buscas.

Fonte: autoria própria.

A seleção dos artigos ocorreu entre agosto de 2023 e outubro de 2023 e foram utilizadas as expressões-chaves nas pesquisas conforme descrito na tabela 02. Também fez parte do critério de inclusão os artigos possuírem o título e o resumo em inglês e/ou em português.

Tabela 02 - Expressões-chaves usadas nas buscas em bases de dados na BVS, *Scopus*, *Crossref*, *OpenAlex* e *Google Scholar*

SERVIÇO	EXPRESSÃO DE BUSCA
<b>BVS</b>	fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized) AND ( fulltext:("1") AND la:("en" OR "pt"))
<b>Scopus</b>	[title], [keywords] fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized)
<b>Crossref</b>	[keywords] fibromyalgia ozone ozonized 'ozone therapy', [title] fibromyalgia
<b>OpenAlex</b>	[keywords] fibromyalgia ozone ozonized 'ozone therapy', [title] fibromyalgia
<b>Google Scholar</b>	[title], [keywords] fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized)

Legenda: “fulltext” = texto completo; “la” = idioma; “en” = inglês; “pt” = português; “title” = título;

“keywords” = palavras-chaves

Fonte: autoria própria.

Os critérios de exclusão estabelecidos para a seleção dos artigos encontrados foram:

a) Revisões da literatura;

- b) Trechos ou capítulos de livros técnicos e/ou didáticos;
- c) Estudos com animais ou *in vitro*;
- d) Estudos cujo enfoque não fosse o do uso do ozônio como recurso terapêutico;
- e) Estudos onde o uso do ozônio não estava relacionado com o tratamento da fibromialgia e/ou dos sintomas correlatos (dor, fadiga, sono intermitente, etc.).

Para selecionar os artigos relevantes foi empregado o método de fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), para auxiliar na execução de todo o caminho de busca e seleção dos artigos nas bases de dados, desde o início até o fim, examinando o atrito de registros irrelevantes ao longo do processo de revisão e delimitando a quantidade de artigos que ficaram na amostra da revisão, de forma interativa, similar à um *checklist* descrevendo as fontes, números e destinos de todos os registros identificados e selecionados na revisão. O fluxograma PRISMA está representado na figura 04.

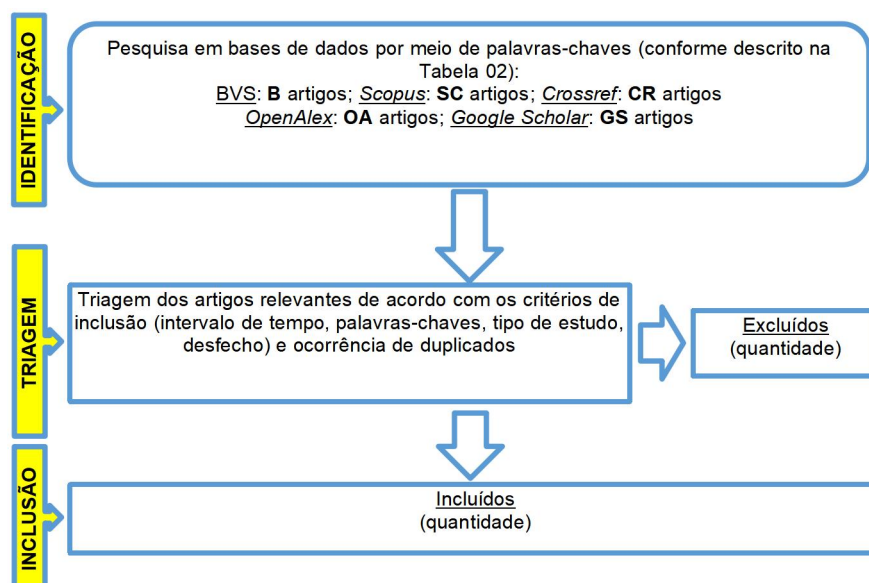


Figura 04 - Fluxograma PRISMA.

Fonte: autoria própria.

### 3.Resultados

Após a realização da busca nas ferramentas de busca (*BVS*, *Scopus*, *Crossref*, *OpenAlex* e *Google Scholar*) utilizando as expressões-chaves contidas na tabela 02 obteve-se o quantitativo de resultados brutos conforme mostrado na tabela 03.

Tabela 03 - Resultados iniciais de busca por artigos usando as ferramentas de buscas propostas

SERVIÇO	EXPRESSÃO DE BUSCA	TOTAL
<b>BVS</b>	fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized) AND ( fulltext:"1") AND la:("en" OR "pt"))	<b>15</b>
<b>Scopus</b>	[title], [keywords] fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized)	<b>7</b>
<b>Crossref</b>	[keywords] fibromyalgia ozone ozonized 'ozone therapy', [title] fibromyalgia	<b>414</b>
<b>OpenAlex</b>	[keywords] fibromyalgia ozone ozonized 'ozone therapy', [title] fibromyalgia	<b>23</b>
<b>Google Scholar</b>	[title], [keywords] fibromyalgia AND ('ozone therapy' OR ozone OR ozonized)	<b>27</b>
	<b>TOTAL</b>	<b>486</b>

Fonte: autoria própria.

Feita a leitura do título e do resumo de cada um dos artigos citados, pôde-se fazer a triagem inicial das citações de acordo com os critérios de exclusão, tendo-se obtido o quantitativo de 470 citações excluídas, conforme mostra a tabela 04.

As citações restantes compõem o quantitativo de inclusões (16 citações) que concordam com os critérios de inclusão estabelecidos.

Tabela 04 - Critérios de exclusão e respectivas quantidades de artigos excluídos

Critérios da exclusão	Qtde
Ozonoterapia não faz parte do foco do artigo	<b>308</b>
Não é artigo de estudo experimental ou observacional	<b>76</b>
Duplicado	<b>67</b>
Artigo inacessível ou indisponível	<b>12</b>
Artigo de revisão bibliográfica	<b>5</b>
Não é artigo de contexto em ciências biomédicas	<b>1</b>
O DOI referido no registro não corresponde ao artigo citado	<b>1</b>
<b>TOTAL</b>	<b>470</b>

Fonte: autoria própria.

Na figura 05 está o resultado das buscas na forma do fluxograma PRISMA, onde se explica quais passos e quantos artigos foram avaliados e quantos foram selecionados.

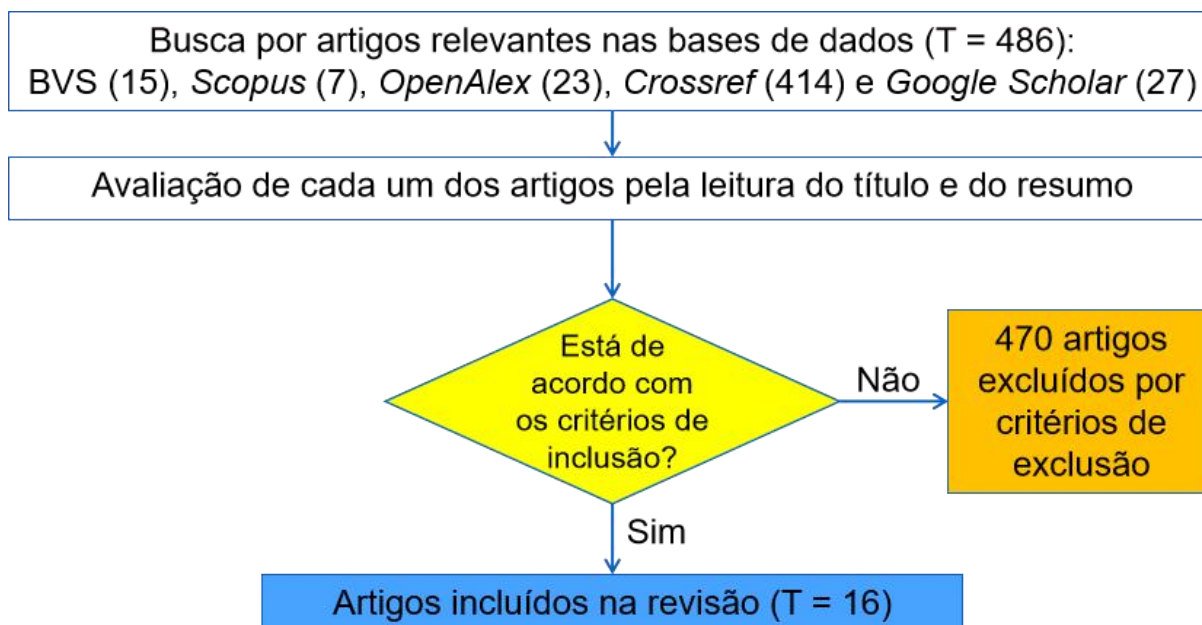


Figura 05 - Fluxograma PRISMA com dados da triagem.

Fonte: autoria própria.

Na tabela 05 estão expostas, resumidamente, os 16 artigos incluídos, pela análise de títulos e dos respectivos resumos. Os artigos foram dispostos em ordem crescente do ano da publicação, apresentando como colunas o título do trabalho, o nome do(s) autor(es), o ano da publicação, o tipo de estudo e o desfecho relatado.

Tabela 05 - Citações que foram consideradas concordantes nos critérios de inclusão

ID	TÍTULO	NOME DO AUTOR	ANO DA PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADO(S)
1	Ozone Therapy as Add-On Treatment in Fibromyalgia Management by Rectal Insufflation: An Open-Label Pilot Study	Hidalgo-Tallón, J. et al.	2013	Estudo de caso em 36 pacientes	Todos os pacientes apresentaram melhoras de sintomas
2	Ozone therapy, a supplement for patients with fibromyalgia original paper	Longas Vélez, B. P.	2014	Estudo observacional em 30 pacientes	Todos os pacientes apresentaram melhoras de sintomas, na qualidade do sono e de humor

ID	TÍTULO	NOME DO AUTOR	ANO DA PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADO(S)
3	Observational study of a case of fibromyalgia treated with Ozone Therapy: local and systemic effects documented with Metatron Hunter	Fioravanti, B.	2016	Estudo de caso de uma paciente	Houve melhora em todos os parâmetros de sintomatologia da fibromialgia
4	Use of oxygen-ozone therapy in the treatment of fibromyalgia	Balestrero, R. et al.	2017	Estudo de caso de uma paciente	Após um mês do início do tratamento a paciente relatou regressão da dor, melhora no humor, melhora no sono e redução da fadiga.
5	Ozone therapy in 40 patients with fibromyalgia: an effective therapy	Tirelli, Umberto, et al.	2018	Estudo de caso em 40 pacientes	Houve redução significativa dos sintomas em 32 pacientes
6	Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy.	Tirelli, U. et al.	2019	Estudo de caso (65 pacientes)	Observou-se melhora significativa (>50% dos sintomas) em 45 pacientes (70%).
7	Controlled study of the efficacy ozone therapy in Fibromyalgia, a randomised controlled trial	Fahmy, Z.	2019	Ensaio clínico com 300 pacientes	O ozônio tem efeito significativo na Fibromialgia em relação aos outros dois grupos.
8	Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia.	Moreno-Fernández, A. et al.	2019	Estudo de caso (20 pacientes)	Todos os pacientes tratados com ozônio relataram uma melhora no sono e na agilidade mental
9	Primary fibromyalgia syndrome: A new holistic approach [abstract]	Loconte, S.	2019	Estudo de caso de um paciente	Este método resulta em boa remissão dos sintomas em 50-60% dos casos tratados
10	Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy - preliminary results on 100 patients.	Tirelli, U. et al.	2021	Estudo de coorte com 100 pacientes	O tratamento com ozonoterapia reduziu a fadiga em 67% em todos os pacientes observados no estudo.

ID	TÍTULO	NOME DO AUTOR	ANO DA PUBLICAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADO(S)
11	Therapeutic effect of duloxetine combined with ozone trigger point injection on fibromyalgia---A retrospective observational study	Chen, X. et al.	2021	Estudo de caso controle com 60 pacientes	O uso combinado de ozonoterapia com o medicamento analgésico demonstrou ser melhor do que o uso isolado do analgésico
12	Effects of major ozone autohemotherapy on physical functionality and quality of life in fibromyalgia syndrome: A prospective cross-sectional study	Gazioğlu Türkyilmaz, G.	2021	Estudo transversal prospectivo com 40 pacientes	O estudo concluiu que a autohemoterapia com ozônio proporcionou melhorias na qualidade de vida e no estado geral de saúde dos doentes com fibromialgia
13	Fibromyalgia treated with oxygen-ozone auto-haemotherapy (O2-O3-AHT): a case study on 200 patients with a modified 10-PI-NRS evaluation.	Tirelli, U. et al.	2022	Estudo de coorte (200 pacientes)	Uma reabilitação bastante expressiva da função musculoesquelética e da artralgia geral foi observada em 76% dos pacientes em um mês de acompanhamento.
14	Combining Ozonated Autohemotherapy with Pharmacological Therapy for Comorbid Insomnia and Myofascial Pain Syndrome: A Prospective Randomized Controlled Study.	Shen, W. et al.	2022	Ensaio clínico (Grupo Controle = 50; Grupo Ozonoterapia = 53).	Comparado com o grupo controle, o grupo O3-AHT melhorou significativamente a qualidade do sono, a dor e o humor negativo em diferentes momentos.
15	The effectiveness of major ozone autohemotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome	Ahi, E. D. et al.	2022	Estudo de coorte retrospectivo com 45 pacientes	Houve melhora na maioria dos parâmetros de sintomatologia da fibromialgia
16	Efficacy of ozone therapy as an add-on treatment in fibromyalgia: A randomized double-blind placebo-controlled study	Sucuoğlu, H. et al.	2023	Ensaio clínico: Grupo OT (n= 26) e controle/placebo (PC) (n= 28)	O grupo OT apresentou melhorias significativas pós-tratamento (sentir-se bem, menos fadiga, qualidade do sono) em comparação com o grupo PC.

Legenda: "ID" = identificação

Fonte: autoria própria.

A seguir, agrupou-se os artigos de acordo com alguns critérios.

### **a) Quanto ao tipo de estudo aplicado**

Avaliou-se os artigos por tipo de estudo e o resultado é mostrado na figura 06. Vê-se que a maior parte dos artigos selecionados nesta revisão usaram como tipo de estudo o Estudo de Caso (n = 8 ou seja 50%), seguido de Coorte e Ensaio Clínico (n = 3 ou seja 19% cada), depois de Caso-Controlle e Estudo Transversal (n = 1 ou seja 6% cada).

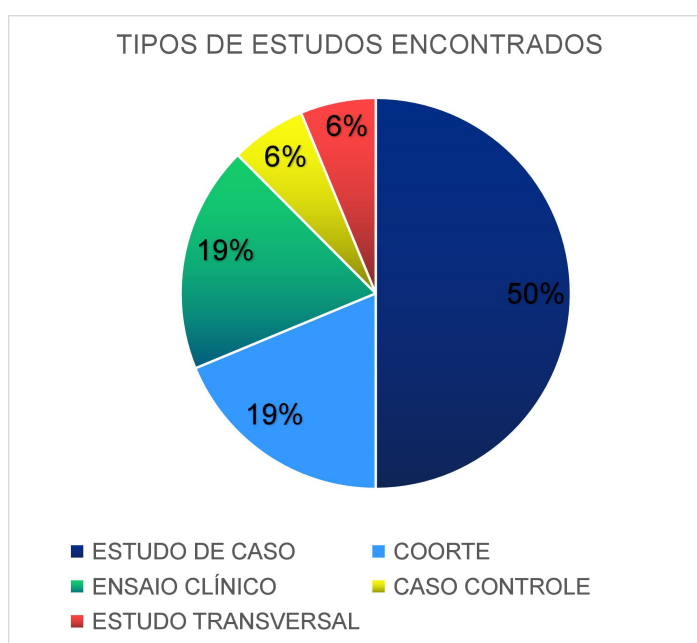


Figura 06 - Proporção de tipos de estudos encontrados nos artigos avaliados.

Fonte: autoria própria.

### **b) Quanto à forma de administração da ozonioterapia**

Dentre os artigos selecionados, observou-se que a ozonioterapia foi utilizada nas seguintes formas e respectivas frequências: auto-hemoterapia (n = 12 ou seja 75%), insuflação retal (n = 6 ou seja 38%) e injetável (n = 4 ou seja 25%). Houveram estudos onde se utilizou mais de uma forma de administração de ozônio, como se vê na tabela 08. Na Figura 07 aparecem as formas de administração e as respectivas proporções dentre os trabalhos selecionados.

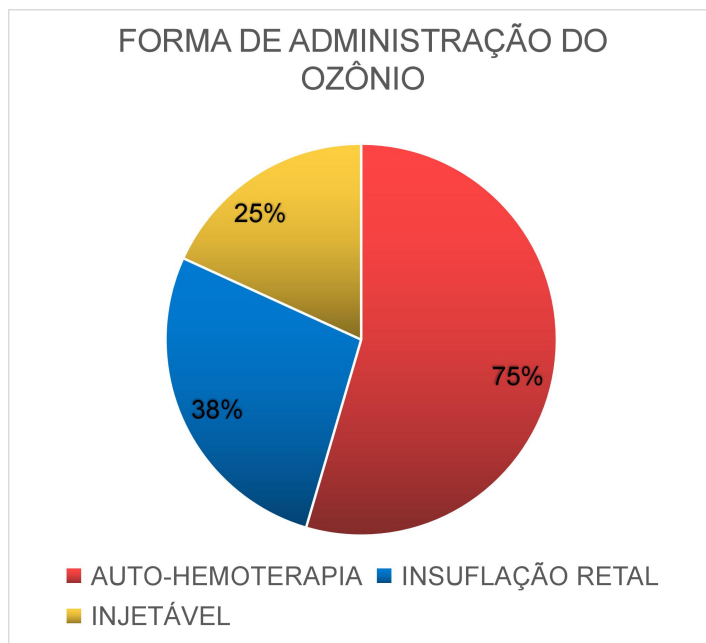


Figura 06 - Distribuição percentual das formas de aplicação do ozônio entre todos os artigos avaliados.

Fonte: autoria própria.

### ***c) Quanto à quantidade de pacientes por sexo***

Também foram contabilizadas as quantidades de pacientes que receberam a ozonioterapia nos artigos selecionados. A maioria dos artigos descreveu os métodos de estudo apresentando a quantidade de participantes por sexo. Pacientes do sexo feminino foram a maioria dos pacientes avaliados (66%), sendo os do sexo masculino foram a minoria (14%) e houveram trabalhos que não citaram explicitamente quantos pacientes de cada sexo participaram dos estudos (20%). Na figura 07 está mostrado o percentual de participantes por sexo dentre todos os pacientes acompanhados nos estudos avaliados.

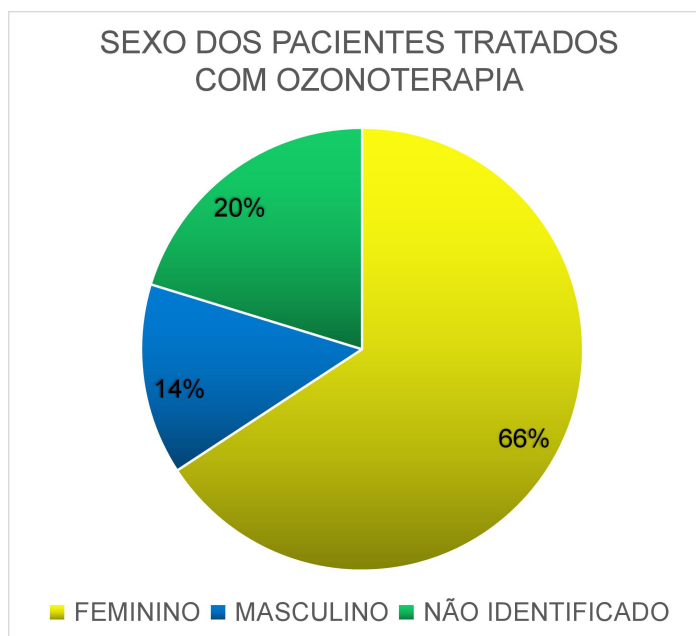


Figura 07 - Distribuição percentual dos pacientes avaliados por sexo nos artigos avaliados.

Fonte: autoria própria.

#### ***d) Quanto à forma de utilização da ozonioterapia***

Fez-se também levantamento dentre os artigos selecionados de como a ozonioterapia fora utilizada: se de forma isolada, se de forma combinada com outra terapia (farmacológica ou não) ou se de forma comparativa com outra terapia (farmacológica ou não). Na figura 08 está a distribuição percentual de como a ozonioterapia foi utilizada em cada artigo analisado. Assim, observou-se que 11 (69%) dos trabalhos descreveram o uso da ozonioterapia de forma isolada, que 3 (19%) utilizaram a ozonioterapia de forma combinada com outras terapias e que 2 (13%) utilizaram a ozonioterapia de forma comparativa (comparativamente com tratamento farmacológico).

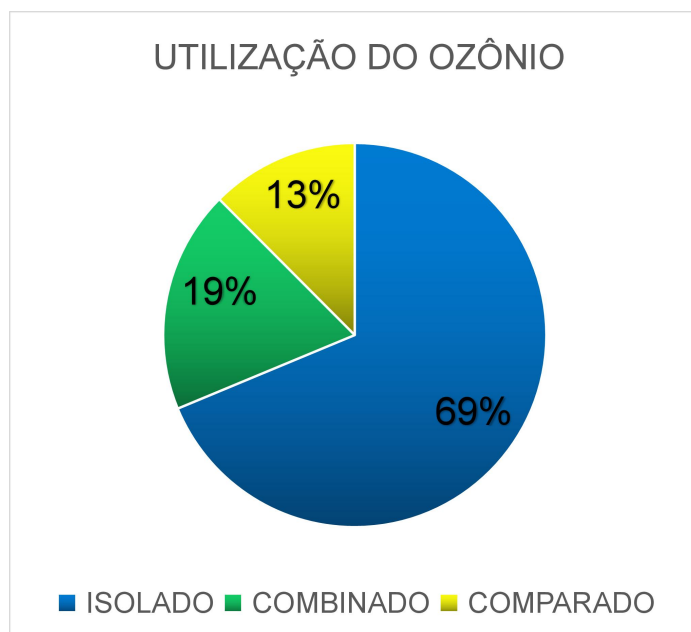


Figura 08 - Distribuição percentual das formas de utilização da ozonioterapia nos artigos avaliados.

Fonte: autoria própria.

### ***e) Quanto ao desfecho do tratamento com a ozonioterapia***

Verificou-se que em todos os artigos avaliados os sintomas de dor e de parâmetros adjacentes (como fadiga e qualidade do sono) tiveram desfecho de melhora da qualidade de vida dos pacientes tratados e de alívio nos sintomas da fibromialgia. Do total de pacientes tratados com ozonioterapia (n = 791), um total de 715 pacientes (90% do total) tiveram melhora dos sintomas enquanto que 76 (10% do total) não tiveram alteração no quadro clínico. Em todos os artigos avaliados não houveram relatos de piora no quadro clínico de qualquer paciente que foi tratado com ozonioterapia. Na figura 09 se mostra a proporção dos pacientes tratados com ozônio de acordo com o desfecho alcançado.



Figura 09 - Distribuição percentual do desfecho alcançado pelos pacientes tratados com ozonioterapia.

Fonte: autoria própria.

#### **f) Quanto ao fator de impacto do periódico**

Outro ponto verificado neste trabalho foi o fator de impacto dos periódicos avaliados. Ao se acessar o Portal de Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) se verificou o fator de impacto para cada um dos jornais científicos detentores dos artigos selecionados e avaliados neste trabalho de revisão. O resultado está mostrado na tabela 06 abaixo. Nela se vê que 7 (64%) dos periódicos têm fator de impacto calculado e publicado no portal da CAPES e que 4 (36%) não possuem um fator de impacto publicado. Dos que não possuem fator de impacto calculado, dois deles (*“Journal of Ozone Therapy”* e *“Ozone Therapy”*) não mais estão publicando novos artigos, um deles (*“Research Square”*) é um serviço de publicação online tipo pré-impressão (versão preliminar de um manuscrito que não foi submetido à revisão por pares em um periódico) e um deles (*“Revista Española de Ozonoterapia”*) não consta no portal de periódicos da CAPES se pesquisando pelo nome ou pelo código ISSN (*International Standard Serial Number* - Número Internacional Normalizado para Publicações Seriadas). Na figura 10 está mostrada as quantidades percentuais de periódicos que têm fator de impacto cadastrado e dos que não têm fator de impacto cadastrado.

Tabela 06 - Jornais científicos detentores dos artigos avaliados e os fatores de impacto respectivos

JORNAL CIENTÍFICO	FATOR DE IMPACTO
Acta Reumatologica Portuguesa. ISSN: 0303-464X	1,0
Alternative Therapies in Health and Medicine Journal. ISSN: 1078-6791	1,5
European Review for Medical and Pharmacological Sciences. ISSN: 1128-3602	3,3
Journal of Alternative and Complementary Medicine. ISSN: 1075-5535	2,6
Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation. ISSN: 1053-8127	1,6
Journal of Ozone Therapy	N/D
Journal of Surgery and Medicine. ISSN: 2602-2079	2,4
Ozone therapy	N/D
Pain Research & Management. ISSN: 1203-6765	2,9
Research Square	N/D
Revista Española de Ozonoterapia	N/D

Legenda: "N/D" = não disponível

Fonte: CAPES/MEC (adaptada pelos autores)

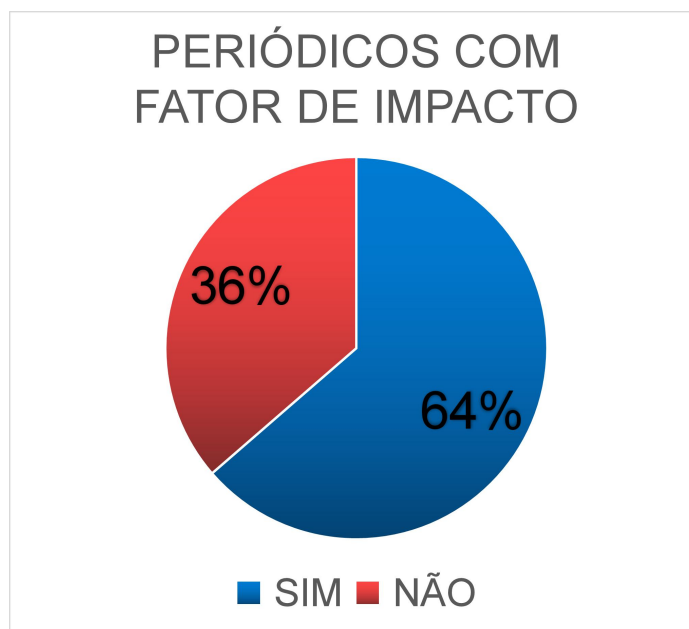


Figura 10 - Quantidades percentuais de periódicos com e sem fator de impacto publicado.

Fonte: autoria própria.

## 4. Discussão

Este trabalho de revisão bibliográfica buscou identificar evidências científicas do uso do ozônio como tratamento eficaz para a fibromialgia. Como resultado, selecionou-se 16 artigos pela avaliação do título, resumo e conteúdo do texto publicado à partir de uma lista de 486 artigos encontrados por busca em bases de dados. Em seguida fez-se uma categorização dos artigos de acordo com alguns critérios, os quais são discutidos à seguir.

### ***a) Quanto ao tipo de estudo aplicado***

Estudos de caso: A prevalência significativa de estudos de caso entre os artigos selecionados para esta revisão bibliográfica (n = 8 ou 50%) destaca a abordagem singular e detalhada adotada pelos pesquisadores no estudo da relação entre a ozonioterapia e o tratamento da fibromialgia.

O estudo de caso é uma estratégia de pesquisa qualitativa com foco em um único indivíduo, grupo ou situação, fornecendo uma visão detalhada de um fenômeno específico. Ele pode ser usado na ciência biomédica para explorar novas ideias, testar hipóteses e desenvolver teorias. Ele oferece vantagens como análise abrangente, flexibilidade e realismo. No entanto, também apresenta desvantagens como limitações na generalização, natureza subjetiva e alto investimento em tempo e recursos. Apesar dessas desvantagens, os estudos de caso continuam sendo uma ferramenta valiosa na pesquisa biomédica (Bahia et al., 2023).

Estudos de Coorte: O estudo de 16 artigos selecionados para revisão bibliográfica constatou que 19% (n = 03) utilizaram o desenho de estudo de coorte. É um tipo de estudo observacional que acompanha um grupo de pessoas ao longo do tempo para avaliar a relação entre uma exposição e um desfecho. É considerado um tipo de estudo robusto para avaliar a causalidade, pois permite controlar fatores de confusão que podem influenciar os resultados do estudo (Guimarães et al., 2006).

No caso da fibromialgia, a utilização de estudos de coorte é importante para avaliar a associação entre a ozonioterapia e a melhora dos sintomas da doença. Não há um tratamento específico para a fibromialgia, e os tratamentos existentes geralmente são ineficazes ou apresentam efeitos colaterais significativos.

Os resultados da revisão bibliográfica obtidos indicam que os estudos de coorte realizados até o momento mostram uma relação de causalidade entre a

ozonioterapia e a melhora dos sintomas da fibromialgia. No entanto, é importante ressaltar que, como houve um número relativamente pequeno de estudos de coorte, os estudos apresentam algumas limitações, como o tamanho da amostra pequeno e o uso de diferentes protocolos de tratamento.

**Ensaio clínico:** dos artigos avaliados nesta revisão bibliográfica, 19% (n = 03) utilizaram como desenho de estudo o tipo ensaio clínico. O ensaio clínico é um tipo de estudo experimental que busca avaliar a eficácia e a segurança de uma intervenção em um grupo de pessoas. É considerado o tipo de estudo mais rigoroso para avaliar a efetividade de um tratamento, pois permite controlar os fatores que podem influenciar os resultados do estudo. Diferente dos estudos observacionais em que o pesquisador não interfere na exposição, nesse estudo o pesquisador planeja e intervém ativamente nos fatores que influenciam a amostra, minimizando assim a influência de variáveis de confusão (Oliveira et al, 2010).

No caso da fibromialgia, a utilização de ensaios clínicos é importante para avaliar a eficácia da ozonioterapia como tratamento para essa condição. Não há um tratamento específico para a fibromialgia, e os tratamentos existentes geralmente são ineficazes ou apresentam efeitos colaterais significativos (Heymman et al., 2010).

Os resultados da revisão bibliográfica indicam que a ozonioterapia pode ser um tratamento eficaz para a fibromialgia. No entanto, ressalta-se que esses resultados são baseados em um número pequeno de ensaios clínicos, tendo-se as limitações como o tamanho da amostra pequeno, o uso de diferentes protocolos de tratamento e a falta de acompanhamento dos pacientes a longo prazo.

**Estudos de Caso-Controlle:** Ao analisar os estudos incluídos na revisão, foi possível observar que 6% (n = 01) deles utilizaram o desenho de estudo caso-controlle. Os estudos caso-controlle são um tipo de estudo observacional que compara dois grupos de pessoas, um grupo com a doença (casos) e outro grupo sem a doença (controles), para avaliar a relação entre uma exposição e um desfecho. São considerados um tipo de estudo mais eficiente do que os estudos de coorte para avaliar a causalidade, pois permitem controlar os fatores de confusão de forma mais eficaz. Como vantagens, têm-se a possibilidade de realizá-lo em tempo relativamente curto, custos baixos para executá-lo e geralmente requer um número menor de pacientes do que em estudos transversais, por exemplo (Avezum, 1998).

Os resultados dos estudos caso-controle realizados até o momento mostram uma associação entre a ozonioterapia e a melhora dos sintomas da fibromialgia. No entanto, esses estudos são limitados pelo tamanho da amostra pequeno e pelo uso de diferentes protocolos de tratamento.

Estudos Transversais: dos estudos incluídos nesta revisão, foi possível observar que 6% (n = 01) deles utilizaram o desenho de estudo transversal. Os estudos transversais são um tipo de estudo observacional que avalia a relação entre uma exposição e um desfecho em um único momento no tempo. São considerados o tipo de estudo menos rigoroso para avaliar a causalidade, pois não permitem controlar os fatores de confusão.

Entre as vantagens de se utilizar estudos transversais têm-se que a execução é simples, os custos são relativamente baixos, faz-se avaliações de fatores de risco e a avaliação da prevalência da doença. Das desvantagens, pode-se citar que se pode estabelecer a associação mas não estabelecer a relação de causalidade entre a intervenção e o desfecho, não avaliação da história natural ou prognóstico da doença e suscetível do viés de incidência/prevalência (Avezum, 1998).

Os resultados dos estudos transversais realizados até o momento mostram uma associação entre a ozonioterapia e a melhora dos sintomas da fibromialgia.

## ***b) Quanto à forma de administração do ozônio***

Auto-hemoterapia: A maioria dos artigos revisados neste trabalho (n = 12 ou 75%) utilizaram como forma de administração do ozônio a auto-hemoterapia. A auto-hemoterapia é um método comum para administração de oxigênio em medicina humana e veterinária. É considerado um efeito sistêmico, envolvendo imunomodulação e efeitos anti-inflamatórios e analgésicos. Aumenta a oferta e o consumo de oxigênio.

Isso é particularmente relevante na fibromialgia, onde os sintomas geralmente afetam várias áreas do corpo.

Pode ser realizada por duas técnicas distintas: a auto-hemoterapia maior e a auto-hemoterapia menor. O princípio da técnica auto-hemoterapia maior é ozonizar o sangue extracorpóreo do paciente e reintroduzi-lo na luz vascular. Uma certa quantidade de sangue é coletada de uma das veias periféricas, exposta ao oxigênio em uma concentração predefinida e, em seguida, transfundida de volta ao paciente.

Todos os equipamentos utilizados devem ser resistentes ao oxigênio, estáveis e atender a todos os requisitos para administração intravenosa. Atualmente, os geradores de oxigênio utilizam sistemas de vácuo para extrair o sangue através de extensas linhas até um receptor anticoagulante, formando um sistema fechado controlado pela máquina com mínima interação humana. A técnica da auto-hemoterapia menor é usada para imunomodulação inespecífica através da administração intramuscular de sangue do próprio paciente oxigenado por ozônio. Por mais de 50 anos, sangue ou soro foi injetado no corpo com o mesmo princípio (Peteoacă et al., 2020).

Dentre as vantagens percebidas do uso da auto-hemoterapia com ozônio estão a praticidade, tempo de aplicação relativamente curto (geralmente menor que 30 minutos), protocolo de utilização bem documentado, milhares de casos de uso relatados, bons resultados clínicos e praticamente ausência de efeitos adversos. Por outro lado, têm-se como desvantagens a utilização de equipamento ozonizador de não baixo custo resistente à oxigênio e necessidade de profissional de saúde qualificado (Basile et al., 2022).

**Insuflação retal:** A insuflação retal figurou com a segunda mais frequente (n = 6 ou 38%) forma de administração do ozônio nos artigos revisados neste trabalho.

A injeção de ozônio retal foi proposta pela primeira vez por Aubourg em 1936 para o tratamento de colite crônica e fezes. Seus efeitos biológicos têm sido extensivamente demonstrados experimentalmente ou clinicamente, e estudos pré-clínicos têm mostrado baixa toxicidade. A insuflação retal foi expandida para o tratamento de muitas doenças e, com base em estudos em animais e em um estudo proctológico, é cada vez mais utilizado como uma terapêutica sistêmica e uma alternativa à auto-hemoterapia maior. É também o método de escolha em pediatria. No entanto, as principais desvantagens da insuflação retal incluem a variação da dose devido à flatulência potencial, conteúdo luminal abundante e absorção errônea. A composição, viscosidade, pH e intensidade superficial dos retinóides têm um efeito significativo sobre a biodisponibilidade do ozônio. A alta concentração de  $O_3/O_2$  utilizada pode ser prejudicial durante o uso prolongado e devido às atitudes culturais em relação à administração retal tem encontrado resistência por parte de alguns pacientes (Martínez-Sánchez et al., 2012).

**Injetável:** A forma de administração injetável do ozônio foi a forma menos utilizada dentre os artigos revisados neste trabalho (n = 4 ou 25%).

Existem basicamente três variações da forma de administração injetável de ozônio: as injeções intramusculares, as injeções subcutâneas e as infiltrações articulares.

As injeções intramusculares de ozônio são aplicadas diretamente nos músculos. Esta forma de administração pode ser utilizada para tratar condições musculares, como dores crônicas ou inflamações localizadas.

As injeções subcutâneas de ozônio envolvem a aplicação do gás entre a pele e o tecido muscular. Essa técnica pode ser utilizada em áreas específicas para tratar condições dermatológicas ou para promover efeitos locais.

A ozonioterapia pode ser aplicada por meio de injeções diretamente em articulações, sendo conhecida como infiltrações articulares com ozônio. Isso é comum em casos de doenças articulares, como osteoartrite.

Como vantagens na aplicação de ozônio na forma injetável se têm a eficácia, minimamente invasiva, baixo custo, rápida recuperação, a velocidade de ação e a facilidade de aplicação. Como desvantagens, pode-se citar a possibilidade de efeitos adversos (reação alérgica, dor no local da aplicação, febre, etc.), limitação de dose e concentração e riscos de complicações como a formação de trombos (Serra et al., 2023).

### ***c) Quanto à quantidade de pacientes por sexo***

A presente revisão bibliográfica permitiu contabilizar um total de 824 pacientes tratados com ozonioterapia, sendo que 66% (n = 542) deles eram do sexo feminino, 14% (n = 115) eram do sexo masculino e 20% (n = 167) dos pacientes tratados não tiveram o sexo declarado.

Como é bem relatada na literatura científica, a prevalência da fibromialgia no mundo é de aproximadamente 2,5% da população, sendo que as mulheres são mais acometidas por essa patologia do que homens, numa proporção de 7 a 9 mulheres para cada homem (Chen et al, 2015). Desta forma, os trabalhos aqui avaliados corroboram com a previsão estatística da literatura existente.

### ***d) Quanto à forma de utilização da ozonioterapia***

Dentre os 16 artigos incluídos neste trabalho de revisão bibliográfica, verificou-se que em 69% (n = 11) deles citou o uso da ozonioterapia como única

forma terapêutica do estudo, em 19% (n = 3) deles a ozonioterapia foi administrada de forma combinada com outra intervenção terapêutica e em 13% (n = 2) dos trabalhos a ozonioterapia foi aplicada de maneira comparativa com outra intervenção terapêutica.

Tendo em vista que a maior parte dos trabalhos foram do tipo estudo de caso (n = 8 ou 50%), é esperado que destes trabalhos, sendo do tipo observacional, que a ozonioterapia fosse a intervenção em avaliação pelos pesquisadores, pois estudos de caso não aplicam comparações de intervenções terapêuticas (Bahia et al., 2023).

Quanto às formas combinadas de ozonioterapia com outra intervenção terapêutica, os três trabalhos que as contém relataram o uso da ozonioterapia combinado à um fármaco reconhecido na terapêutica da fibromialgia. Esta abordagem geralmente visa a sinergia de um tratamento farmacológico padrão com a ozonioterapia e, pelos resultados relatados, a combinação terapêutica surte bom desfecho (Shen et al., 2022).

Em menor quantidade houveram trabalhos avaliados nesta revisão em que a ozonioterapia foi utilizada comparativamente com outra intervenção terapêutica. No caso, houveram 2 artigos reportando estudo de comparação terapêutica entre a ozonioterapia e outra terapia padrão (numa delas um fármaco anestésico e na outra, o texto não revelou a terapia padrão utilizada). Os estudos comparativos têm várias vantagens, como a possibilidade de avaliar a eficácia e segurança de diferentes medicamentos em relação a um mesmo problema de saúde, além de permitir a identificação de diferenças entre populações e a análise de interações medicamentosas (Ferreira, 2002).

### ***e) Quanto ao desfecho do tratamento com a ozonioterapia***

O desfecho esperado, que era da melhora do quadro clínico dos pacientes tratados com a ozonioterapia, foi alcançado em 90% (n = 715) dos pacientes enquanto que em 10% (n = 76) dos pacientes tratados os mesmos não relataram melhora no quadro clínico. É um resultado que estimula a adoção da ozonioterapia, principalmente por suas vantagens de baixo custo, praticidade e eficácia segundo os relatos na literatura (Angelis et al., 2022).

### **f) Quanto ao fator de impacto do periódico**

A observação de que 64% dos artigos selecionados foram publicados em periódicos com Fator de Impacto (FI) calculado e publicado pela CAPES, enquanto 36% foram publicados em periódicos sem essa métrica, destaca a heterogeneidade na fonte de publicação dos estudos sobre ozonioterapia no tratamento da fibromialgia.

O FI tornou-se um método de avaliação de periódicos científicos na década de 1960, quando Eugene Garfield, diretor do *Institute of Scientific Information* (ISI) e criador da base de dados bibliográfica *Science Citation Index* (SCI), utilizou esse instrumento para determinar a frequência de citação de um artigo e classificar e avaliar os periódicos científicos incluídos. O FI é calculado dividindo-se o número total de citações de artigos nos últimos dois anos pelo número total de artigos publicados na revista no período especificado. O FI internacional é calculado comparando-se o número de artigos na base de dados ISI. Para ser incluído nessa base de dados, um periódico deve atender a alguns critérios, como data de publicação e conformidade com as normas internacionais dos editores. O ISI tem como objetivo fornecer uma cobertura abrangente dos periódicos mais importantes e influentes do mundo para atualizações de informações, com foco na qualidade e não na quantidade. A base de dados é seletiva, com a maioria dos trabalhos científicos importantes publicados em relativamente poucos periódicos (Marziale et al., 2002).

Um dos problemas percebidos na utilização do FI é que normalmente se utiliza o FI para inferir a qualidade de um periódico, estendendo-se aos demais artigos nele publicados e com isso, avaliar o pesquisador do trabalho. O FI não é uma medida adequada para a qualidade de um artigo, pois se pode determinar facilmente a taxa de citação individual do artigo e sua força, independentemente do FI do periódico. Como a relação entre as taxas de citação de artigos e o FI continua a se enfraquecer, é menos justificável transferir automaticamente a reputação de um jornal e seu capital simbólico para seus trabalhos publicados mais recentes. Isso deve envolver um retorno às avaliações diretas da qualidade dos artigos, especialmente por meio da leitura (Miglioli, 2017).

Outro aspecto relevante é que o FI é uma medida da influência de uma publicação sobre seu impacto, sendo os artigos de revisão mais citados do que os artigos de pesquisa primária. Revistas especializadas tendem a ter um FI maior em

comparação com outras. Essa medida é ineficaz para avaliar publicações científicas de diferentes áreas do conhecimento, pois impacta outros aspectos como obsolescência do conhecimento e densidade de citações. A obsolescência envolve uma relação direta entre o tempo e o uso da publicação, resultando em uma diminuição na frequência de citações ao longo do tempo (Manhique, 2017).

Críticos do FI expressaram opiniões fortes nas últimas duas décadas. As principais críticas incluem a confusão entre avaliar um periódico e um artigo, o FI representar valores elevados e ser fortemente influenciado por um pequeno número de artigos, sua excessiva dependência de recrutamento acadêmico e promoções, dificuldade em comparar dois campos ou subespecialidades, não cobrindo todos os tipos de artigos, a forte influência do tempo, manipulações, o tamanho de uma especialidade específica dentro de um FI, e o tempo de revisão no FI (Ali, 2021).

Mesmo diante dos problemas que muitos autores têm elencado quanto à aplicação do FI na medida de qualidade de um artigo e do respectivo periódico, o FI ainda destaca o trabalho dos periódicos por meio da divulgação de dados relacionados. Os periódicos ainda são a principal forma de comunicação científica, tornando sua valorização crucial para a ciência.

### ***g) Discussão quanto à fisiopatologia da fibromialgia***

A fibromialgia é descrita comumente como mais prevalente na população de sexo feminino (Oliveira Júnior et al., 2018). É atualmente considerada uma doença do sistema nervoso central, onde a principal manifestação sintomática é a dor crônica difusa e cujo diagnóstico é fundamentalmente clínico (Melo et al., 2020). Entre os principais sintomas que se observam nos pacientes de fibromialgia se tem (Sarzi-Puttini et al., 2020):

- a) Sintomas psiquiátricos (ansiedade, depressão, etc.);
- b) Disfunções cognitivas (dificuldade de concentração, déficit de memória, etc.);
- c) Distúrbios do sono (insônia, acordar com frequência, sono não reparador, etc.);
- d) Dores generalizadas (da cabeça aos pés, dor neuropática, etc.);
- e) Distúrbios do sistema autônomo (visão turva, fotofobia e xerofthalmia, sensação de instabilidade, xerostomia, variações nas respostas ao frio nas extremidades, hipotensão ortostática, etc.);

- f) Síndromes dolorosas regionais (enxaqueca ou dor de cabeça, dor de estômago ou dispepsia, dor abdominal ou síndrome do intestino irritável, dismenorrea, etc.);
- g) Fadiga física e mental.

A fisiopatologia da fibromialgia ainda é muito discutida no meio acadêmico. A concepção mais aceita atualmente é de que a doença tenha “*origem multifatorial, incluindo processamento cortical anormal, reduções nos mecanismos moduladores inibitórios da dor e alterações moleculares na via da dor*” (Gyorfi et al., 2022). De forma resumida, a liberação de opioides endógenos e a modulação serotoninérgica e noradrenérgica central desempenham papéis importantes na percepção da dor. Na dor crônica, essa conexão é interrompida, levando à redução da liberação de opioides, à alteração dos níveis de serotonina e à alteração da secreção noradrenérgica. As fibras A-delta e C fazem sinapse no corno dorsal, liberando glutamato e substância P para iniciar sinais ascendentes de dor. Os opióides ligam-se aos receptores mu-opioides e inibem a liberação de sinais de dor. Além disso, a redução do GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) na substância cinzenta periaquedutal leva ao aumento da transmissão serotoninérgica e noradrenérgica, reduzindo a percepção da dor. Sugere que a estimulação repetitiva das fibras C pode levar à apoptose de opioides inibitórios e interneurônios GABAérgicos, resultando em aumento da liberação de glutamato e diminuição dos níveis de opioides e serotonina, contribuindo para a sensibilização central e aumento da sensibilidade à dor (Gyorfi et al., 2022). A figura 11 mostra um diagrama relacionando quais alterações acontecem na fisiopatologia da fibromialgia.

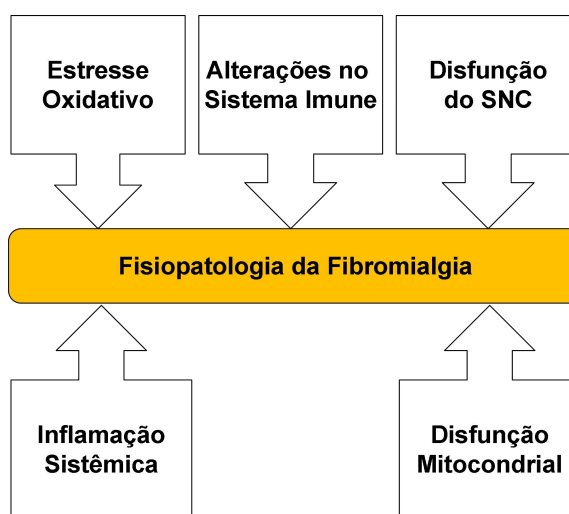


Figura 11 - Esboço das alterações fisiológicas na fibromialgia.

Fonte: autoria própria.

As figuras 12 e 13 esboçam, resumidamente, quais aspectos fisiológicos são afetados em cada alteração mostrada na figura 11.

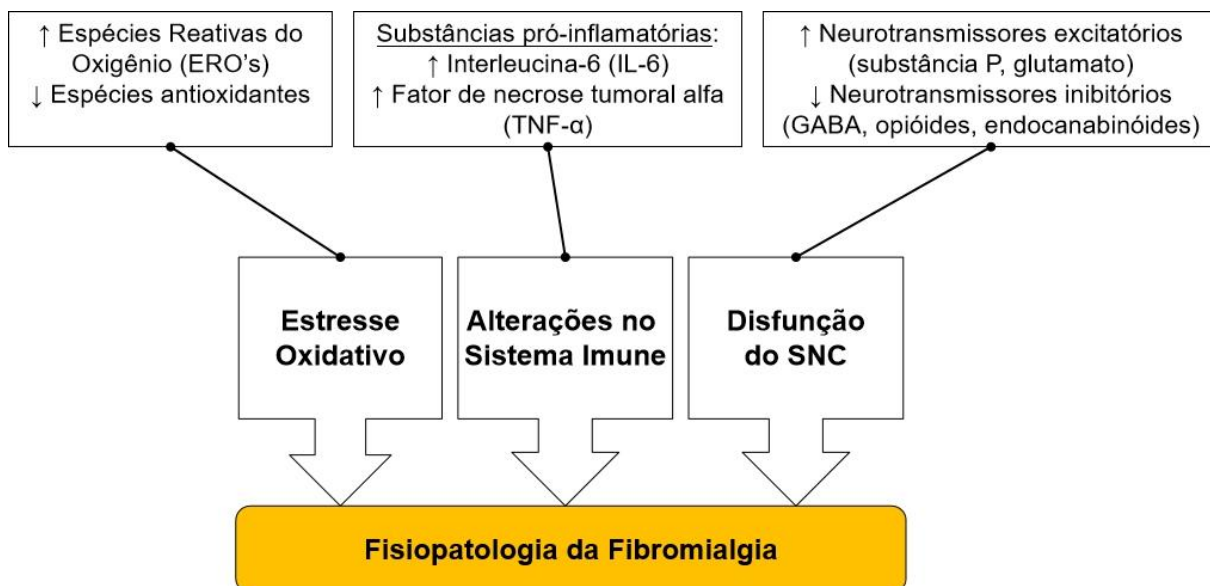


Figura 12 - Detalhes das alterações fisiopatológicas na fibromialgia. O diagrama esboça o estresse oxidativo, as alterações no sistema imune e a disfunção no SNC.

Fonte: autoria própria.

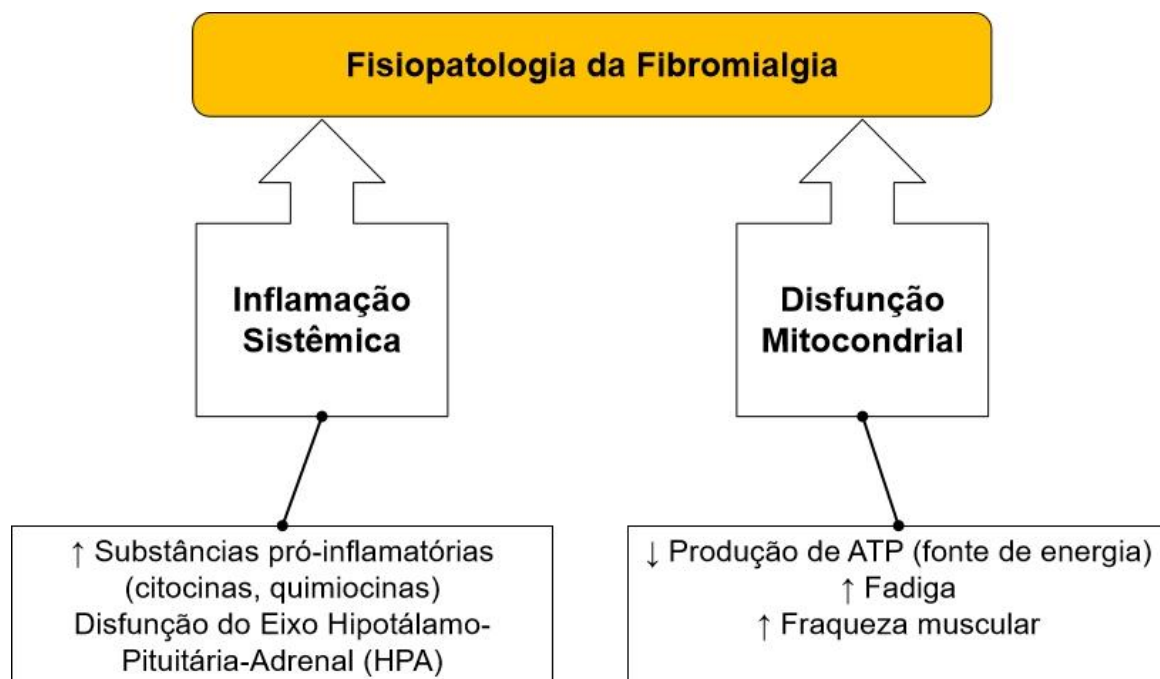


Figura 13 - Detalhes das alterações fisiopatológicas na fibromialgia. O diagrama esboça a inflamação sistêmica e a disfunção mitocondrial.

Fonte: autoria própria.

### **h) Discussão quanto à ação da ozonioterapia na fibromialgia**

No complexo mecanismo bioquímico que descreve a fisiopatologia da fibromialgia o papel da terapia por ozônio aparece por meio um conjunto de vias de ação: a terapia por mistura de  $O_2/O_3$  induz uma "micro-oxidação" controlada, transitória e inofensiva, modulando os sistemas de estresse oxidativo, sistema imune e função mitocondrial. O ozônio reage com fluidos intersticiais, produzindo peróxido de hidrogênio, aldeídos e produtos de oxidação lipídica. Essas substâncias ativam a via NRF2 - *Nuclear factor erythroid 2-Related Factor 2* - uma via de sinalização celular que regula a resposta antioxidante e anti-inflamatória do organismo, aumentando a quantidade de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, etc. Essa ativação da NRF2 leva à diminuição da atividade da via nuclear do fator *kappa-beta*, resultando em efeito antiinflamatório (Hidalgo-Tallón et al., 2022). Na figura 14 estão esboçadas as vias pelas quais a ozonioterapia age no contexto da fisiopatologia da fibromialgia.

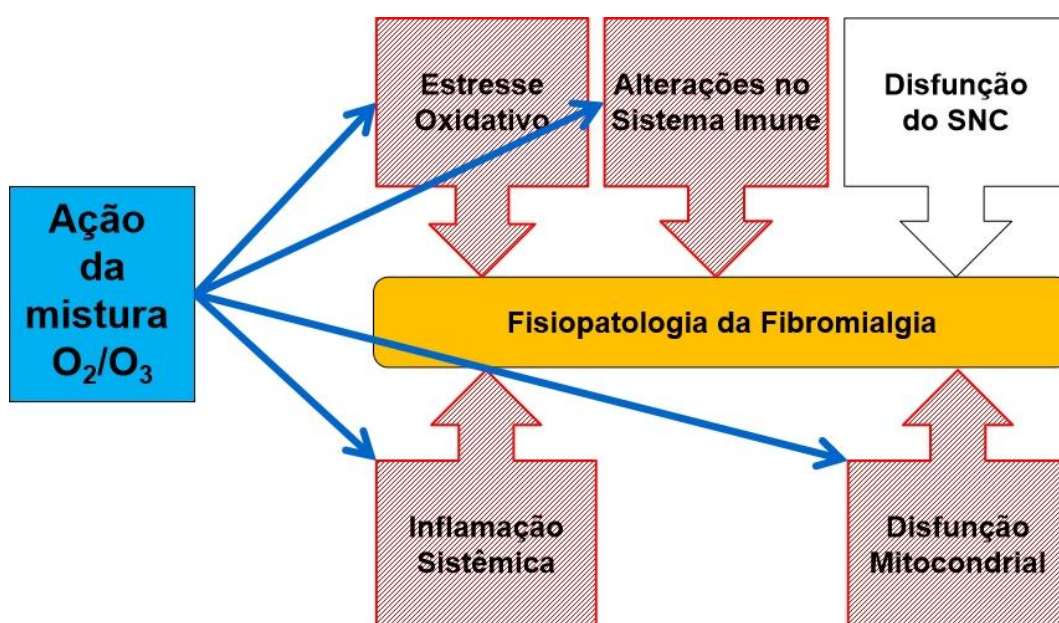


Figura 14 - Vias de ação da ozonioterapia na fisiopatologia da fibromialgia.

Fonte: autoria própria.

Na figura 15 está sendo mostrado detalhes de como a ozonioterapia age na estabilização e redução das disfunções fisiológicas que acontecem na fibromialgia.

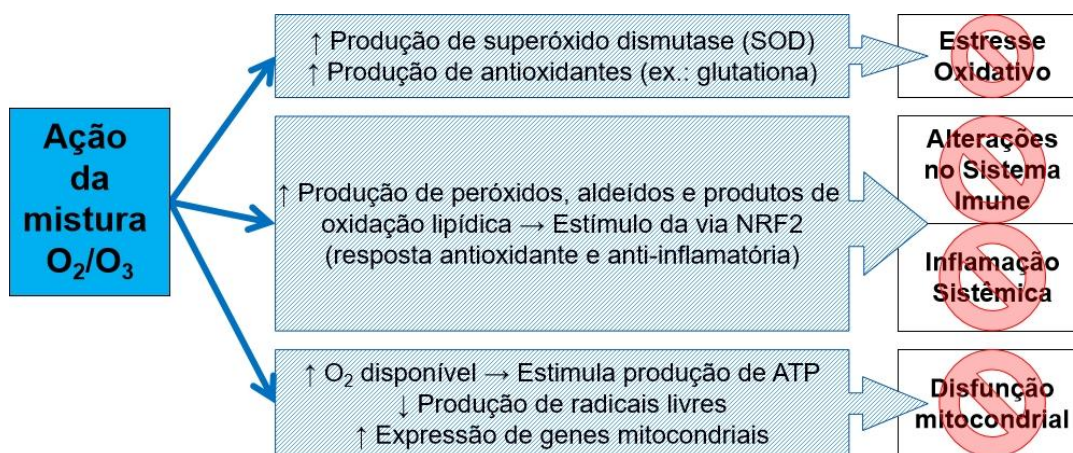


Figura 15 - Alguns detalhes de como a ozonioterapia age na fisiopatologia da fibromialgia.

Fonte: autoria própria.

O ozônio ( $O_3$ ) é uma molécula constituída por três átomos de oxigênio (ao invés de dois, como ocorre na molécula de oxigênio). Possui uma meia-vida de 40 minutos e portanto deve ser produzido “*in situ*” para sua utilização.

O ozônio medicinal (como é chamada a mistura de oxigênio puro e ozônio e aplicada na ozonioterapia) pode ser aplicado de forma tópica, por infiltrações e de forma sistêmica. As aplicações tópicas utilizam o poder germicida do ozônio e seus efeitos positivos nos processos de cura, muitas vezes aplicados diretamente ou usando água ou óleos ozonizados. O ozônio infiltrativo, em concentrações entre 4 e 30  $\mu\text{g/ml}$ , é útil no tratamento de doenças musculoesqueléticas, como artrite, tendinite e neuralgia. A terapia sistêmica com ozônio envolve a administração de uma mistura de gases por via intravenosa indireta (auto-hemoterapia) ou por insuflação retal. Dispositivos médicos certificados devem ser usados para esses procedimentos, e silicone ou plástico resistente ao ozônio devem ser usados para sondas retais (Hidalgo-Tallón et al., 2022).

No presente trabalho de revisão da literatura se observou que para a fibromialgia (sendo esta uma doença caracterizada fundamentalmente pela presença da dor crônica) o tratamento com ozonioterapia foi em grande parte ministrado via sistêmica (por auto-hemoterapia), seguida da forma de insuflação retal. Muito provavelmente a escolha pela auto-hemoterapia tenha se baseado na praticidade e tempo curto da sessão terapêutica (em geral varia entre 25 a 50 minutos, contando a coleta do sangue, a ozonização do sangue - são utilizadas concentrações de ozônio entre 10 e 50  $\mu\text{g/ml}$  - e a reinfusão do sangue já ozonizado). Os resultados publicados nos artigos avaliados trazem uma grande

evidência de que a aplicação da ozonioterapia como tratamento (principal ou adjunto) da fibromialgia é confiável e eficaz na mitigação dos sintomas e recuperação da qualidade de vida do paciente.

## 5. Conclusão

O objetivo do presente trabalho de revisão da literatura foi o de buscar evidências científicas em artigos publicados a fim de confirmar a eficácia do uso da terapia de ozônio no tratamento da fibromialgia. Os dados obtidos nos artigos avaliados permitiram evidenciar que a terapia de uso do ozônio nas formas de administração por auto-hemoterapia, injetável e por insuflação retal comprovaram diminuir eficazmente os sintomas da doença e permitiram aos pacientes o resgate de uma qualidade de vida tão almejada por eles que sofriam com essa síndrome.

## 6. Referências

ABELES, A. M. et al. Narrative Review: The Pathophysiology of Fibromyalgia. **Annals of Internal Medicine**, v. 146, n. 10, p. 726, 15 maio 2007.

AHI, E. D.; AFSAR, S. I. The Effectiveness of Major Ozone Autohemotherapy in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome: Major Ozone Autohemotherapy in the Treatment of Fibromyalgia. **Journal of Surgery and Medicine**, v. 6, n. 8, p. 746–750, 31 ago. 2022.

ALI, M. J. Impact factor under attack! Are the criticisms justified? **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 69, n. 4, p. 790, abr. 2021.

ANGELIS, L. G. D. D.; JÚNIOR, H. S. de F. Ozonioterapia no manejo da dor: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 8, 2022.

AVEZUM, Á. Cardiologia baseada em evidências - IV. Principais estratégias de pesquisa e níveis de recomendações em cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 71, p. 649–652, nov. 1998.

BAHIA, P. Q. et al. A técnica do estudo de caso como estratégia metodológica aplicado na pesquisa científica. **Revista Contemporânea**, v. 3, n. 6, p. 5955–5984, 20 jun. 2023.

BALESTRERO, R.; FRANZINI, M.; VALDENASSI, L. Use of Oxygen-Ozone Therapy in the Treatment of Fibromyalgia. **Ozone Therapy**, v. 2, n. 1, 30 maio 2017.

BASILE, R. C.; BACCARIN, R. Y. A. Ozonioterapia em animais domésticos: Conceitos básicos e diretrizes. **Ars Veterinaria**, v. 38, n. 4, p. 199–207, 2022.

BOCCI, V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. **Mediators of Inflammation**, v. 13, n. 1, p. 3–11, 2004.

CHEN, J. L.; MCKENZIE-BROWN, A. M. The Epidemiology and Prevalence of Fibromyalgia (FMS). In: LAWSON, M., Erin; WALLACE, M., Mark S. (Org.). . **Fibromyalgia: Clinical Guidelines and Treatments**. Cham: Springer International Publishing, 2015. p. 1–21.

CHEN, X. et al. Therapeutic effect of duloxetine combined with ozone trigger point injection on fibromyalgia - A retrospective observational study. **Research Square**, 2021.

COHEN-BITON, L.; BUSKILA, D.; NISSANHOLTZ-GANNOT, R. Review of Fibromyalgia (FM) Syndrome Treatments. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 19, p. 12106, jan. 2022.

DAYANI, M. A.; DEHKORDI, A. H.; MIRAGHAJANI, M. Ozone therapy in chronic diseases; a narrative review of the literature. **Journal of Renal Injury Prevention**, v. 8, n. 3, p. 195–198, 8 jul. 2019.

DE SIRE, A. et al. Oxygen–Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. **Biomolecules**, v. 11, n. 3, p. 356, 26 fev. 2021.

EGAMOV, D. B.; KHODJIEVA, D. T. Fibromyalgia Syndrome Clinical Picture, Diagnosis, Treatment. **Central Asian Journal of Medical and Natural Science**, v. 3, n. 3, p. 805–810, 30 jun. 2022.

FAHMY, Z. Controlled Study of the Efficacy Ozone Therapy in Fibromyalgia, a Randomised Controlled Trial [Abstract]. **Journal of Ozone Therapy**, v. 3, n. 4, p. 20, 19 dez. 2019.

FERNÁNDEZ-CUADROS, M. E. et al. Symptomatic (Pain and Inflammation) and Disease-Modifying Effect (Minimal Joint Space) of Intra-articular Ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) in Osteoarthritis of the Knee: a Clinical Case. **SN Comprehensive Clinical Medicine**, v. 1, n. 10, p. 817–821, out. 2019.

FERREIRA, E. I. Farmacologia. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, p. 372–373, set. 2002.

FIORAVANTI, B. Observational Study of a Case of Fibromyalgia Treated with Ozone Therapy: Local and Systemic Effects Documented with Metatron Hunter. **Ozone Therapy**, v. 1, n. 2, p. 36–39, 20 set. 2016.

GAZIOĞLU TÜRKYILMAZ, G.; RUMELI, Ş.; BAKIR, M. Effects of Major Ozone Autohemotherapy on Physical Functionality and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Cross-Sectional Study. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 27, n. 5, p. 8–12, set. 2021.

GUIMARÃES, H. P. et al. Estudos de coorte em hipertensão arterial sistêmica: o que observar para adequada validação. **Rev. Bras. Hipertens.**, v. 13, n. 3, p. 223–226, 2006.

GYORFI, M.; RUPP, A.; ABD-ELSAYED, A. Fibromyalgia Pathophysiology. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3070, 29 nov. 2022.

HEYMANN, R. E. et al. Consenso brasileiro do tratamento da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 56–66, fev. 2010.

HIDALGO-TALLÓN, F. J. et al. Updated Review on Ozone Therapy in Pain Medicine. **Frontiers in Physiology**, v. 13, p. 840623, 23 fev. 2022.

HIDALGO-TALLÓN, J. 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 (New York, N.Y.)**, v. 19, n. 3, p. 238–242, mar. 2013.

KÖSEHASANOĞULLARI, M. Is Fibromyalgia Syndrome a Neuropathic Pain Syndrome? **Archives of Rheumatology**, v. 34, n. 2, p. 196–203, 14 maio 2019.

LOCONTE, S. Primary Fibromyalgia Syndrome: A New Holistic Approach [Abstract]. **Journal of Ozone Therapy (JO3T)**, v. 3, n. 4, p. 1–2, 2019.

LONGAS VÉLEZ, B. P. Ozone Therapy, a Supplement for Patients with Fibromyalgia. **Revista Española de Ozonoterapia**, v. 4, n. 1, p. 39–49, 2014.

MANHIQUE, I. L. E. Indicadores de avaliação de atividades científicas: fator de impacto e suas contradições. **Revista Ibero-Americana de Ciência da Informação**, v. 10, n. 1, p. 233–247, 19 abr. 2017.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G.; RE, L. Rectal administration and its Application in Ozonotherapy. **International Journal of Ozone Therapy**, v. 11, p. 41–49, 2012.

MARZIALE, M. H. P.; MENDES, I. A. C. O fator de impacto das publicações científicas. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 10, p. 466–467, jul. 2002.

MELO, G.; MADRUGA, M.; TORRO, N. Análise Das Comorbidades Associadas À Fibromialgia: Uma Revisão Bibliométrica. **Psicologia, saúde & doenças**, v. 21, n. 2, p. 395–403, 2020.

MIGLIOLI, S. Influência e limites do fator de impacto como métrica de avaliação na ciência. **PontodeAcesso**, v. 11, n. 3, p. 17–33, 2017.

MORENO-FERNÁNDEZ, A. et al. Autohemotherapy with Ozone as a Possible Effective Treatment for Fibromyalgia. **Acta Reumatologica Portuguesa**, v. 44, n. 3, p. 244–249, 2019.

OLIVEIRA JÚNIOR, J. O. DE; ALMEIDA, M. B. DE. O tratamento atual da fibromialgia. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 1, p. 255–262, set. 2018.

OLIVEIRA, M. A. P. D.; PARENTE, R. C. M. Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados. **Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery**, v. 3, n. 4, p. 176–180, 2010.

PAGE, M. J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 2, 2022.

PĂTRU, S. et al. Influence of multidisciplinary therapeutic approach on fibromyalgia patients. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 21, n. 5, p. 1–6, 1 maio 2021.

PETEOACĂ, A. et al. The use of ozone therapy in veterinary medicine: a systematic review. **AgroLife Scientific Journal**, v. 9, n. 2, p. 226–239, 2020.

RUIZ, M. A.; GRECO, O. T.; BRAILE, D. M. Fator de impacto: importância e influência no meio editorial, acadêmico e científico. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, p. 273–278, set. 2009.

SADR, S. et al. The frequency of psychiatric disorder co-morbidities in patients with fibromyalgia: A cross-sectional study in Iran. **Nursing Open**, p. nop2.1731, 22 mar. 2023.

SANTOS, C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, p. 508–511, jun. 2007.

SARZI-PUTTINI, P. et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 11, p. 645–660, nov. 2020.

SERRA, M. E. G. et al. The role of ozone treatment as integrative medicine. An evidence and gap map. **Frontiers in Public Health**, v. 10, 2023.

SETO, A. et al. The role of personality in patients with fibromyalgia. **Clinical Rheumatology**, v. 38, n. 1, p. 149–157, jan. 2019.

SHEN, W. et al. Combining Ozonated Autohemotherapy with Pharmacological Therapy for Comorbid Insomnia and Myofascial Pain Syndrome: A Prospective Randomized Controlled Study. **Pain Research & Management**, v. 2022, p. 3562191, 2022.

SOUZA, J. B. D.; PERISSINOTTI, D. M. N. The prevalence of fibromyalgia in Brazil – a population-based study with secondary data of the study on chronic pain prevalence in Brazil. **Brazilian Journal Of Pain**, v. 1, n. 4, 2018.

SUCUOĞLU, H.; SOYDAŞ, N. Efficacy of Ozone Therapy as an Add-on Treatment in Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. **Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation**, v. 36, n. 2, p. 357–366, 2023.

TIRELLI, U. et al. Fatigue in Post-Acute Sequelae of SARS-CoV2 (PASC) Treated with Oxygen-Ozone Autohemotherapy - Preliminary Results on 100 Patients. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 18, p. 5871–5875, set. 2021.

TIRELLI, U. et al. Fibromyalgia Treated with Oxygen-Ozone Auto-Haemotherapy (O2-O3-AHT): A Case Study on 200 Patients with a Modified 10-PI-NRS Evaluation. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 26, n. 21, p. 7974–7979, 1 nov. 2022.

TIRELLI, U. et al. Ozone Therapy in 65 Patients with Fibromyalgia: An Effective Therapy. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 23, n. 4, p. 1786–1788, 1 fev. 2019.

TIRELLI, U.; CIRRITO, C.; PAVANELLO, M. Ozone therapy in 40 patients with fibromyalgia: an effective therapy. **Ozone Therapy**, v. 3, n. 3, 18 dez. 2018.



### Ata de Defesa

No dia 06 de dezembro de 2023, às 10:00h no auditório III, bloco C, deu-se início ao Exame de Defesa dos alunos Raphael Rondon Rudol e Tatiane Laura Gomes Beatriz, alunos regularmente matriculados no curso de Biomedicina do UNIVAG Centro Universitário que apresentaram seu Trabalho de Conclusão de Curso intitulado EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA EFICÁCIA DA OZÔNIOterapia EM PACIENTES COM FIBROMIALGIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. Os alunos tiveram como Orientador professora Dra. Thais Caroline Dallabona Dombroski e foram Membros da Banca :

**Membro 1 – Dra. Raisa Barros Magalhães de Lima**

**Membro 2 – Ma. Leticia Borges da Silva Heinen**

Os alunos foram arguidos pela Banca, durante o tempo considerado necessário, tendo obtido pelo trabalho a nota 9,0 (nove). A nota final de cada aluno é definida individualmente pelo professor da disciplina considerando sua participação em todo processo de desenvolvimento do trabalho, seja o comparecimento às orientações, seja a produção do trabalho, até a apresentação final. A sessão foi encerrada às 10:40h, e, nada mais havendo, eu, orientadora, lavrei a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Dra. Thais Caroline Dallabona Dombroski

Dra. Raisa Barros Magalhães de Lima

Ma. Leticia Borges da Silva Heinen