



**CURSO DE BIOMEDICINA**

**BRUNA PRUCHE CAVALHEIRO**

**OZONIOTERAPIA APLICADA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS  
AUTOIMUNES**

**Sinop/MT**

**2025**

**CURSO DE BIOMEDICINA**

**BRUNA PRUCHE CAVALHEIRO**

**OZONIOTERAPIA APLICADA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS  
AUTOIMUNES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Biomedicina, do Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE, como requisito para obtenção do título de Bacharel.

**Orientador(a):** Prof. Daniele De Quadros Ferreira

**Sinop/MT**

**2025**

**BRUNA PRUCHE CAVALHEIRO**

**OZONIOTERAPIA APLICADA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS  
AUTOIMUNES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina – do Centro Universitário Fasipe - UNIFASIPE como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/2025.

---

**Prof<sup>ª</sup> Dr. Daniele De Quadros Ferreira**  
Professor Orientador  
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

---

**Professor(a) Avaliador(a)**  
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

---

**Professor(a) Avaliador(a)**  
Departamento de Biomedicina – UNIFASIPE

---

**Prof<sup>ª</sup> Silmara Bonani**  
Coordenadora do Curso de Biomedicina  
UNIFASIPE – Centro Universitário de Sinop

**Sinop/MT**

**2025**

CAVALHEIRO, Bruna Pruche. **Ozonioterapia aplicada no tratamento de doenças autoimunes**. 2025. 51 folhas. Trabalho de conclusão de curso – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE.

## RESUMO

As doenças autoimunes (DAs) são patologias crônicas e incuráveis, caracterizadas por uma resposta imune inadequada contra células saudáveis do próprio organismo. Estima-se que afetem cerca de 3% da população mundial, com maior prevalência entre mulheres de países desenvolvidos. Entre os fatores associados à sua etiologia, destacam-se componentes genéticos, alterações hormonais, dieta, estresse, infecções, disbiose intestinal e exposição a xenobióticos. As DAs mais comuns incluem fibromialgia, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e esclerose múltipla. A ozonioterapia tem sido investigada como tratamento complementar para as DAs, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antioxidantes. Reconhecida como Prática Integrativa e Complementar (PIC) pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a ozonioterapia tem se mostrado eficaz no alívio de sintomas crônicos, na cicatrização de feridas e na melhoria da qualidade de vida. O ozônio (O<sub>3</sub>) é um gás oxidativo que, ao ser administrado, gera espécies reativas de oxigênio (ROS) e produtos de oxidação lipídica (LOPs), os quais ativam o fator Nrf2. Esse processo estimula enzimas antioxidantes e promove efeitos imunorreguladores e vasodilatadores, caracterizando o fenômeno conhecido como hormese oxidativa. A aplicação do ozônio pode ser local ou sistêmica, devendo seguir protocolos específicos para evitar efeitos tóxicos. A ozonioterapia é considerada segura quando realizada por profissionais capacitados, como biomédicos devidamente registrados, com formação específica e utilização de equipamentos autorizados. Entretanto, há contraindicações importantes, como em casos de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), distúrbios graves de coagulação, doenças cardíacas agudas e gravidez no primeiro trimestre. Esta revisão bibliográfica, de caráter qualitativo, fundamentada em publicações compreendidas entre os anos de 2006 e 2024, reforça o potencial da ozonioterapia como ferramenta complementar no manejo das doenças autoimunes. Destaca-se sua capacidade de modular processos biológicos, contribuindo para a homeostase e a recuperação funcional dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVES:** Terapia; Imunológico; Ozônio.

CAVALHEIRO, Bruna Pruche. **Ozone therapy applied in the treatment of autoimmune diseases.** 2025. 51 f. Undergraduate thesis – Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE.

### **ABSTRACT**

Autoimmune diseases (ADs) are chronic and incurable conditions characterized by an inappropriate immune response against the body's own healthy cells. They affect approximately 3% of the global population, with a higher prevalence among women in developed countries. Factors associated with their etiology include genetics, hormones, diet, stress, infections, gut dysbiosis, and exposure to xenobiotics. The most common ADs include fibromyalgia, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis. Ozone therapy has been investigated as a complementary treatment for ADs due to its anti-inflammatory, immunomodulatory, and antioxidant properties. Recognized as an Integrative and Complementary Practice by Brazil's Unified Health System (SUS), it is effective in relieving chronic symptoms, promoting wound healing, and improving patients' quality of life. Ozone (O<sub>3</sub>) is an oxidative gas that, when administered, generates reactive oxygen species (ROS) and lipid oxidation products (LOPs), which activate the Nrf2 factor, stimulating antioxidant enzymes and promoting immunoregulatory and vasodilatory effects, characterizing oxidative hormesis. Treatment can be local or systemic, but must follow specific protocols to avoid toxicity. Ozone therapy is safe when performed by trained professionals, such as biomedical scientists, who must have appropriate education, professional registration, and use equipment authorized by regulatory agencies. There are important contraindications, such as glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency, severe coagulation disorders, acute heart disease, and pregnancy in the first trimester. This qualitative bibliographic review, based on publications from 2006 to 2024, reinforces the potential of ozone therapy as a complementary tool in the management of autoimmune diseases, highlighting its ability to modulate biological processes and contribute to homeostasis and functional recovery in affected patients.

**KEYWORDS:** Therapy; Immunological; Ozone.

## LISTA DE FIGIRAS

<b>Figura 1:</b> Eritema malar e edema sutil no paciente acometido com LES .....	15
<b>Figura 2:</b> Deformação em “pescoço de cisne” de um paciente acometido com AR .....	17
<b>Figura 3:</b> Acometimento centrofacial na psoríase .....	20
<b>Figura 4:</b> Psoríase na região flexora dos membros.....	21
<b>Figura 5:</b> Aplicação via auto-hemoterapia maior .....	30
<b>Figura 6:</b> Aplicação via auto-hemoterapia menor .....	31
<b>Figura 7:</b> Aplicação via solução salina ozonizada.....	32
<b>Figura 8:</b> Aplicação tópica por bolsa plástica .....	33
<b>Figura 9:</b> Administração local de ozônio na região do joelho .....	34

## LISTA DE SIGLAS

**DAs-** Doenças autoimunes

**FM-** Fibromialgia

**LES-** Lúpus eritematoso sistêmico

**AR-** Artrite reumatoide

**EM-** Esclerose múltipla

**SUS-** Sistema Único de Saúde

**OMS-** Organização Mundial da Saúde

**SCIELO-** *Scientific Electronic Library Online*

**PUBMED-** *Nacional Library Of Medicine*

**DCV-** Doenças cardiovasculares

**FR-** Fator reumatoide

**DC-** Doença de Crohn

**SS-** Síndrome de Sjögren

**ROS-** Espécies Reativas de Oxigênio

**LOPs-** Produtos de Oxidação Lipídica

**AEPROMO-** Associação Espanhola de Profissionais Médicos em Ozonioterapia

**O3-** Ozônio

**ANVISA-** Agência Nacional de Vigilância Sanitária

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>1.1 Problematização</b> .....	9
<b>1.2 Justificativa</b> .....	10
<b>1.3 Objetivos</b> .....	11
1.3.1 Geral.....	11
1.3.2 Específicos.....	11
<b>1.4 Procedimentos metodológicos</b> .....	11
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	12
<b>2.1 Sistema imunológico</b> .....	12
<b>2.2 Doenças autoimune</b> .....	13
2.2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico.....	14
2.2.2 Artrite Reumatoide.....	16
2.2.3 Fibromialgia.....	17
2.2.4 Doença de Crohn.....	18
2.2.5 Psoríase.....	19
2.2.6 Síndrome de Sjögren.....	21
2.2.7 Prevenção.....	22
<b>2.3 Diagnóstico laboratorial</b> .....	23
<b>2.4 Ozonioterapia</b> .....	25
2.4.1 Mecanismo de ação.....	27
2.4.2 Vias de aplicação.....	29
2.4.3 Contraindicações e intercorrências.....	35
2.4.4 Responsabilidade do biomédico.....	36
<b>3. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	38
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	39

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes (DAs) constituem um grupo diversificado de enfermidades crônicas e de etiologia ainda não completamente esclarecida, que afetam cerca de 3% da população mundial, com maior incidência em mulheres. Nessas patologias, o próprio sistema imunológico ataca estruturas saudáveis do organismo. Esse processo pode estar relacionado a múltiplos fatores que influenciam vias moleculares e celulares fundamentais, como o estado imunológico, hormonal, predisposição genética, presença de patógenos, fatores ambientais, estresse, dieta e exposição a xenobióticos (COSTA; SILVA-JÚNIOR; PINHEIRO, 2019).

Nos últimos anos, registrou-se um aumento nas DAs, com destaque para a Fibromialgia (FM) com a estimativa mundial de 0,7 a 5% e no Brasil 2,5% (ARÊDES *et al.*, 2024). O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) em escala global pode variar de 1:2.000 a 1:5.000 dependendo de fatores como etnia, região geográfica e características da população analisada (NERI *et al.*, 2024). A Artrite Reumatoide (AR) afeta 1% das pessoas no mundo, com maior prevalência entre as mulheres de 40 aos 60 anos (CONTI *et al.*, 2024). Globalmente, cerca de 2,8 milhões de pessoas são diagnosticadas com Esclerose Múltipla (EM) (BRAIDE; REZENDE; DO CARMO, 2023).

Desde 1986, evidências científicas têm apontado a eficácia da ozonioterapia no tratamento de diversas condições clínicas (SCHWARTZ *et al.*, 2011). A ozonioterapia é uma área que tem sido utilizada em vários setores médicos e terapêuticos em muitos países. Devido a combinação de ozônio e oxigênio, a ozonioterapia ganhou reconhecimento por causa de suas propriedades oxidativas, anti-inflamatórias e demonstra bons resultados em amenizar infecções, estimular o processo de cicatrização de feridas e aliviar dores crônicas, além de poder auxiliar nos tratamentos convencionais (COSTA *et al.*, 2023).

A ozonioterapia foi adotada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) como Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) por ser um procedimento complementar e

integrativo promissor para o tratamento de diversas doenças, essencial quando utilizado nas doses e concentrações corretas (AMORIM *et al.*, 2023).

Para a aplicação da ozonioterapia, independentemente da especialização na área da saúde, deve garantir padrões e eficácia nos tratamentos assegurados para que paciente e profissional possam ter mais confiança em sua utilização (PÁEZ *et al.*, 2021). Portanto, o propósito da pesquisa é destacar os principais benefícios da terapia com ozônio para o tratamento de doenças autoimunes.

### **1.1 Problematização**

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 8% da população mundial seja portadora de DAs e presume-se que aproximadamente 30% possam sofrer de uma doença autoimune. Porém, as manifestações clínicas podem ser semelhantes aos de outras condições, resultando em mudanças significativas no comportamento e na saúde mental (MILHOMEM; ALMEIDA, 2023) Em 2019, na UTI adulto do Hospital Universitário Júlio Müller, em Cuiabá, Mato Grosso, deram entrada nesse hospital 10,2% mulheres e 10,8% homens que apresentaram alguma DA como um problema crônico de saúde (VIEGAS DA CRUZ *et al.*, 2019).

O Ministério da Saúde gasta com as DAs uma parte do orçamento do sistema de saúde, refletindo as dificuldades e como essas condições afetam a vida dos pacientes. Essas despesas incluem gastos significativos com internações, procedimentos cirúrgicos e exames laboratoriais necessários para diagnóstico e tratamentos, medicamentos específicos, como imunossupressores e terapias biológicas, também estão incluídos nessa lista. Investir em reabilitação, fisioterapia e cuidados contínuos também é essencial afim de promover a saúde e bem-estar do paciente (RIGOLON; SILVA; ROSIM, 2019; SENA; SANTOS; NETO, 2021).

A oxigenação é essencial para a reparação celular, pode ser melhorada pelo ozônio, especialmente em condições como esclerose e artrite, que muitas vezes incluem inflamação crônica e lesões teciduais (SIRE *et al.*, 2022). A ozonioterapia pode promover significativamente efeitos biológicos, como a regulação positiva das enzimas antioxidantes, a melhoria da circulação sanguínea e a moderação da ativação do sistema imunológico, atuando como um regulador biológico e auxiliando na recuperação de funções que ficam comprometidas devido a alguma patologia crônica (BOCCI *et al.*, 2009). Dentro desse contexto, a problemática questiona: quais as vantagens da ozonioterapia para o tratamento de doenças autoimunes?

## 1.2 Justificativa

A fibromialgia, entre as doenças autoimunes, é uma das principais causadoras de dor crônica no Brasil, conforme com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SILVA; FIGUEIREDO; PORFÍRIO, 2024). As dores crônicas são frequentes em doenças autoimunes e autoinflamatórias sistêmicas, eventualmente podem prejudicar significativamente a qualidade de vida e rotina do acometido. Como resultado, é um dos principais elementos que contribuem para a inaptidão para o desempenho profissional e faltas ao trabalho (GONZÁLEZ-MATILLA *et al.*, 2022).

O portador da doença autoimune pode estar suscetível a encontrar dificuldades em outros âmbitos da vida devido à falta de compreensão por parte da sociedade, isso inclui o mundo corporativo e familiar, além da própria autocobrança do paciente (MACHADO, 2024). Antes do surgimento da doença, a maioria dos pacientes com doenças autoimunes relata ter vivenciado níveis elevados de estresse emocional. Essa elevação no estresse percebido auxilia na ativação do sistema imunológico, o que pode levar ao surgimento ou ao agravamento da condição, formando um ciclo contínuo entre estresse e atividade autoimune (ILCHMANN-DIOUNOU; MÉNARD, 2020).

As DAs não têm cura pois são doenças de natureza crônica, contudo, é possível controlar a evolução da doença, onde não progredirá e não causará mais danos com o tempo, melhorando a qualidade de vida do paciente (TAVARES; SANTOS; SOUZA, 2022). A procura por novos tratamentos para DAs alterna de acordo com o tipo da patologia, a intensidade das manifestações clínicas e as particularidades do paciente (LIMA *et al.*, 2024). A terapia com ozônio se destaca como uma opção inovadora e complementar ao tratamento das DAs, com seu uso aumentando à medida que mais estudos são realizados nessa área (RODRIGUES *et al.*, 2023).

Assim, a relevância do estudo será destacar que o biomédico é o profissional capacitado sendo essencial para a aplicação da ozonioterapia, pois é necessário para determinar o propósito do tratamento, os métodos de administração, as dosagens e avaliar as respostas e mudanças causadas pelo uso. Além disso, os biomédicos têm um papel crucial na supervisão do tratamento dos pacientes, garantindo a segurança e a eficácia da terapia, ajustando as abordagens conforme necessário e ajudando a maximizar os resultados clínicos.

### **1.3 Objetivos**

#### 1.3.1 Geral

Apresentar os principais benefícios da ozonioterapia no tratamento de doenças autoimunes.

#### 1.3.2 Específicos

- Descrever a fisiopatologia das doenças autoimunes e apresentar as principais patologias;
- Apontar o dever do biomédico para diagnóstico laboratorial das doenças autoimunes e na atuação da ozonioterapia;
- Apresentar o mecanismo de ação da ozonioterapia e os protocolos utilizados em doenças autoimunes.

### **1.4 Procedimentos metodológicos**

Este estudo é uma revisão literária exploratória, com um enfoque qualitativo. Uma revisão de literatura baseia-se em materiais preexistentes, como livros e artigos científicos, essencial em muitos estudos, podendo ser a única fonte em algumas pesquisas. Um dos seus maiores benefícios é a habilidade de se estender uma ampla gama de fenômenos sem que o pesquisador precise investigar diretamente, no entanto, uma desvantagem significativa é a possibilidade de usar fontes com dados incorretos ou mal processados, podendo comprometer a qualidade da pesquisa ao reproduzir erros. É exploratória pois tem como finalidade desenvolver, esclarecer e ajustar conceitos e ideias que são utilizadas fornecer uma visão geral, aproximada sobre determinado fenômeno (GIL, 2010).

Na análise qualitativa das leis e teorias, o que diferencia as duas é que as leis experimentais, como a Lei de Boyle e a Lei da Difusão de Graham, são passíveis de verificação por meio de experimentação e estão ligadas a características observáveis de fenômenos. Estas leis apresentam um conteúdo empírico claro e podem ser submetidas a uma diversidade de abordagens experimentais. Por outro lado, teorias como a Teoria da Relatividade ou a Teoria Cinética dos Gases referem-se a conceitos que não podem ser diretamente observados ou medidos, portanto, não são testáveis diretamente através de experimentos. Contudo, as previsões ou resultados dessas teorias podem ser validados indiretamente (LAKATOS, 2011).

A coleta de dados ocorreu no segundo semestre de 2024 e primeiro de 2025, nos bancos de dados *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), *Nacional Library Of Medicine* (Pubmed), com recorte temporal de 2006 a 2024 a partir da combinação das palavras chaves terapia, imunológico e ozônio.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Sistema imunológico

O sistema imunológico é responsável por manter a homeostasia do corpo, permitindo que os indivíduos permaneçam saudáveis apesar da exposição constante a vários patógenos ambientais, como vírus e bactérias. Para que o sistema funcione corretamente, é necessária a presença em quantidade de células como monócitos, macrófagos e células dendríticas, linfócitos B e T, mastócitos e células NK. Portanto, é crucial que todos os órgãos e tecidos desse sistema (medula óssea, linfonodos e timo, baço) colaborem para a produção, maturação, transporte e armazenamento dessas células, garantindo as respostas imunológicas para cada agente patogênico e mantendo a homeostasia (SANTANA *et al.*, 2023).

Também conhecido como sistema linfoide, cuida da imunidade celular e humoral do organismo, protegendo-o contra agentes estranhos, vírus, bactérias e células estranhas. Em certos casos, uma autoimunidade, que é uma ocorrência imune contra antígenos próprios, pode ocorrer devido a uma falha nos mecanismos de autotolerância, que consistem em linfócitos autorreativos e autoanticorpos. Em DAs, o sistema perde a capacidade de diferenciar entre o próprio e o não próprio (MOURA *et al.*, 2022).

As respostas imunológicas são divididas em inatas (reações iniciais) e adaptativas (respostas posteriores). Para assegurar respostas eficazes, um grupo de proteínas conhecido como citocinas é fundamental nesse processo (SANTANA *et al.*, 2023). A imunidade inata abrange mecanismos já existentes antes de uma infecção, os quais possibilitam respostas rápidas contra microrganismos invasores. Essa modalidade de imunidade é crucial para salvaguardar o organismo nas primeiras horas ou dias após a infecção, antes da instalação da imunidade adaptativa (SENA *et al.*, 2021).

A imunidade adaptativa se forma como reação a uma infecção, sendo direcionada ao patógeno específico. Com exposições repetidas, o corpo gera uma resposta focada e forte contra esse agente, caracterizada pela memória do sistema imunológico. A resposta adaptativa pode ser dividida em duas categorias: a humoral, que é promovida por anticorpos desenvolvidos

pelos linfócitos B e atua na neutralização de microrganismos; e a celular, que é conduzida pelos linfócitos T e tem o papel de eliminar células infectadas por patógenos (SANTANA *et al.*, 2023).

Uma dieta equilibrada, composta de macronutrientes (proteínas, carboidratos, gorduras) e micronutrientes (vitaminas e minerais), promove o funcionamento adequado do corpo e melhora as funções fisiológicas, principalmente no sistema imunológico, garantindo uma microbiota regulada (GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020). Essa ingestão correta de certas vitaminas e minerais potencializa a resposta do sistema imunológico, além de melhorar a saúde holística e diminuir a probabilidade de enfermidades crônicas não contagiosas, tais como doenças cardiovasculares, hipertensão e outras (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

A tensão é uma resposta inerente do organismo, acionada em momentos de risco e atenção, provocando modificações emocionais e físicas necessárias para a adaptação e preservação do equilíbrio interno. Esta reação é frequentemente considerada benéfica, uma vez que potencializa as capacidades físicas e de defesa do corpo, facilitando a evasão e a segurança. No entanto, o estresse prolongado pode levar ao surgimento de enfermidades e desregulação hormonal, ocasionando alterações no sistema imune e prejudicando a qualidade de vida (SOUSA; SILVA; COELHO, 2015).

## **2.2 Doenças autoimunes**

A competência de diferenciar entre antígenos próprios e não próprios é uma capacidade crucial do sistema imunológico. A tolerância imunológica é quando as células do sistema imunológico não reagem aos antígenos do corpo, a autoimunidade acontece quando os mecanismos, que sustentam essa tolerância, falham. A perda contínua dos mecanismos de controle que mantêm a tolerância aos antígenos próprios é a causa das DAs, afetam cerca de 1% a 2% da população dos Estados Unidos. As DAs são definidas em casos sistêmicos ou individuais. Assim, as respostas imunes a antígenos de diferentes tecidos podem causar enfermidades que afetam o corpo todo, ao passo que as reações autoimunes influenciam os antígenos em tecidos específicos, resultando em doenças específicas de órgãos (WASTOWSKI; CARVALHO; DONADI, 2009).

A diminuição da autotolerância pode ter origens internas ou externas, em geral, as causas intrínsecas, estão ligadas às características individuais, estão ligadas aos polimorfismos em moléculas de histocompatibilidade, elementos da imunidade natural (como o sistema de complemento e os receptores Toll-like) assim como componentes da imunidade adquirida (como linfócitos com função regulatória e citocinas), além dos aspectos hormonais, que são

regulados por uma base genética. Em contraste, fatores do ambiente, como infecções por vírus e bactérias, e a exposição a agentes físicos e químicos, como raios ultravioleta, pesticidas e medicamentos, são exemplos de causas externas (BITENCOURT; COAN, 2019).

A microbiota intestinal desempenha funções vitais, como a produção de vitaminas e neurotransmissores, defesa contra agentes patogênicos e prevenção de microrganismos. No entanto, mudanças como a disbiose podem prejudicar essas funções, o que pode favorecer o surgimento de DAs (CHANG; LIN, 2016). Com isso em mente, os hábitos alimentares de um indivíduo podem influenciar significativamente, tanto nos componentes que podem provocar DAs, quanto na eficácia do seu tratamento (BOUILLON, 2017).

Uma alimentação balanceada impacta o sistema imunológico, levando a um incremento da imunidade inata e a uma regulação da imunidade adquirida. Isso indica uma relação entre a falta de vitamina D e o surgimento de algumas DAs, tais como diabetes melito insulino dependente, EM, AR, LES e doença inflamatória intestinal (BITENCOURT; COAN, 2019). Também é importante destacar que, após décadas de pesquisas biomédicas, já foram identificadas diversas ligações entre o estresse emocional e o surgimento de várias doenças (DEAK *et al.*, 2015).

### 2.2.1 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O LES é uma enfermidade sem cura até o momento, autoimune, inflamatória crônica e multissistêmica, apresentando diversas manifestações clínicas e laboratoriais (MATTSSON *et al.*, 2012). A falta de um tratamento eficaz leva a muitos efeitos colaterais devido ao uso de diversos medicamentos, resultando em mudanças na condição de vida dos pacientes (JÚNIOR *et al.*, 2020). Os sintomas principais da doença por ordem de ocorrência são artrite, febre, questões dermatológicas, como a ocorrência da vermelhidão, conhecida como "asa de borboleta", manifestações de Raynaud (cor das mãos e pés), feridas no nariz e na boca, queda de cabelo, além de fadiga, perda de energia, sensibilidade à luz, problemas respiratórios, problemas renais, problemas cardíacos, crescimento de gânglios, depressão e até distúrbios neurológicos e psicóticos (JÚNIOR *et al.*, 2020).

Além das mudanças metabólicas inerentes à doença, o paciente enfrenta uma série de efeitos colaterais a longo prazo ao usar corticoides, antimaláricos, como a hidroxicloroquina, e os imunossupressores (ciclofosfamida, mofetil e azatioprina) são específicos para a base do tratamento e/ou controle da enfermidade. A manifestação do LES pode ocorrer de várias maneiras na pele e é encontrada em até 80% dos pacientes acometidos. É crucial interpretar corretamente tais manifestações, pois, além de serem úteis para diagnóstico, as lesões

sistêmicas também fornecem informações prognósticas (GOTTSCHALK; TSANTIKOS; HIBBS, 2015; SOUZA *et al.*, 2021).

A causa da doença, apesar de ainda não estar completamente esclarecida, envolve alterações nos linfócitos T e B, que se manifestam pela perda de tolerância aos autoanticorpos nucleares. Alterações nas citocinas também têm sido identificadas como indicadores secundários na patogênese das doenças. Essas alterações afetam várias funções celulares, como a fagocitose e a manifestação das funções das células de defesa e da homeostase do tecido, colocando o indivíduo com LES em maior suscetibilidade a reinfecções, DAs e inflamações persistentes (SOUZA *et al.*, 2021).

O LES impacta principalmente mulheres em idade reprodutiva, embora possa ocorrer em qualquer idade, sendo especialmente frequente entre aquelas de ascendência africana, hispânica e asiática. A frequência da doença varia conforme a área geográfica, sendo mais prevalente em determinadas localidades, como no sudeste dos Estados Unidos. Supõe-se que a taxa de aparecimento e a prevalência do LES tenham crescido ao longo dos anos, possivelmente devido a avanços na identificação e no reconhecimento da condição (STULL; SPROW; WERTH, 2023).

A maior parte dos pacientes apresentam danos na pele e nas membranas mucosas em algum ponto do curso de sua enfermidade, existe uma grande variedade no tipo de envolvimento cutâneo no LES. A lesão mais frequente é um eritema lúpico cutâneo agudo, também referido como "erupção da borboleta", que se manifesta como um eritema de distribuição malar nas bochechas e no nariz, que surge após a exposição solar. Certos pacientes podem apresentar lesões discoides, mais inflamatórias e com maior propensão à cicatrização, a fotossensibilidade é um fator frequente em lesões de pele relacionadas ao LES (Figura 1) (LUQUETTI *et al.*, 2024).

**Figura 1:** Eritema malar e edema sutil no paciente acometido com LES



Fonte: Luquetti *et al.* (2024)

### 2.2.2 Artrite Reumatoide

A AR é uma enfermidade crônica, inflamatória e autoimune, de causa ainda não esclarecida, trata-se de uma condição marcada pela inflamação constante e crônica do tecido sinovial de várias articulações, podendo resultar na perda do tecido articular e periarticular. Os sinais mais frequentes envolvem dor, edema, alteração na forma, e lesões nas articulações e, possivelmente, lesões da cartilagem e dos ossos, o que pode resultar na perda da funcionalidade articular. Além dos sintomas articulares, são notadas manifestações extra-articulares em aproximadamente 50% dos pacientes. A anemia, a neutropenia, a eosinofilia e a trombocitopenia são as alterações hematológicas mais frequentes encontradas em pacientes com essa condição (KAUSHIK; KAUSHIK, 2008).

Em relação à fisiopatologia da AR diversos mecanismos atuam em conjunto. Um paciente com predisposição genética que possui células T e B autorreativas, aliadas a um fator desencadeante como infecções ou danos teciduais, ativará os linfócitos autorreativos, resultando na destruição de tecidos e órgãos. As células T causam inflamação persistente, levando a uma discrepância na sinalização celular quando ocorre o reparo do DNA. A degeneração articular e óssea ocorre devido à liberação de mediadores solúveis, à atividade das células T nas células do tecido sinovial dos macrófagos e à ação das proteases nas respostas inflamatórias sinoviais. A AR é uma condição controlada pelos macrófagos sinoviais, os principais produtores de citocinas que promovem a inflamação nas articulações, incluindo TNF- $\alpha$  e interleucinas, como IL-1, IL-6 e IL-12. (LIN; ANZAGHE; SCHULKE, 2020; MCINNES; SCHETT, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

A AR atinge cerca de 1% dos adultos em todo o mundo e é duas a três vezes mais frequentes em mulheres do que em homens. Apesar de ser uma doença autoimune, caracterizada pela presença de AAcS características, acredita-se que seja influenciada por fatores hormonais, ambientais e imunológicos (CHUNG *et al.*, 2012). A AR pode afetar praticamente qualquer órgão, resultando em sintomas que vão além das articulações, como é o caso das doenças cardiovasculares (DCV), que são o principal sinal de prognóstico adverso (DEUS *et al.*, 2015).

A Síndrome de Felty é um grave problema extraarticular, que geralmente acontece numa fase avançada e destrutiva da AR, com níveis elevados de fator reumatoide (FR), é caracterizada pela presença simultânea de AR, esplenomegalia e neutropenia (KAUSHIK; KAUSHIK, 2008). Além dos nódulos, presentes em 30 a 40% dos pacientes, os nódulos subcutâneos aparecem, geralmente, naqueles com maior intensidade da doença e são quase exclusivos para pacientes com fator de risco positivo. Os resistentes, fixados ao osso, tendão

ou bursa, desenvolvem-se em áreas de maior trauma ou elevação, como antebraço, pulmões, pleura, pericárdio e peritônio (CRILLY *et al.*, 2010).

**Figura 2:** Deformação em “pescoço de cisne” de um paciente acometido com AR



**Fonte:** Goeldner *et al.* (2011)

### 2.2.3 Fibromialgia

A FM é uma doença reumática crônica, multifatorial, apresenta-se como a terceira condição musculoesquelética mais comum, com uma etiologia complexa e ainda não totalmente compreendida, mais prevalente em mulheres. Definida por dor musculoesquelética generalizada, cansaço mental, mudanças de comportamento, foco e memória, frequentemente ligada a sinais e manifestações como preocupação excessiva, tristeza, problemas de sono, alterações de humor e distúrbios gastrointestinais, pode levar a diversas restrições e incapacidades nos pacientes (JÚNIOR; RAMOS, 2019).

Os pacientes frequentemente têm dificuldade em determinar a fonte da dor, que não se restringe apenas a músculos, ossos ou articulações. Alguns mencionam que a dor começa em uma área específica, geralmente na região cervical, e pode ou não irradiar para os trapézios. Com o passar do tempo, a dor tende a se propagar, afetando outras partes da coluna vertebral, assim como os membros superiores e inferiores. Além da dor, é comum relatarem fadiga, dores musculares e sensações de formigamento, que nesses casos não seguem um padrão dermatômico usual (FRIEDRICH; UHDE; ZANINI, 2020).

Pessoas com FM podem ter sua capacidade funcional reduzida por uma diversos elementos, que podem surgir sozinhos ou em combinação, e podem facilitar o surgimento e até mesmo a piora dos sintomas (SILVA *et al.*, 2016). A assistência à fibromialgia e às comorbidades requer recursos e custos de saúde consideráveis, esses custos englobam consultas médicas e internacionais, medicamentos e testes diagnósticos complexos. Em geral, as pessoas

com fibromialgia realizam de 10 a 18 consultas de atenção primária anualmente e são hospitalizadas a cada período de 3 anos (KIM *et al.*, 2019).

A dor crônica generalizada, combinada com tensões e fatores emocionais cotidianos, é frequentemente considerada uma possível causa para o desenvolvimento da fibromialgia (FM). Sua origem pode estar vinculada a elementos como a trajetória pessoal, emoções não expressas, características de perfeccionismo e dificuldades em lidar com problemas, os quais impactam diretamente a expressão dos sintomas (COSTA; FERREIRA, 2024). As mulheres têm 1,5 vez mais chances de desenvolver dor crônica generalizada em comparação aos homens e têm 10 vezes mais probabilidade de apresentar 11 ou mais pontos sensíveis à dor no exame clínico, o que pode esclarecer a maior ocorrência de dor crônica generalizada no sexo feminino (SANTOS; RIBEIRO, 2020).

#### 2.2.4 Doença de Crohn

A Doença de Crohn (DC) é uma inflamação intestinal crônica (DII) que pode atingir qualquer segmento do aparelho digestivo, da boca ao ânus, pode manifestar-se como inflamação, fissura e fibrose, envolvendo o ílio distal, o cólon e a região anorretal. Essa doença é caracterizada por ser segmentada, ou seja, possui partes saudáveis que diferenciam as partes inflamadas. Na fase inicial, há um espessamento do globo ocular, o que provoca pequenas ulcerações, como se trata de uma doença crônica, essas úlceras e fissuras podem se agravar, criando trajetos fistulosos que se ligam a outras alças intestinais (BRASIL, 2014; GAMA *et al.*, 2011; PAPACOSTA *et al.*, 2017).

A doença é mais frequentemente diagnosticada em jovens e adolescentes, com o pico de incidência ocorrendo entre os 20 e 40 anos de idade, nos últimos anos, a incidência e prevalência da DC têm aumentado globalmente, especialmente em países ocidentais. No Brasil, por exemplo, houve um crescimento anual de 11,1% na incidência da doença entre 1988 e 2012. Esse aumento pode estar relacionado ao processo de industrialização e ao estilo de vida ocidental, que frequentemente inclui hábitos alimentares pouco saudáveis, essa mudança no padrão alimentar e de vida pode contribuir para a maior predisposição ao desenvolvimento da doença (BAÊTA *et al.*, 2023).

Pesquisas confiáveis sobre a fisiopatologia desta condição têm sido pouco conclusivos. Contudo, acredita-se que seja uma doença multifatorial, onde a interação de elementos imunológicos, genéticos e de risco leva ao surgimento da doença (PAPACOSTA *et al.*, 2017). As teorias recentes concentram-se na ação citotóxica que é mediada por células, muitos argumentam que as células citotóxicas, quando em contato com determinados antígenos, como

algumas bactérias (*pseudomonas* e micobactérias atípicas) ou vírus, causam inflamação da mucosa intestinal (SANTOS, 2013).

Além da diversidade de sintomas associados ao sistema digestivo, há outros órgãos e sistemas que, muitas vezes, são impactados e muitas vezes dificultam o tratamento. Esses sintomas podem afetar praticamente qualquer sistema do corpo e, apesar de serem percebidos como perturbações sistêmicas autônomas, não se sabe a sua origem. No exame de sangue, as mudanças mais notórias seriam a anemia e a leucocitose, a anemia seria resultado do quadro frequente de hemorragias intestinais, enquanto a leucocitose estaria ligada à infecção do sistema digestivo. É importante estar alerta para uma possível eosinofilia, que pode indicar uma infecção por parasitas, um diagnóstico diferencial crucial (LIMA *et al.*, 2021).

#### 2.2.5 Psoríase

A psoríase é uma condição que apresenta modificações nos tecidos que levam a em lesões problemáticas, os estudos imunológicos têm permitido classificar a doença com base nos mecanismos do sistema imunológico, sendo assim, categorizados como imunológicos (LIMA; LIMA, 2011). A ausência de informação pode levar à confusão com outras condições de pele, como alergias, problemas de cabelo, caspa e micoses, além do aumento do desconforto causado pelas lesões, o que pode resultar em doenças psicológicas (CASTILHO; LOPES; SALLES, 2021).

A condição é definida pelo aumento das células da epiderme e pela ativação do sistema imunológico nas regiões da pele e articulações afetadas, resultando no acúmulo de macrófagos e linfócitos T. Nesse cenário, forma-se uma interação complexa entre os linfócitos T ativados, as células apresentadoras de antígenos (APCs) e as células locais, incluindo os queratinócitos. Várias citocinas atuam nesse mecanismo, com o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) sendo uma das mais importantes, desempenhando um papel crucial na mediação da inflamação e na evolução da doença (CARNEIRO *et al.*, 2007).

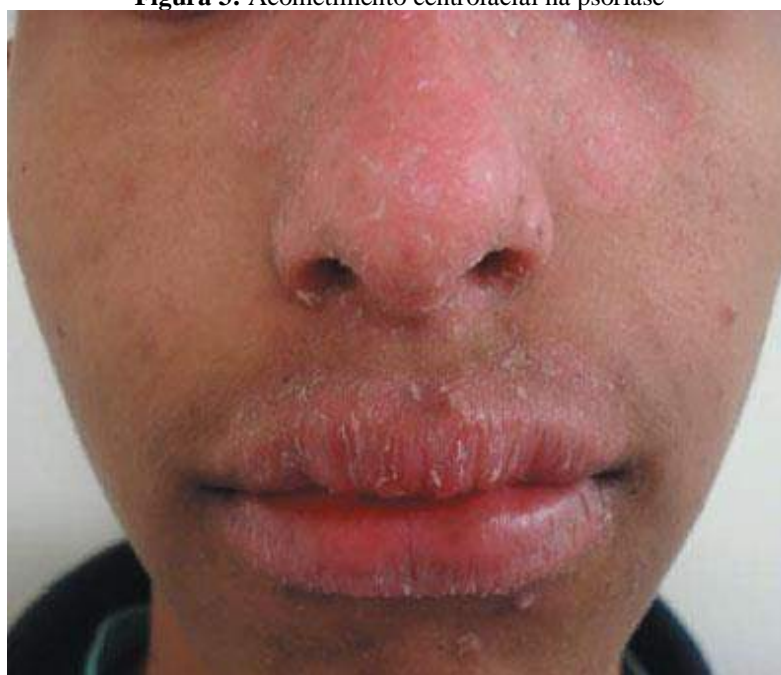
A psoríase é uma doença complexa que envolve a interação entre o sistema imunológico inato e o adquirido, quando ativadas, as células imunológicas produzem substâncias como quimiocinas e citocinas, que modulam a resposta imunológica de ambos os sistemas (SANCHEZ, 2010). As mudanças percebidas na psoríase ocorreram devido ao estímulo das células dendríticas maduras, plasmocitóides e mielóides, localizadas na epiderme e derme, essas células são carregadas de produção como subclasses Th1 (T helper) e Tc1 (T citotóxicas). Eles produzem os indutores da produção de HLA-DR (anticorpo humano

localizado no locus genético DR) nos queratinócitos, além dos mediadores IFN- $\gamma$  (interferon gama), que reacendem o processo inflamatório (LIMA; LIMA, 2011).

Em relação à epidemiologia da psoríase, nota-se que essa condição autoimune atinge entre 2 a 5% da população mundial. No Brasil, conforme informações disponíveis fornecidas pelo Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia, que apontou que a psoríase foi identificada em aproximadamente 1.349 indivíduos, de um total de 54.519 pacientes tratados por médicos dermatologistas em organizações públicas e privadas, o que corresponde a 2,5 % dessa população. Portanto, estima-se que a psoríase atinja entre 1 a 3% da população masculina e feminina, entre 10 e 45 anos de idade, a condição impacta tanto homens quanto mulheres, sendo a psoríase mais comum em indivíduos de 50 a 69 anos e de 18 a 39 anos, sendo influenciada por fatores hereditários e ambientais (OLIVEIRA *et al.*, 2024).

As lesões apresentam pápulas e placas eritematosas bem definidas, de tamanhos variados, com descamação prateada, geralmente dispostas de maneira simétrica. Na infância, a psoríase pode manifestar-se de maneira atípica, com placas eritematosas únicas ou em número reduzido, levemente descamativas, que acometem áreas pouco comuns, especialmente o rosto, incluindo as regiões ao redor dos olhos, boca e nariz, o que geralmente torna o diagnóstico mais difícil (Figura 3). As lesões psoriáticas geralmente afetam primeiro o couro cabeludo, depois as superfícies extensoras das extremidades e, por fim, o tronco (Figura 4). Em geral, as lesões apresentam uma distribuição uniforme e não causam prurido (DOGRA, 2010).

**Figura 3:** Acometimento centrofacial na psoríase



**Fonte:** Romiti *et al.* (2009)

**Figura 4:** Psoríase na região flexora dos membros



**Fonte:** Romiti *et al.* (2009)

#### 2.2.6 Síndrome de Sjögren

Na Síndrome de Sjögren (SS) ocorre a infiltração de linfócitos nas glândulas exócrinas, acompanhada pela substituição gradual do parênquima glandular por tecido conjuntivo, compromete de forma significativa a capacidade secretora dessas glândulas. Além disso, agentes virais como o Epstein-Barr, o vírus da hepatite C e certos retrovírus têm sido implicados na etiopatogênese da Síndrome de Sjögren primária, assim como no progresso de suas complicações. A Síndrome de Sjögren indica uma origem autoimune, uma vez que a inflamação está associada a níveis elevados de anticorpos, há presença de auto-anticorpos no sangue dos pacientes. Auto-anticorpos contra células epiteliais dos ductos, anticorpos antinucleares, ribonucleoproteínas (Ro/SS-A e La/SSB), alfafrodina, calreticulina e RF são encontrados em diversos tecidos (SANTOS *et al.*, 2017).

Trata-se de uma das condições reumáticas mais comuns, com uma prevalência mundial estimada de aproximadamente 60,8 casos por 100.000 pessoas (FOX *et al.*, 2021). Esta enfermidade afeta principalmente as mulheres, apresentando uma prevalência de nove mulheres para cada homem, geralmente aparecendo a partir da quarta década de vida. Raramente acometendo crianças e adolescentes. A predominância feminina e o começo tardio da SS indicaram a necessidade de mais estudos sobre hormônios sexuais e sua ação. Tem sido sugerido que os hormônios andrógenos podem ter um papel potencial na etiologia da síndrome, vistos como reguladores de enfermidades autoimunes (BETIM *et al.*, 2015).

Na SS, as manifestações clínicas apresentam uma ampla variedade, podendo abranger desde sintomas localizados até acometimentos sistêmicos. As glândulas salivares e lacrimais são os principais órgãos afetados pela inflamação, levando à xerofthalmia e xerostomia. Além disso, outras glândulas exócrinas, como as do pâncreas, intestino, árvore brônquica, vagina e glândulas sudoríparas, também podem ser comprometidas, provocando sintomas sistêmicos que incluem linfadenopatia, cirrose biliar primária, nefrite intersticial, fibrose pulmonar, vasculites, hepatite autoimune, acidose tubular renal, linfoma de células B e mieloma múltiplo (BALDINI *et al.*, 2024).

As manifestações oculares são diversas e estão diretamente ligadas à redução na produção e secreção de lágrimas, afetando significativamente a qualidade de vida do indivíduo em razão de irritação nos olhos, sensação de corpo estranho, ardência ocular e fotofobia e embaçamento visual. Essas manifestações tendem a ser mais intensas ao despertar, tornando-se mais suportáveis ao longo do dia, e tendem a se intensificar em locais com ar seco (ar-condicionado, poeira, vento), no momento da leitura e utilização do computador (BJORDAL *et al.*, 2020).

### 2.2.7 Prevenção

Pesquisas apontam que dietas com alto teor de compostos anti-inflamatórios, como a mediterrânea, podem influenciar positivamente a resposta do sistema imunológico. Manter um peso corporal saudável e realizar atividades físicas com regularidade também estão ligados à diminuição da inflamação sistêmica (KOSTOGLU-ATHANASSIOU; ATHANASSIOU, 2024). Ademais, a microbiota intestinal tem um papel fundamental na formação do sistema imunológico. A disbiose está ligada ao surgimento de várias doenças autoimunes, como diabetes tipo 1 e esclerose múltipla (BELKAID; HAND, 2014).

Quando a microbiota está equilibrada, ela contribui para o desenvolvimento da tolerância imunológica, prevenindo reações exageradas contra antígenos alimentares e autoantígenos. Contudo, quando há um desequilíbrio na composição ou função dos microrganismos, nota-se uma ativação descontrolada do sistema imunológico, resultando em aumento da permeabilidade intestinal, deslocamento de bactérias e ativação de células pró-inflamatórias (ZHANG *et al.*, 2020). Várias enfermidades autoimunes exibem padrões variados de disbiose. Por exemplo, indivíduos com esclerose múltipla, artrite reumatoide e diabetes do tipo 1 têm uma diminuição de bactérias benéficas como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e aumento de cepas pró-inflamatórias como *Prevotella* e *Clostridium spp* (ROOK; BRUNET, 2006).

A vitamina D é reconhecida por sua capacidade de modular o sistema imunológico, a falta deste micronutriente está ligada a um crescimento na incidência de doenças como lúpus e esclerose múltipla, indicando a vantagem de manter níveis séricos adequados (NIELSEN *et al.*, 2017). Vários elementos ambientais têm sido ligados ao início ou agravamento de doenças autoimunes, particularmente em pessoas geneticamente predispostas. Por exemplo, a exposição constante ao tabaco está associada ao crescimento da prevalência de lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e esclerose múltipla. O consumo de tabaco desencadeia processos inflamatórios, modifica a resposta imunológica e pode provocar alterações epigenéticas que facilitam a quebra da autotolerância (COSTENBADER *et al.*, 2009).

### **2.3 Diagnóstico laboratorial**

Normalmente, o diagnóstico das DAs é baseado na avaliação dos sinais e sintomas do paciente, que variam conforme a intensidade da fraqueza, além da realização de testes imunológicos, moleculares e de imagem. Nas DAs sistêmicas, há o envolvimento de múltiplos órgãos e a produção de autoanticorpos, que atacam tecidos do próprio corpo. Essas condições muitas vezes se manifestam inicialmente por meio de alterações hematológicas, como discrasias sanguíneas e citopenias, que podem ser os primeiros indicadores da doença. (CORREIA, 2021).

Os progressos tecnológicos na medicina diagnóstica têm sido essenciais para esclarecer as complexidades das DAs, o que é essencial para a criação de terapias efetivas. Os biomarcadores moleculares e os testes de autoanticorpos se destacam pela sua habilidade de proporcionar diagnósticos precisos e antecipados. Essas técnicas contemporâneas ultrapassam os métodos convencionais ao possibilitar a detecção de particularidades das enfermidades que poderiam permanecer invisíveis, tornando possível intervenções mais precisas e personalizadas. A investigação genética é essencial para a medicina contemporânea, permitindo diagnósticos e terapias personalizadas para cada paciente, o que aumenta consideravelmente a efetividade das intervenções médicas (ANDRADE *et al.*, 2024).

Dentre os exames imunológicos, a detecção de anticorpos antinucleares (ANAs) é o principal marcador sorológico utilizado para o diagnóstico inicial de doenças autoimunes sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico e Síndrome de Sjögren (JOHNSON; LEE, 2019). A pesquisa de ANAs utiliza a técnica de imunofluorescência indireta (IFI) em células HEp-2, que permite a observação de padrões de fluorescência característicos, auxiliando na diferenciação diagnóstica. No entanto, este método possui restrições como a exigência de operadores experientes e a complexidade na padronização, o que gera variações

interlaboratoriais e restringe sua utilização em grande escala (ROBERTS *et al.*, 2021; TAN *et al.*, 2018).

Para lidar com essas restrições, métodos automatizados que utilizam imunoenensaio enzimático (ELISA), quimioluminescência e outros testes multiplex foram introduzidos para a identificação ágil e econômica de ANAs e autoanticorpos específicos (KUMAR; PATEL, 2022). Ademais da busca por ANAs, a detecção de autoanticorpos específicos contra antígenos nucleares e citoplasmáticos, como anti-DNA de dupla hélice, anti-Smith, anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, é crucial para validar o diagnóstico e definir o prognóstico, oferecendo dados valiosos para a abordagem terapêutica (GARCIA; THOMPSON, 2019). Exames complementares como ultrassonografia e biópsias podem ser necessários para verificar o comprometimento de órgãos como o rim e a pele, muitas vezes exigindo a exclusão de outras DAs (CIRILO, 2020).

O diagnóstico diferencial de DAs é particularmente complexo devido à sobreposição de sintomas e à variedade de manifestações das condições. Além da Lúpus e da Síndrome de Sjögren, existem outras doenças autoimunes que muitas vezes dificultam o diagnóstico, como a artrite reumatoide, esclerose múltipla e a doença de Crohn. Essas condições englobam sintomas como cansaço, dores nas articulações e digestivas, tornando difícil para os profissionais de saúde estabelecerem um diagnóstico preciso apenas com base nos sintomas apresentados (MAIA *et al.*, 2024).

Além dos elementos já mencionados, o diagnóstico diferencial de doenças autoimunes (DAs) pode ser aprimorado através da inclusão de biomarcadores específicos e da avaliação minuciosa da sequência dos sintomas. Por exemplo, a presença de autoanticorpos específicos para a artrite reumatoide, como o anti-CCP, é altamente específica para a doença e ajuda a distinguir de outras artrites inflamatórias. Da mesma forma, o uso de outros biomarcadores, como os FAN no caso do lúpus e os anticorpos antifosfolípidos, pode fornecer informações cruciais para o diagnóstico de doenças com características semelhantes. A interpretação cuidadosa da história clínica e a monitorização da progressão dos sintomas também são fundamentais para um diagnóstico mais exato, permitindo a exclusão de outras condições autoimunes (CASTRO; GOURLEY, 2010).

Entender os processos imunológicos que ocorrem em indivíduos afetados por alguma DA é crucial para desenvolver estratégias terapêuticas direcionadas, visando respostas autoimunes modulares sem examinar a função geral do sistema imunológico. Além disso, o progresso na pesquisa visa identificar indicadores iniciais e fatores desencadeantes específicos, possibilitando intervenções mais eficientes e customizadas. O avanço contínuo da imunologia nas doenças autoimunes endócrinas abre novas possibilidades para um diagnóstico antecipado

e um tratamento mais eficiente, promovendo a saúde holística dos pacientes impactados por essas condições complexas (CUNHA *et al.*, 2024).

A mudança digital na medicina é vital para o avanço no diagnóstico e tratamento de doenças autoimunes, como a telemedicina e os aplicativos de saúde permitem um acompanhamento constante e personalizado dos pacientes, fundamental para uma administração proativa da saúde. Essas ferramentas digitais possibilitam modificações ágeis nos tratamentos e auxiliam na prevenção de complicações, elevando consideravelmente a efetividade do atendimento médico. A digitalização tem desempenhado um papel crucial no progresso do tratamento de doenças autoimunes, já que a vigilância contínua, facilitada pela telemedicina e aplicativos para dispositivos móveis, auxilia na prevenção de surtos e no acompanhamento da progressão da doença, afetando positivamente a qualidade de vida dos pacientes (ANDRADE *et al.*, 2024).

A relevância de tratar as desigualdades no acesso à terapia para garantir que todos os pacientes, sem importar sua localização geográfica ou status socioeconômico, possam ter acesso a avanços terapêuticos e diagnósticos (BARRETO *et al.*, 2017). É crucial debater como as políticas de saúde podem aprimorar o acesso universal à assistência médica para diminuir essas desigualdades e fomentar a igualdade na área da saúde. A execução de políticas de saúde é vital para atenuar as disparidades regionais e socioeconômicas que restringem o acesso a tratamentos sofisticados e diagnósticos acurados, assegurando que todos os pacientes obtenham o atendimento adequado (DONADELI *et al.*, 2024).

O biomédico executa um papel fundamental no diagnóstico laboratorial, desempenhando a responsabilidade de colaborar para aprimorar e precaver a saúde através da educação em saúde, ao cuidado e coleta de material biológico utilizado em análises laboratoriais. Além de realizar seu trabalho em pesquisas científicas que possam proporcionar informações que vêm sendo coletadas desde o diagnóstico até a pesquisa científica, com o objetivo de prevenir e/ou realizar tratamento de patologias (ALCÂNTARA; BENITHÁH; SANTOS, 2021).

## **2.4 Ozonioterapia**

Ozônio (O<sub>3</sub>), termo de origem grega que significa cheiro, é um gás composto por três átomos de oxigênio, trata-se de um gás oxidativo, reativo, de cor levemente azulada e cheiro intenso, presente na atmosfera, que desempenha um papel crucial na absorção da radiação ultravioleta solar. Pela primeira vez, o ozônio foi testado na infecção de água e resíduos em sistemas de esgoto, devido à descoberta de sua capacidade de matar fungos, bactérias e outros

micro-organismos. Os progressos na aplicação médica do ozônio em diversas regiões do mundo são evidenciados pelo crescimento progressivo e contínuo da quantidade de profissionais da saúde que recorrem a essa terapia (LIMA; FELIX; CARDOSO, 2021; SCHWARTZ *et al.*, 2011).

Graças aos esforços da Associação Espanhola de Profissionais Médicos em Ozonioterapia (AEPRIMO), a Espanha conseguiu regularizar o ozônio em 14 das 17 comunidades autônomas. Em virtude da delegação de competências em assuntos da saúde de cada comunidade, porém a regulamentação não ocorreu de maneira uniforme em todos, importante destacar que as 14 comunidades que atendem aos requisitos para essa prática podem aplicar legalmente essa terapia com ozônio em seu território (SCHWARTZ *et al.*, 2011).

Ao ser reconhecido como uma PICs, a ozonioterapia junto com essa prática vem enfrentando um aumento na procura e na oferta. Tal elevação que foi causada por diversos motivos, como os novos estilos de vidas que resultaram, além do aumento da população, em um prolongamento da expectativa de vida. Portanto, dentro desta perspectiva, as PICs surgiram, principalmente nos serviços de saúde de vários países, não como uma opção, mas como um complemento às práticas biomédicas já existentes, promovendo uma maior abrangência e acessibilidade aos serviços de saúde (OLIVEIRA, 2023).

A ozonioterapia pode ser utilizada sozinha em certos casos, mas também pode ser combinada com a medicina convencional, atuando como uma ferramenta de medicina integrativa. Essa abordagem pode potencializar a resposta terapêutica, promovendo a recuperação de doenças graves, tanto alérgicas quanto outras condições difíceis de tratar, que frequentemente não reagem de forma satisfatória às terapias tradicionais ou inovadores previamente utilizados (BOCCI, 2015). É notável pela sua capacidade de gerar uma sensação de bem-estar nos pacientes, uma vantagem adicional é a falta de relatos de problemas associadas a essa estratégia de tratamento, o que confirma sua confiabilidade (JUSTIN; AREND; GOUVEIA, 2021).

Com os avanços na medicina, é possível fazer combinações medicinais de O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> com uma precisão incomparável em relação às concentrações, essa exatidão é crucial, pois o O<sub>3</sub> é altamente reativo e pode provocar um estresse oxidativo elevado, resultando em possíveis questões de toxicidade. Os geradores voltados para a medicina desempenham um papel essencial nesse processo, conduzindo oxigênio puro e esterilizado por meio de um elevado gradiente de tensão. Esses avanços tecnológicos transformaram a maneira como o O<sub>3</sub> é administrado no campo médico, oferecendo mais segurança e precisão no tratamento dos pacientes (SOUSA; OLIVEIRA; CABRAL, 2023).

A terapia com ozônio é aplicada em diversas condições patológicas identificadas por processos inflamatórios persistentes e ativação imunológica excessivamente. Portanto, sua efetividade é consequência de um processo oxidativo mediano causado por reações entre o  $O_3$  e elementos biológicos. A terapia com  $O_2-O_3$  não é a única forma de aliviar a dor através do controle da inflamação, também desempenha um papel na modulação nociceptiva, resultando em um aumento de serotonina e opioides produzidos pelo organismo. Além disso, nos tecidos hipóxicos, o tratamento está associado à elevação da produção de prostaglandinas, adenosina e óxido nítrico, resultando em vasodilatação (SIRE *et al.*, 2021).

O ozônio ativa uma série de processos que promovem a normalização da disponibilidade de oxigênio por vários dias, resultando em diversos efeitos benéficos, isso pode ajudar a corrigir condições relacionadas à isquemia, infecções, demora na cicatrização e estresse oxidativo. Assim, o processo de ozonização é definido pela criação de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) e Produtos de Oxidação Lipídica (LOPs) que atuam em duas etapas, este processo ocorre tanto *ex vivo* (fora do corpo) quanto *in vivo* (dentro do corpo). No entanto, enquanto os ROS se manifestam imediatamente e alguns (mensageiros iniciais e de curta duração), os LOPs se espalham pelos tecidos e, por fim, apenas algumas moléculas se conectam aos receptores celulares (BOCCI, 2006).

O uso de ozônio deve ser feito sempre de forma gradual e progressiva, começando com doses mínimas. Gradualmente, para evitar riscos indevidos, até que exista um método clínico de diagnóstico para o estresse oxidativo que possibilite a adaptação da dose. Esta prática pode ser implementada localmente (injeção intramuscular, paravertebral e intra-articular, injeção intramuscular paravertebral, aplicação subcutânea, gaseificação em saco plástico, tratamento intradiscal, entre outras) ou por via sistêmica (auto-hemoterapia importante, auto-hemoterapia menor, solução salina ozonizada, ozonização e oxigenação extracorpórea no sangue, insuflação retal, insuflação vaginal). Para alcançar um efeito sinérgico, as diversas formas de utilização do ozônio podem ser empregadas em conjunto ou de forma autônoma (ISCO3, 2020).

#### 2.4.1 Mecanismo de ação

Embora seu efeito biocida seja amplamente reconhecido, o ozônio funciona de forma diferenciada nos sistemas biológicos, exercendo uma ação moduladora e estimulante sobre os sistemas circulatório, imunológico, reparador e neurológico. Seu efeito sobre a circulação é amplamente utilizado no tratamento de distúrbios vasculares e na recuperação funcional de diversos órgãos, uma vez que o ozônio ( $O_3$ ) estimula o transporte transmembrana de oxigênio

(O<sub>2</sub>). Esse aumento na oxigenação ocorre porque o ozônio melhora a flexibilidade das hemácias e potencializa a liberação de oxigênio pela oxiemoglobina, facilitando sua difusão para os tecidos. Com isso, os níveis intracelulares de oxigênio aumentam, favorecendo a atividade da cadeia respiratória mitocondrial e, conseqüentemente, a produção de energia celular (SMITH *et al.*, 2017).

Ao iniciar a terapia com ozônio, é desencadeada uma complexa cascata endógena que libera substâncias biologicamente ativas em reação ao estresse oxidativo temporário e leve causado pelo ozônio, que se dissolve no componente aquoso do plasma. Ao interagir com água e ácidos graxos poliinsaturados, o ozônio produz peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e uma espécie reativa de oxigênio formando uma mistura de produtos de ozonização lipídica, incluindo radicais lipoperoxila, hidroperóxidos, malonildialdeído, isoprostanos, ozonídeo, alcenos e 4-hidroxinonal (4-HNE) (ÍNAL *et al.*, 2011).

Esse estresse oxidativo moderado aumenta a ativação do fator nuclear-eritroide 2-relacionado ao fator 2 (Nrf2), que por sua vez, promove a transcrição de elementos de resposta antioxidante (ARE), resultando em uma elevação nos níveis de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase (GPx), glutatona-S-transferase (GST), catalase (CAT), heme-oxigenase-1 (HO-1), NADPH-quinona oxidoreductase (NQO-1), proteínas de choque térmico (HSP) e enzimas de fase II do metabolismo de medicamentos, as quais são responsáveis pela eliminação dos radicais livres e pela proteção contra diversas doenças (SMITH *et al.*, 2017).

Esses antioxidantes e enzimas protegem as células contra a oxidação e a inflamação, podendo inclusive reverter o estresse oxidativo crônico, o que contribui para a proteção contra doenças neurodegenerativas. Em contrapartida, o estresse oxidativo severo ativa o fator transcricional nuclear kappa B (NFκB), desencadeando uma resposta inflamatória por meio da produção de cicloxigenase 2 (COX2), prostaglandina E2 (PGE2) e citocinas, que pode levar a lesões teciduais (SAGAI; BOCCI, 2011). Portanto, é recomendado que o ozônio não seja utilizado em sua forma pura, devendo estar sempre associado ao oxigênio puro, a fim de evitar reações com outros gases que possam ser tóxicos. Por isso, é essencial o uso de um gerador de ozônio que seja seguro, fabricado com material resistente e que não libere substâncias tóxicas. Esse equipamento deve permitir a variação da mistura, com concentrações de até 95% de oxigênio e 5% de ozônio (JUNIOR; LAGES, 2012).

Além de proporcionar ação terapêutica local, a administração do ozônio por via retal também desencadeia efeitos sistêmicos relevantes. Tal fenômeno decorre de sua rápida dissolução no ambiente intestinal, o qual apresenta elevada concentração de mucoproteínas,

enzimas e outros componentes com reconhecida atividade antioxidante. Nessa região, o ozônio interage com esses elementos, resultando na formação de espécies reativas de oxigênio ROS LOPs. Essas substâncias são subsequentemente absorvidas pela mucosa intestinal e introduzidas na circulação sistêmica, onde exercem efeitos benéficos em diferentes tecidos e órgãos. Dentre os principais impactos terapêuticos observados, destacam-se a modulação da resposta imune, a atividade anti-inflamatória e a otimização da oxigenação celular, aspectos que justificam a eficácia da ozonioterapia como abordagem complementar no manejo de diversas condições clínicas (SANTOS, 2016).

O ozônio (O<sub>3</sub>), quando introduzido no corpo, reage rapidamente com a água e os ácidos graxos poli-insaturados presentes no plasma, produzindo ROS como o peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e LOPs como o 4-hidroxinonenal (4-HNE). O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> funciona como um sinal intracelular, transitando pela membrana celular através de canais de aquaporina e ativando o fator de transcrição Nrf2. Este elemento controla a produção de enzimas antioxidantes, tais como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase, reforçando as defesas internas contra o estresse oxidativo (BOCCI, 2011; TRICARICO; TRAVAGLI, 2022).

Simultaneamente, os LOPs gerados possuem uma duração mais extensa e funcionam como mediadores secundários, afetando mecanismos inflamatórios e imunológicos. Esses elementos têm a capacidade de regular a função dos macrófagos, controlar a síntese de óxido nítrico (NO), além de incentivar a vasodilatação e otimizar a circulação nos tecidos. Essa sequência de acontecimentos caracteriza uma indução leve e controlada do estresse oxidativo, chamada de "hormese oxidativa", que pode facilitar a tolerância celular e aprimorar a homeostase redox (TRICARICO; TRAVAGLI, 2022).

#### 2.4.2 Vias de aplicação

As doses terapêuticas de ozônio são categorizadas em três níveis, conforme o efeito desejado. As doses baixas têm ação imunomoduladora e são indicadas quando há suspeita de deficiência no sistema imunológico. As doses médias também modulam o sistema imune, mas com estímulo ao sistema antioxidante enzimático, sendo úteis em doenças crônicas e degenerativas como diabetes, aterosclerose. Já as doses altas são utilizadas principalmente no tratamento de úlceras e feridas infectadas, além da ozonização de óleos e água. No entanto, esse último processo não deve ser feito com geradores médicos, pois o vapor do óleo pode gerar compostos tóxicos, exceto em aparelhos com válvulas de segurança que interrompem a produção de ozônio (SCHWARTZ *et al.*, 2011).

Em relação à modulação do sistema imunológico, a administração do ozônio por via retal (insuflação retal) auxilia na regeneração da mucosa intestinal, promovendo uma melhor oxigenação dos tecidos. A insuflação retal é uma técnica que envolve a introdução de uma sonda no reto para a aplicação de uma combinação de oxigênio e ozônio, administrada em doses terapêuticas com o auxílio de uma seringa. Para realizar o procedimento, aplica-se uma mistura com concentração de 40 µg/ml em um volume total de 12 ml, administrada por via retal com o auxílio de uma sonda nasogástrica cortada com 5 cm de comprimento (ISCO3, 2020; SANTOS, DOS SANTOS, 2024). Esse procedimento incentiva a criação de células que participam da resposta imunológica, considerando que aproximadamente 80% da capacidade imunológica está relacionada ao intestino (MORETTE, 2011).

No contexto da aplicação sistêmica da ozonioterapia por via endovenosa, destaca-se a auto-hemoterapia maior, que consiste na retirada de uma amostra de sangue do próprio paciente, a qual é submetida à ozonização com uma mistura de oxigênio-ozônio medicinal e, em seguida, reinfundida na corrente sanguínea por via intravenosa (MELO *et al.*, 2020). Esse é um dos métodos mais utilizados para aplicar misturas de oxigênio e ozônio, os volumes utilizados geralmente variam entre 50 e 100 ml. É importante evitar a utilização de volumes superiores a 200 ml de sangue, a fim de prevenir possíveis complicações hemodinâmicas, especialmente em pacientes idosos ou com condições clínicas instáveis. Além disso, todo o equipamento utilizado na perfusão deve ser devidamente certificado, sendo proibido o uso de PVC ou outros materiais que possam reagir com o ozônio (SCHWARTZ *et al.*, 2011). A Figura 5 abaixo demonstra a aplicabilidade da ozonioterapia por via auto-hemoterapia maior:

**Figura 5:** Aplicação via auto-hemoterapia maior



**Fonte:** Aepromo (2017)

Na auto-hemoterapia menor é frequentemente utilizada com objetivos imunorreguladores e em protocolos preventivos ou adjuvantes, estimulando respostas biológicas locais e sistêmicas de forma menos invasiva (MELO *et al.*, 2020). Utiliza-se uma seringa com capacidade de 20 ml, são coletados entre 5 a 10 ml de sangue venoso, que é então misturado a um volume equivalente de uma solução composta por oxigênio e ozônio, com concentração de ozônio variando entre 10 e 40  $\mu\text{g/ml}$ . Após essa homogeneização, a combinação é aplicada por meio de injeção intramuscular. Esse procedimento, conhecido como auto-hemoterapia menor (AHTMn), é comumente empregado como um tratamento que visa estimular o sistema imunológico, especialmente em casos de imunodeficiência (SCHWARTZ *et al.*, 2011). A Figura 6 abaixo demonstra a aplicabilidade da ozonioterapia por via auto-hemoterapia maior:

**Figura 6:** Aplicação via auto-hemoterapia menor



**Fonte:** Aepromo (2017)

A solução salina ozonizada é utilizada para diferentes finalidades clínicas, com concentrações que variam de 400 a 100.000 mcg/L da mistura ozônio/oxigênio, medida na saída do gerador de ozônio. Para obter um efeito metabólico estimulante de forma geral, emprega-se o método de saturação simultânea seguido de infusão intravenosa da solução salina fisiológica. A saturação da solução salina é realizada passando-se a mistura de ozônio/oxigênio por um frasco contendo 200 ml de soro fisiológico durante 10 minutos. Em seguida, essa solução é administrada por via intravenosa, em infusão por gotejamento, com duração de 15 a 30 minutos (MARTINELLI; ROMANELLO, 2024).

A dosagem de ozônio na solução salina ozonizada ( $O_3SS$ ) deve ser calculada conforme o peso corporal do paciente. As doses são classificadas como: baixa ( $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ), média ( $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) e alta ( $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ ). É importante observar que apenas 25% do ozônio presente no gás se dissolve na solução salina. Assim, a concentração estabelecida no gerador de ozônio precisa ser multiplicada por quatro para que a dose real seja atingida. A dose é calculada usando a seguinte fórmula:  $\text{Dose } (\mu\text{g}) = \text{concentração de ozônio dissolvido } (\mu\text{g}/\text{mL}) \times \text{volume da solução salina } (\text{mL})$ . Por exemplo, em um indivíduo com peso de 80 kg, utilizando 200 mL de solução salina, a concentração deve ser ajustada conforme a dosagem desejada e a eficiência de dissolução do gás (ISCO3, 2020). A Figura 7 abaixo demonstra a aplicabilidade da ozonioterapia por via solução salina ozonizada:

**Figura 7:** Aplicação via solução salina ozonizada



**Fonte:** Aepromo (2017)

A aplicação tópica envolve a administração direta de ozônio sobre a pele do paciente, geralmente na forma de óleo ozonizado ou outra modalidade de tratamento tópico envolve o uso de bolsas plásticas (bags), que são posicionadas ao redor da região afetada. Nesse tratamento, o gás ozônio é introduzido dentro da bolsa, permanecendo em contato com a área por um tempo pré-determinado antes de ser removido. Este método é amplamente indicado para o manejo de doenças dermatológicas, feridas crônicas e outras lesões cutâneas, devido às propriedades antimicrobianas, cicatrizantes e moduladoras do ozônio (MARCHESINI; RIBEIRO, 2020).

Em termos fisiológicos, o ozônio, ao ser administrado por este método, atua predominantemente através de suas propriedades oxidativas e biológicas locais, ele favorece a modulação da reação inflamatória ao ativar vias antioxidantes e controlar a liberação de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, citocinas e fatores de desenvolvimento. Além disso, o ozônio causa a dilatação dos vasos sanguíneos e incrementa a circulação microvascular local, favorecendo a oxigenação dos tecidos e o metabolismo celular (BOCCI, 2015). Destaca-se, entre as várias vantagens ligadas à técnica de aplicação tópica de ozônio, a diminuição notável no tempo de hospitalização, que pode ser minimizada, a depender do estado clínico do paciente e da gravidade da lesão tratada (SANTOS, 2022).

A bolsa de ozônio é uma via tópica em que a área afetada é envolvida por um saco com gás ozônio, sendo eficaz no tratamento de úlceras vasculares, infecciosas e entorpecidas. Utilizam-se inicialmente concentrações altas (50–80 µg/mL) para eliminar infecções, reduzindo-se para 20–30 µg/mL a fim de estimular a granulação e epitelização. A lesão deve ser umedecida com água bidestilada antes da aplicação. O tratamento varia entre 6 e 20 sessões, com frequência de 1 a 3 vezes na semana. Após a aplicação, utiliza-se óleo ozonizado: 400 IP para epitelização e 600–800 IP para efeito bactericida. Cabines corporais também são usadas em doenças dermatológicas como psoríase e micoses. Os óleos ozonizados, produzidos a partir da reação do ozônio com óleos vegetais insaturados, são estáveis e seguros. Podem ser armazenados por longos períodos e aplicados topicamente ou em mucosas (retal, vaginal, oral e cutânea), sem efeitos colaterais (AEPROMO, 2017). A Figura 8 abaixo demonstra a aplicabilidade da ozonioterapia por via tópica:

**Figura 8:** Aplicação tópica por bolsa plástica



**Fonte:** Paula (2022)

Em relação às articulações, a aplicação intra-articular da ozonioterapia tem efeito anti-inflamatório, alívio da dor e aprimoramento da função articular, ao modular a resposta imunológica local e promover a regeneração da cartilagem. Ademais, o ozônio diminui o inchaço e a produção de mediadores inflamatórios, contribuindo para a recuperação funcional em condições como osteoartrite e artrite reumatoide (SMITH *et al.*, 2018). No âmbito muscular, a aplicação intramuscular de ozônio aumenta a oxigenação do tecido e a circulação microvascular local, auxiliando na eliminação de metabólitos nocivos e na redução do estresse oxidativo através da ativação das enzimas antioxidantes. Este processo biológico promove a recuperação das fibras musculares danificadas, o tratamento de processos inflamatórios agudos e a diminuição das contraturas miofasciais (GARCÍA *et al.*, 2020).

Para a aplicação local de ozonioterapia em articulações, emprega-se um volume de 20 mL por sessão, variando a concentração do gás de acordo com o protocolo estabelecido. Normalmente, começam com concentrações altas, como 20 µg/mL na primeira sessão, diminuindo gradualmente para 15 µg/mL na segunda e 10 µg/mL nas sessões seguintes. A administração ocorre por meio de infiltração, onde o gás é introduzido na área anatômica pretendida, seguindo uma orientação anatômica precisa. A técnica pode ser empregada em diversas articulações e regiões do corpo, tais como joelho (com uma abordagem anterolateral, com o paciente deitado de costas e flexionando cerca de 90°), região lombar e ombro. A decisão sobre o local de aplicação e a rota de acesso deve levar em conta a patologia subjacente (ATA, 2018). A Figura 9 abaixo demonstra a aplicabilidade da ozonioterapia por via local:

**Figura 9:** Administração local de ozônio na região do joelho



Fonte: Ata (2018)

### 2.4.3 Contraindicações e intercorrências

A ozonioterapia apresenta diversas contraindicações significativas que precisam ser cuidadosamente respeitadas, podendo desencadear complicações graves. Como em pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase que não devem ser expostos a esse tipo de tratamento. Da mesma forma, indivíduos com hipertireoidismo tóxico, especialmente em estado crítico, trombocitopenia, quando a contagem é inferior a 50.000, ou distúrbios graves da coagulação tornam a aplicação de ozônio inapropriada. Pacientes com instabilidade cardiovascular severa, aqueles com intoxicação aguda por álcool ou que tenham sofrido um infarto agudo do miocárdio também devem evitar a administração sistêmica de ozônio, assim como casos de hemorragia maciça e aguda. Da mesma forma, o tratamento não é indicado durante estados convulsivos, em pacientes com hemocromatose ou naqueles que estão recebendo tratamento intravenoso com cobre ou ferro (ISCO3, 2020).

A compreensão dos efeitos do ozônio no organismo é fundamental para assegurar a segurança e a eficácia da ozonioterapia. Altas concentrações dessa substância podem causar efeitos adversos, como tosse, desconforto respiratório e até alterações cardíacas, como a miocardia, influenciando negativamente o processo inflamatório do corpo. O intervalo de concentração tido como seguro e eficiente situa-se entre 1 e 100 µg/ml. Em contrapartida, quando utilizado em concentrações mais baixas, o ozônio estimula uma resposta antioxidante, contribuindo para a redução da inflamação e fortalecendo o sistema imunológico, além de favorecer a produção de ocitocinas (DING; LI, 2020).

Os efeitos adversos da ozonioterapia são classificados em cinco graus de gravidade, o grau 1 é considerado leve e envolve sintomas assintomáticos ou discretos, que não exigem intervenção médica, apenas observação clínica. O grau 2 é moderado e pode demandar intervenções mínimas, geralmente locais e não invasivas, sem comprometer as atividades diárias do paciente. Já o grau 3 é considerado grave, com eventos clinicamente significativos que, embora não coloquem a vida em risco imediato, podem necessitar de hospitalização ou limitar a autonomia do paciente. O grau 4 corresponde a reações com risco iminente de vida, exigindo atendimento médico urgente — como no caso relatado de embolia gasosa no plexo venoso periganglionar, que afetou a artéria vertebrobasilar. Por fim, o grau 5 representa os eventos mais severos, relacionados a óbitos decorrentes de complicações da ozonioterapia (ISCO3, 2020).

Ressalta-se enfaticamente que não é recomendada a aplicação de ozônio por via intravenosa direta, mesmo que se utilize bomba de infusão controlada e volumes reduzidos de até 20 ml, devido ao risco de embolia gasosa. As complicações decorrentes desse tipo de

embolia podem variar desde sintomas leves, como sensação de borbulhamento na região axilar, até manifestações mais graves, incluindo tosse, sensação de pressão no peito, tonturas, alterações visuais (como ambliopia), crises de hipotensão, sinais de isquemia cerebral com paresia de membros, e em casos extremos, podendo levar à morte (SCHWARTZ *et al.*, 2011).

A ozonioterapia sistêmica não deve ser realizada durante o primeiro trimestre da gestação (0 a 13 semanas), período crítico para o desenvolvimento embrionário e fetal. No contexto do esporte competitivo, essa terapia pode interferir na oxigenação muscular ao aumentar os níveis de 2,3-difosfoglicerato, o que requer autorização e justificativa médica para evitar conflitos legais. Além disso, em pacientes que utilizam anticoagulantes, a administração concomitante de ozônio pode alterar a via de coagulação, tornando necessário o acompanhamento regular do Índice Internacional Normalizado (INR) (ISCO3, 2020).

#### 2.4.4 Responsabilidade do biomédico

Em relação à atuação dos profissionais biomédicos, o Conselho Federal de Biomedicina estabelece, por meio da Resolução nº 327/2020, que esses profissionais estão autorizados a utilizar práticas integrativas e complementares, como ozonioterapia, acupuntura, musicoterapia, quiropraxia, arteterapia, entre outras. É essencial ressaltar que o biomédico é legalmente capacitado para desempenhar a aplicação do ozônio por diferentes vias de administração: tópica, injetável, retal e vaginal. Essa Resolução concede ao biomédico a permissão para prestar atendimento aos pacientes que necessitam do serviço, além de permitir que exerça funções de supervisão e coordenação em todas as etapas do SUS. No entanto, é imprescindível que o profissional possua diploma de ensino superior devidamente reconhecido e esteja em situação regular junto ao seu Conselho Regional (BRASIL, 2020).

No contexto da habilitação em ozonioterapia, é fundamental que o biomédico atue estritamente dentro dos limites legais e éticos da profissão. O exercício dessa prática requer formação específica reconhecida, conforme diretrizes do Conselho Federal de Biomedicina. O profissional que realiza ozonioterapia sem a devida habilitação está sujeito a sanções severas, incluindo advertência, suspensão e até cassação do registro profissional, uma vez que tal conduta configura infração gravíssima, conforme alerta do Conselho Regional de Biomedicina 1ª Região. Além disso, exercer essa técnica sem regulamentação legal constitui crime de atuação profissional sem a devida autorização legal, conforme previsto no Código Penal. Dessa forma, a atuação segura, ética e legal na ozonioterapia demanda não apenas entendimento técnico, mas também a adesão estrita das normas que governam a atividade biomédica (CRBM, 2025)

O profissional biomédico detenha conhecimento teórico e prático aprofundado para o exercício adequado, ético e seguro da ozonioterapia, a aplicação dessa técnica deve ser realizada exclusivamente com equipamentos devidamente regulamentados e autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), de modo a assegurar a conformidade com os padrões de segurança e eficácia exigidos. Ademais, é obrigatória a comprovação de formação específica por meio de curso livre com carga horária mínima determinada, ou especialização em Terapias Integrativas e Complementares, cuja grade curricular contemple a disciplina de ozonioterapia. A qualificação é essencial para respaldar a atuação profissional, garantindo que o procedimento seja conduzido com responsabilidade, em conformidade com os protocolos clínicos reconhecidos e com as normativas estabelecidas pelos órgãos reguladores (BARROS; COSTA, 2024).

A definição da via de administração do ozônio é uma responsabilidade exclusiva do profissional capacitado na prática da ozonioterapia, é necessário que o profissional tenha domínio técnico e conhecimento aprofundado sobre as diferentes doenças, os protocolos reconhecidos internacionalmente, além das indicações, contraindicações e diretrizes específicas do tratamento. Também é sua função estabelecer a concentração, a dose e a frequência das aplicações, sempre seguindo boas práticas clínicas, com o objetivo de garantir segurança e eficácia terapêutica. Além disso, é importante que o profissional leve em consideração as particularidades de cada paciente, avaliando fatores clínicos e individuais que possam influenciar a resposta ao tratamento, promovendo uma abordagem segura e personalizada. (MELO *et al.*, 2020).

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As doenças autoimunes vêm se consolidando como um desafio crescente para o sistema de saúde, não apenas pela complexidade de sua fisiopatologia e pelas dificuldades inerentes ao diagnóstico, mas também pelos profundos impactos causados na qualidade de vida dos indivíduos afetados. A elevação nos índices dessas patologias, associada à diversidade de manifestações clínicas e aos custos elevados para o sistema público e privado, evidencia a urgência na busca por terapias mais abrangentes, individualizadas e eficazes.

Diante desse cenário, a ozonioterapia tem ganhado destaque como uma alternativa terapêutica complementar, sendo reconhecida como Prática Integrativa e Complementar em Saúde (PICS) pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Dotada de propriedades anti-inflamatórias, imunorreguladoras, regenerativas e de melhoria da oxigenação dos tecidos, essa abordagem tem demonstrado benefícios consideráveis no tratamento de diversas doenças autoimunes, como lúpus, artrite reumatoide, fibromialgia, psoríase e síndrome de Sjögren, de acordo com pesquisas recentes.

O biomédico, por outro lado, exerce uma função fundamental na garantia da segurança durante a realização desse procedimento, a atuação desse especialista é respaldada por formação técnica específica e regulamentação profissional, sendo responsável por garantir a aplicação correta dos protocolos, avaliar as indicações e contraindicações, e promover a segurança terapêutica dos pacientes. Conclui-se, portanto, que a ozonioterapia, quando aplicada com responsabilidade e em conformidade com as normas estabelecidas pelos órgãos competentes, constitui uma opção terapêutica complementar de grande valor no enfrentamento das doenças autoimunes. Reforça-se ainda a importância de fomentar pesquisas científicas que aprofundem o conhecimento sobre sua eficácia e segurança, a fim de consolidar seu uso baseado em evidências e ampliar as possibilidades de cuidado no contexto das práticas integrativas em saúde.

## REFERÊNCIAS

AEPROMO – Asociación Española de Profesionales Médicos en Ozonoterapia. **Vías de administración del ozono.** Madrid: *AEPROMO*, 2017. Disponível em: <https://aepromo.org/diplomatura/wp-content/uploads/2017/08/V%C3%8DAS-DE-ADMINISTRACI%C3%93N-DEL-OZONO.pdf>. Acesso em: 8 abr. 2025.

AMORIM, Brunna Beatriz de Oliveira; MARTINS, José Arthur Duca de Assis Ferreira; LIMA, Cristiane Gomes. **Ozonioterapia como prática integrativa e complementar no Sistema Único de Saúde.** *Research, Society and Development*, v. 12, n. 12, p. e150121244059-e150121244059, 2023. DOI: 10.33448/rsd-v12i12.44059. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/44059>. Acesso em: 7 nov. 2024.

ANDRADE, Pedro Henrique de Almeida. *et al.* **Doenças Autoimunes: Atualização no Diagnóstico e Tratamento em Clínica Geral.** *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 6, n. 10, p. 1999–2009, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n10p1999-2009. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3821>. Acesso em: 24 abr. 2025.

ARÊDES, Carlos Alberto Marques, *et al.* **Estudo descritivo epidemiológico e impacto na saúde mental e qualidade de vida em pacientes com fibromialgia de um Centro de Reumatologia.** *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research*, v. 26, n. supl\_1, p. 39-48, 2024. DOI: [https://doi.org/10.47456/rbps.v26isupl\\_1.44393](https://doi.org/10.47456/rbps.v26isupl_1.44393). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/C8CDZCz4tnLqVr6Hr8LsYsd/?lang=pt>. Acesso em: 17 out. 2024.

ATA, Emre. **A retrospective study for the effect of local ozone injection for treatment of musculoskeletal disorders.** *Medical Science and Discovery*, v. 5, n. 8, p. 290-294, 2018. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglcfindmkaj/https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/529255](https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/529255). Acesso em: 23 maio 2025.

BAETA, Olívia Mazzini, *et al.* **Doença de Crohn - uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, fisiopatologia e patogênese, fatores de risco, diagnóstico clínico, diagnóstico imagiológico, manifestações extra intestinais, tratamento, nutrição e dieta.** *Revista Brasileira de Revisão de Saúde*, [S. l.], v. 4, pág. 17438–17454, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n4-265. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/62125>. Acesso em: 28 out. 2024.

BAÊTA, Olívia Mazzini. *et al.* **Doença de Crohn - uma revisão abrangente sobre a epidemiologia, fisiopatologia e patogênese, fatores de risco, diagnóstico clínico, diagnóstico imagiológico, manifestações extra intestinais, tratamento, nutrição e dieta.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 4, p. 17438–17454, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/62125>. Acesso em: 22 maio 2025.

BALDINI, Chiara *et al.* **Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren syndrome.** *Nature Reviews Rheumatology*, v. 20, n. 8, p. 473-491, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41584-024-01135-3>. Acesso em: 21 maio 2025.

BARBOZA, Marcello Novoa Colombo *et al.* **Correlação entre sinais e sintomas de olho seco em pacientes portadores da síndrome de Sjögren.** *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 71, p. 547-552, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abo/a/YswRFRkRCc9Cg4P4LFfVnCF/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 21 maio 2025.

BARRETO, Mauricio Lima. **Desigualdades em Saúde: uma perspectiva global.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, p. 2097-2108, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/XLS4hCMT6k5nMQy8BJzJhHx/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

BARROS, Rosimar Nogueira.; COSTA, Michell Charlles de Souza. **A ozonioterapia como prática integrativa na biomedicina.** *Revista Mato-grossense de Saúde, [S. l.]*, v. 2, n. 2, p. 210–222, 2024. Disponível em: <https://revistas.fasipe.com.br/index.php/REMAS/article/view/439>. Acesso em: 4 abr. 2025.

BELKAID, Yasmine; HAND, Timothy. **Role of the microbiota in immunity and inflammation.** *Cell*, v. 157, n. 1, p. 121-141, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24679531/>. Acesso em: 22 maio 2025.

BETIM, Fernando Cesar Martins, *et al.* Da Descoberta às Perspectivas da Síndrome de Sjögren: uma Revisão de Literatura. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, v. 13, p. 20-31, 2015. Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Camila-Nunes-De-Morais-Ribeiro/publication/312232253\\_Da\\_Descoberta\\_as\\_Perspectivas\\_da\\_Sindrome\\_de\\_Sjogren\\_uma\\_Revisao\\_de\\_Literatura/links/625eba809be52845a90fc704/Da-Descoberta-as-Perspectivas-da-Sindrome-de-Sjoegren-uma-Revisao-de-Literatura.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Camila-Nunes-De-Morais-Ribeiro/publication/312232253_Da_Descoberta_as_Perspectivas_da_Sindrome_de_Sjogren_uma_Revisao_de_Literatura/links/625eba809be52845a90fc704/Da-Descoberta-as-Perspectivas-da-Sindrome-de-Sjoegren-uma-Revisao-de-Literatura.pdf). Acesso em: 21 maio 2025.

BITENCOURT, Rafael Mariano; COAN, Franciele Cardozo. O uso da vitamina d em doenças autoimunes: revisão sobre o potencial terapêutico. *Inova Saúde*, v. 9, n. 1, p. 12-33, 2019. Disponível em: <https://www.periodicos.unesc.net/ojs/index.php/Inovasaude/article/view/4410>. Acesso em: 02 maio 2025.

BJORDAL, Oddbjørn. *et al.* **Primary Sjögren's syndrome and the eye.** *Survey of Ophthalmology*, v. 65, n. 2, p. 119–132, 1 mar. 2020. Disponível em: [https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257\(19\)30283-8/fulltext](https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257(19)30283-8/fulltext). Acesso em: 20 maio. 2025.

BOCCI, Velio Alvaro. **Ozone: A new medical drug.** 2. ed. Dordrecht: Springer, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-14131-2>. Acesso em: 24 maio 2025.

BOCCI, Velio Alvaro. **Ozone: A new medical drug.** Dordrecht: Springer, 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-90-481-9234-2>. Acesso em: 21 maio 2025.

BOCCI, Velio Alvaro. **Scientific and medical aspects of ozone therapy.** *State of the art. Archives of Medical Research*, v. 37, n. 4, p. 425–435, 1 maio 2006. DOI:

10.1016/j.arcmed.2005.08.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624639/>. Acesso em: 17 out. 2024.

BOUILLON, Roger. **Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D.** *Nature Reviews Endocrinology*, 13, 466–479, 2017. DOI: 10.1038/nrendo.2017.31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387318/>. Acesso em: 17 out. 2024.

BRAIDE, Paulo Vitor Loiola; REZENDE, Tulio Martins; DO CARMO, Monique Santos. **Esclerose Múltipla: uma revisão de literatura sobre os aspectos gerais da doença.** *Revista de Estudos Multidisciplinares UNDB*, v. 3, n. 3, 2023. Disponível em: <https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/174>. Acesso em: 1 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Doença de Crohn.** Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/doencacrohn.pdf>. Acesso em: 07 nov. 2024.

CARNEIRO, Jorge *et al.* **When three is not a crowd: a crossregulation model of the dynamics and repertoire selection of regulatory CD4+ T cells.** *Immunological reviews*, v. 216, n. 1, p. 48-68, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-065X.2007.00487.x>. Acesso em: 10 jan. 2025.

CASTILHO, Amanda Cristina da Silva; LOPES, Camila de Oliveira Pacheco; SALLES, Bruno Cesar Correa. **Fisiopatologia da psoríase e seus aspectos imunológicos: uma revisão sistemática.** *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, p. e256101119346, 30 ago. 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i11.19346. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19346>. Acesso em: 1 nov. 2024.

CASTRO, Christine; GOURLEY, Mark. **Diagnostic Testing and Interpretation of Tests for Autoimmunity.** *Journal of Clinical Immunology*, v. 28, n. 6, p. 535–544, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2832720/>. Acesso em: 10 jun. 2025.

CHANG, Christopher; LIN, Henry. **Dysbiosis in gastrointestinal disorders. Best practice & research.** *Clinical gastroenterology*, 2016; 30(1):3–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691816000056>. Acesso em: 29 out. 2024.

CHUNG, Cecilia. *et al.* **Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: comparison with control subjects from the multiethnic study of atherosclerosis.** *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, [S.l.], v. 41, n. 4, p. 535–544, fev. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.07.004>. Acesso em: 10 jun. 2025.

CIRILO, Hérica Núbia Cardoso. **Estudo clínico de segurança não controlado do uso de drogas vegetais em pacientes atendidos em um ambulatório público de fitoterapia.** Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/items/50b1362e-1f57-49e3-9ddc-7f54fc12ca48>. Acesso em: 7 out. 2024.

CONSELHO REGIONAL DE BIOMEDICINA – 1ª REGIÃO. **Habilitação**. *CRBM-1*, 2025. Disponível em: <https://crbm1.gov.br/habilitacao/>. Acesso em: 8 abr. 2025.

CONTI, Vitoria Zaninetti; *et al.* **Artrite reumatóide - uma revisão abrangente sobre etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento**. *Brazilian Journal of Health Review*, [S. l.], v. 7, n. 4, p. e71603, 2024. DOI: 10.34119/bjhrv7n4-166. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/71603>. Acesso em: 7 nov. 2024.

CORREIA, Rita Estevão. **Alterações hematológicas das doenças autoimunes**. 2021. *Tese de Doutorado*. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/63166>. Acesso em: 1 out. 2024.

COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA-JÚNIOR, Antonio Carlos Souza; PINHEIRO, Adenilson Lobato. **Fatores associados a etiologia e patogênese das doenças autoimunes**. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 48, n. 2, p. 92-106, 2019. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/arquivos/article/view/347>. Acesso em: 2 out. 2024.

COSTA, Cleber Nonato Macedo, *et al.* **Ozonioterapia enquanto prática integrativa e complementar**. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 9, n. 9, p. 4291-4300, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i9.11525. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/11525>. Acesso em: 5 nov. 2024.

COSTA, Larissa Pereira; FERREIRA, Márcia de Assunção. **Knowledge and strategies for coping with fibromyalgia**. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 45, p. e20230213, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2024.20230213>. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/11525>. Acesso em: 20 out. 2024.

COSTENBADER, Karen. *et al.* **Tabagismo e o risco de lúpus eritematoso sistêmico: uma meta-análise**. *Arthritis & Rheumatism*, v. 50, n. 3, p. 849-857, 2009. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.20049>. Acesso em: 22 maio 2025.

CRILLY, Michael, *et al.* **Constitutional symptoms at the onset of rheumatoid arthritis and subsequent arterial stiffness**. *Clinical rheumatology*, v. 29, p. 1113-1119, 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-010-1524-1>. Acesso em: 20 out. 2024.

CUNHA, Ítalo Íris Boiba Rodrigues da, *et al.* **Imunologia desafiadora: uma abordagem profunda nas doenças autoimune do sistema endócrino**. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 724-745, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n2p724-745. DOI: [doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n2p724-745](https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n2p724-745) Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1430>. Acesso em: 28 out. 2024.

DA SILVA MAIA, Heros Aureliano Antunes, *et al.* **Síndrome de Sjögren: um Diagnóstico Diferencial de Polirradiculopatia Desmielinizante Inflamatória Crônica**. *Revista Científica Hospital Santa Izabel*, v. 8, n. 1, p. 34-39, 2024. DOI: [doi.org/10.35753/rchsi.v8i1.513](https://doi.org/10.35753/rchsi.v8i1.513). Disponível em: <https://revistacientifica.hospitalsantaizabel.org.br/index.php/RCHSI/article/view/513>. Acesso em: 28 out. 2024.

DA SILVA, Maria Cristina; FIGUEIREDO, Danielle Soraya Da Silva; PORFÍRIO, Gustavo Bianchini. **Dor crônica no Brasil: análise sobre prevalência, impactos e relações com doenças crônicas.** In: **licença creative Commons.** *Os Anais do I Congresso Médico-Universitário do Centro-Oeste do Paraná está.* 2024. p. 38. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://galaxcms-client-files.s3.amazonaws.com/4989/anaisicomucop.pdf>. Acesso em: 20 out. 2024.

DE ALCANTARA, Patrícia Giselle Almeida de; BENITHÁH, Inessa da Silva; DOS SANTOS, Rahyja Texeira dos. **O papel da biomedicina no diagnóstico e aconselhamento genético nos casos de anemia falciforme / The role of biomedicine in diagnosis and genetic counseling in cases of falciform anemia.** *Brazilian Journal of Development*, [S. l.], v. 7, n. 6, p. 56590–56605, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n6-188. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/31036>. Acesso em: 5 nov 2024.

DE MOURA, Irlena Wisniewska, *et al.* **Relação da histologia do sistema imunológico com a covid-19 e o lúpus eritematoso sistêmico.** *BioSCIENCE*, v. 80, n. 2, p. 32-32, 2022. DOI: <https://doi.org/10.55684/80.2.32>. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/doencacrohn.pdf>. Acesso em: 07 set. 2024.

DE OLIVEIRA SANTOS, Juscelina Kubitscheck; DE SOUZA, Gabriel Barbosa; COSTA, Claudia Guimarães. **Aplicabilidade da ozonioterapia no tratamento da dor crônica: uma revisão integrativa da literatura: Applicability of ozone therapy in the treatment of chronic pain: an integrative literature review.** *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 12, p. 79952-79968, 2022. DOI: <https://doi.org/10.34117/bjdv8n12-209>. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/55559>. Acesso em: 4 apr. 2025.

DE SANTANA, Adna Jwklezja, *et al.* **Sistema imunológico: células, tecidos e órgãos.** DOI: 10.37885/231014763 Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://downloads.editoracientifica.com.br/articulos/231014763.pdf>. Acesso em: 28 out. 2024.

DE SOUSA, Karla Vitória Machado; DE OLIVEIRA, Wallison Fernando Gomes; CABRAL, Mara Régina Lucena. **Uso do ozônio como terapia complementar no tratamento da dor em pacientes com fibromialgia: uma revisão sistemática.** *Facit Business and Technology Journal*, v. 1, n. 45, 2023. Disponível em: <https://revistas.faculdefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/2414>. Acesso em: 06 nov. 2024.

DEAK, Terrence, *et al.* (2015). **Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for pharmacotherapy of stress-related disease.** *Stress*, 18(4), 367–380. DOI: 10.3109/10253890.2015.1053451. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10253890.2015.1053451?scroll=top&needAccess=true#abstract>. Acesso em: 24 out. 2024.

DEUS, Ramão Souza de. *et al.* **Caracterização de pacientes com artrite reumatoide quanto a fatores de risco para doenças vasculares cardíacas no Mato Grosso do Sul.** *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 55, p. 493-500, 2015. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.02.001>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/5xGspL9gkhNNp4Syg6FLRHP/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

DING, Zuoqi; LI, Furong. **Publications in integrative and complementary medicine: a ten-year bibliometric survey in the field of ICM**. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2020, n. 1, p. 4821950, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2020/4821950>. Acesso em: 4 abr. 2025.

DOGRA, Sunil; KAUR, Inderjeet. Childhood psoriasis. **Indian journal of dermatology, venereology and leprology**, v. 76, p. 357, 2010. Disponível em: <https://ijdvl.com/childhood-psoriasis/>. Acesso em: 20 maio. 2025.

DONADELI, Rafael Lourenço. *et al.* **Desafios e oportunidades na promoção da equidade em saúde: perspectivas para políticas públicas e intervenções comunitárias**. *Periódicos Brasil*. Pesquisa Científica, v. 3, n. 1, p. 191-202, 2024.

DOS SANTOS, Mario Marques; RIBEIRO, Lúcia. **Fibromyalgia—offering evidence based treatment**. *Psicosomática y Psiquiatria*, n. 12, 2020. Disponível em: <https://www.raco.cat/index.php/PsicosomPsiquiatr/article/view/391317>. Acesso em: 5 out. 2024.

FRIEDRICH, João Vítor; UHDE, Sara Petrini Ritter; ZANINI, Elaine de Oliveira. **Fibromialgia: importância do conhecimento da doença e seus tratamentos**. *Fag Journal Of Health (FJH)*, v. 2, n. 2, p. 307-314, 14 jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.35984/fjh.v2i2.176>. Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/176>. Acesso em: 24 out. 2024.

FUHR MARCHESINI, Bruna; BAZI RIBEIRO, Silene. **Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas**. *Fisioterapia Brasil*, v. 21, n. 3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.33233/fb.v21i3.2931>. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1283097/efeito-da-ozonioterapia-na-cicatrizacao-de-feridas.pdf](https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1283097/efeito-da-ozonioterapia-na-cicatrizacao-de-feridas.pdf). Acesso em: 4 apr. 2025.

GARCÍA, M. L. *et al.* **Effects of ozone therapy on muscle regeneration and oxidative stress: a clinical trial**. *Muscle & Nerve*, v. 62, n. 5, p. 601-609, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mus.26803>. Acesso em: 24 maio 2025.

GARCIA, M.; THOMPSON, L. **Specific autoantibodies and their clinical relevance in systemic autoimmune diseases**. *Autoimmunity Reviews*, v. 18, n. 5, p. 456-465, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997219300207>. Acesso em: 24 maio 2025.

GIL, Antonio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. - 6. ed. - 3, reimpt. São Paulo. Atlas, 2010.

GOELDNER, Isabela *et al.* **Artrite reumatoide: uma visão atual**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 47, p. 495-503, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000500002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/yD9q5TbmKmRhcKZ39rVKF6D/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 20 maio. 2025.

GOMBART, Adrian; PIERRE, Adeline; MAGGINI, Silva. **A Review of Micronutrients and the Immune System Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection.** *Nutrients*, v. 12, n. 1, 2020. DOI: 10.3390/nu12010236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963293/>. Acesso em: 28 out. 2024.

GONZÁLEZ-MATILLA, Ramón, *et al.* **Effects of neural mobilization in disorders associated with chronic secondary musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis.** *Complementary therapies in clinical practice*, v. 49, p. 101618, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2022.101618>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174438812200086X#>. Acesso em: 29 set. 2024.

GOTTSCHALK, Timothy; TSANTIKOS, Evelyn; HIBBS, Margaret. **Pathogenic Inflammation and Its Therapeutic Targeting in Systemic Lupus Erythematosus.** *Frontiers in Immunology*, v. 6, 28 out. 2015. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00550. Acesso em: 22 maio 2025.

ILCHMANN-DIOUNOU, Hanna; MENARD, Sandrine. **Psychological stress, intestinal barrier dysfunctions, and autoimmune disorders: an overview.** *Frontiers in immunology*, v. 11, p. 1823, 2020. Disponível em <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01823/full>. Acesso em: 29 set. 2024.

ÍNAL, M. *et al.* **Os efeitos da terapia com ozônio e da combinação de coenzima Q(1)(0) em marcadores de estresse oxidativo em indivíduos saudáveis.** *Irish Journal of Medical Science*, v. 180, n. 3, p. 703–707. 2011 DOI: 10.1007/s11845-011-0675-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258872/>. Acesso em: 04 abr. 2025.

ISCO3 (2020) **Declaração de Madri sobre Ozonoterapia**, 3 rd ed. Madrid. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). Comitê Científico Internacional de Ozonioterapia.

JOHNSON, K.; LEE, H. **The role of ANA testing in clinical practice.** *Clinical Laboratory Medicine*, v. 39, n. 3, p. 457-469, 2019. Disponível em: [https://www.clinlabmed.theclinics.com/article/S0272-2712\(19\)30041-2/fulltext](https://www.clinlabmed.theclinics.com/article/S0272-2712(19)30041-2/fulltext). Acesso em: 24 maio 2025.

JÚNIOR, Helder Castro Sampaio, *et al.* **Avaliação dos sintomas, complicações, tratamento e efeitos colaterais medicamentosos sobre a qualidade de vida de portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES): revisão de literatura.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 4, p. 10303-10318, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n4-253. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/14982>. Acesso em: 20 out. 2024.

JUNIOR, José Oswaldo de Oliveira; RAMOS, Júlia Villegas Campos. **Adherence to fibromyalgia treatment: challenges and impact on the quality of life.** *BrJP*, v. 2, n. 1, p. 81–87, jan. 2019. DOI: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20190015>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/CtNGZGCR6w5dFxFMFJg58sdr#>. Acesso em: 29 set. 2024.

JUSTIN, Gabriel Luiz Justin; AREND, Giordana Demaman; GOUVEIA, Gisele Damian Antonio Gouveia. **Uso Do Ozônio Medicinal No Tratamento De Dores Lombares.** 2021.

Disponível em: <https://www.editoracientifica.com.br/articles/code/201102335>. Acesso em: 6 nov. 2024.

KAUSHIK, Prashant; KAUSHIK, Richa. **Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis**. *Am J Med.*, 2008;121(6):1245–52. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(08\)00182-4/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(08)00182-4/fulltext). Acesso em: 29 set. 2024.

KIM Soo Y., *et al.* **Flexibility exercise training for adults with fibromyalgia**. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 9(9): DOI: 10.1002/14651858.CD013419. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31476271/>. Acesso em: 24 out. 2024.

KOSTOGLU-ATHANASSIOU, Ifigênia; ATHANASSIOU, Panagiotis. **Dieta antiinflamatória em doenças autoimunes**. *Fronteiras na Nutrição*, v. 11, p. 1497058, 2024.

KUMAR, S.; PATEL, A. **Advances in automated immunoassays for autoimmune diagnostics**. *Journal of Immunological Methods*, v. 494, p. 113020, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022175922000083>. Acesso em: 24 maio 2025.

LAKATOS, Eva Maria. **Metodologia científica**. - 6. ed. São Paulo. Atlas, 2011.

**LES, DIAGNÓSTICO LABORATORIAL NO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS PRINCIPAIS DOENÇAS AUTOIMUNES**. Disponível em: <https://csvlab.com.br/Doencas-autoimunes-LES-e-AR.pdf>. Acesso em: 24 abr. 2025.

LIMA, Elayne Jeysa Alves, *et al.* **Perspectivas contemporâneas no tratamento multidisciplinar de doenças autoimunes**. *Revista Contemporânea*, [S. l.], v. 4, n. 2, p. e3219, 2024. DOI: 10.56083/RCV4N2-066. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/3219>. Acesso em: 15 set 2024.

LIMA, Emerson de Andrade; LIMA Mariana de Andrade. **Imunopatogênese da psoríase: revisando conceitos**. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, n. 6, p. 1151–1158, nov. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000600014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/x9BG5z7pMRVqjrFDRbWvX4N/>. Acesso em: 29 set 2024.

LIMA, Manoel J. A.; FELIX, Erika P.; CARDOSO, Arnaldo A. **Aplicações e implicações do ozônio na indústria, ambiente e saúde**. *Química Nova*, v. 44, n. 9, 1151-1158, 2021. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170759>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/C8CDZCz4tnLqVr6Hr8LsYsd/?lang=pt>. Acesso em: 26 out. 2024.

LIMA, Priscila Cardoso *et al.* **A importância da alimentação adequada para portadores de doenças inflamatórias intestinais e melhoria da qualidade de vida**. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 15, p. e236101523029-e236101523029, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23029>. Acesso em: 10 jan. 2025.

LIN, Yen-Ju; ANZAGHE, Martina; SCHÜLKE, Stefan. **Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis**. *Cells*, 2020; 9(4): 880. DOI:

10.3390/cells9040880. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32260219/>. Acesso em: 24 out. 2024.

LUQUETTI, Camilla Maganhin *et al.* **Lúpus eritematoso sistêmico: manifestações clínicas e diagnóstico.** *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 8, p. 5565-5576, 2024. Disponível em: <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/view/3254>. Acesso em: 20 maio. 2025.

MACHADO, Danielli Tenório Taveira. **Legislação e realidade: o impacto da exclusão social nas pessoas portadoras de doenças autoimunes.** *Revista foco*, v. 17, n. 5, p. e5172-e5172, 2024. DOI: 10.54751/revistafoco.v17n5-135. Disponível em: <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/5172>. Acesso em: 15 set. 2024.

MARTINELLI, Mauro; ROMANELLO, Daniele. **Systemic ozone therapy may improve the perception of quality of life: ozonized glucose solution 5% extends reach to patients ineligible for blood infusion.** *Cureus*, v. 16, n. 7, e64629, 16 jul. 2024. DOI: 10.7759/cureus.64629. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11325171/>. Acesso em: 5 abr. 2025.

MATTSSON, Malin *et al.* **Uncertainty and opportunities in patients with established systemic lupus erythematosus: a qualitative study.** *Musculoskeletal Care*, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/msc.220>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/msc.220>. Acesso em: 15 set. 2024.

MCINNES, Iain; SCHETT, Georg. **Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis.** *The Lancet*, v. 389, n. 10086, p. 2328–2337, jun. 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1. Acesso em: 22 maio 2025.

MELO, Vangelina Lins. *et al.* **Ozonotherapy performed by the Nurse in immunomodulation in a patient with “Craurosis vulvar”: experience report.** *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 8, p. e762986153, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i8.6153. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6153>. Acesso em: 4 apr. 2025.

MILHOMEM, Nadia Regina Stefanine; ALMEIDA, Smithiane Ribeiro De. **Aspectos psicológicos de pacientes com doenças autoimunes, esclerodermia: estudo de caso clínico.** *Facit Business and Technology Journal*, v. 1, n. 45, 2023. Disponível em: <https://www.jbes.com.br/index.php/jbes/article/view/194>. Acesso em: 25 set. 2024.

MORETTE, Daniela Affonso. (2011). **Principais aplicações terapêuticas da ozonioterapia.** *Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia*, Botucatu. Disponível em: [https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120089/morette\\_da\\_tcc\\_botfmvz.pdf?sequence=1](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/120089/morette_da_tcc_botfmvz.pdf?sequence=1). Acesso em: 04 abr. 2025.

NERI, Hermes Vinícius Nogueira, *et al.* **Lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão abrangente da epidemiologia, manifestações clínicas, abordagens diagnósticas e avanços no tratamento.** *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [S. l.], v. 10, n. 8, p. 1184–1191, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i8.15155. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/15155>. Acesso em: 7 nov. 2024.

NIELSEN, Nete Munk *et al.* **Nível de vitamina D neonatal e risco de esclerose múltipla: um estudo de caso-controle de base populacional.** *Neurology*, v. 88, n. 1, p. 44-51, 2017. Disponível em: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/wnl.0000000000003454>. Acesso em: 22 maio 2025.

OLIVEIRA JUNIOR, José Oswaldo de; LAGES, Gustavo Veloso. **Ozonioterapia em lombociatalgia.** *Revista Dor*, v. 13, p. 261-270, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/R8bvXRnRBkVGTLcW63khn3t/>. Acesso em: 4 abr. 2025.

OLIVEIRA, Ana Laura Araujo Valença de; BARBOSA, Carla Patrícia Alves; FARIAS, Lara Moreira de Souza. **Fisiopatologia da artrite reumatoide (AR) e seu impacto funcional como doença crônica incapacitante.** *SEMPESq - Semana de Pesquisa da Unit - Alagoas*, [S. l.], n. 8, 2020. Disponível em: [https://eventosgrupotiradentes.emnuvens.com.br/al\\_sempesq/article/view/13640](https://eventosgrupotiradentes.emnuvens.com.br/al_sempesq/article/view/13640). Acesso em: 22 out. 2024.

OLIVEIRA, Anieli de Fatima de Fatima de, *et al.* **A importância da alimentação saudável e do estado nutricional adequado frente à pandemia de Covid-19.** *Revista Brasileira de Desenvolvimento*, [S. l.], v. 9, pág. 66464–66473, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n9-181. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/16336>. Acesso em: 28 out. 2024.

OLIVEIRA, Raphael Siza de, *et al.* **Psoríase: muito além da pele- o impacto sistêmico e psicológico no paciente com a doença imunológica.** *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 6, n. 9, p. 1051–1062, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n9p1051-1062. Disponível em: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/3343>. Acesso em: 28 out. 2024.

OLIVEIRA, Victória Vasconcelos de. **A ozonioterapia nas práticas integrativas e complementares do Sistema Único de Saúde.** 2023. Trabalho de Conclusão de Curso. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/50559>. Acesso em: 06 nov. 2024.

PÁEZ, Thalita Toffoli *et al.* **Ozonioterapia: proposta de conteúdo legislativo.** *Diálogos Interdisciplinares*, v. 10, n. 1, p. 393-405, 2021.

PAPACOSTA, Nicolas Garcia, *et al.* **Doença de crohn: um artigo de revisão.** *Revista de Patologia do Tocantins*, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 25–35, 2017. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2017v4n2p25. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/3614>. Acesso em: 25 set. 2024.

PAULA, Carolina Silva Ferreira. **Ozonioterapia: uma prática integrativa e complementar do SUS aliada a estética.** 2022. v. 26, *TCC (Graduação) -Curso de Farmácia, Universidade Iguazu, Revista FT*, 2022. Disponível em: <https://revistaft.com.br/ozonioterapia-uma-pratica-integrativa-e-complementar-do-sus-aliada-a-estetica/>. Acesso em: 04 abr. 2025.

RIGOLON, Jéssica; SILVA, Antônio Artur; ROSIM, Ricardo. **Impacto orçamentário de natalizumabe para o tratamento em primeira linha da esclerose múltipla remitente-recorrente altamente ativa sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro.** *JBES-Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 11, n. 2, p. 128-134, 2019. DOI:

10.21115/JBES.v11.n2.p128-34. Disponível em: <https://www.jbes.com.br/index.php/jbes/article/view/194>. Acesso em: 7 nov. 2024.

ROBERTS, D. *et al.* **Variability in ANA immunofluorescence: the need for standardization.** *Lab Medicine*, v. 52, n. 4, p. 320-328, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/labmed/article/52/4/320/6292136>. Acesso em: 24 maio 2025.

RODRIGUES, Arthur Regatieri, *et al.* **O uso da ozonioterapia para doenças autoimunes: esclerose múltipla e artrite reumatoide.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 6, p. 33188-33200, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n6-510. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/65851>. Acesso em: 7 out. 2024.

RODRIGUES, Douglas Dantas, *et al.* **Diagnóstico clínico e laboratorial do lúpus eritematoso sistêmico.** *Revista de Patologia do Tocantins*, v. 4, n. 2, p. 15 -20, 2017. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2017v4n2p15. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/3448/9738>. Acesso em: 26 out. 2024.

ROMITI, Ricardo *et al.* **Psoríase na infância e na adolescência.** *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 84, p. 09-20, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000100002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/4rgbyTL5TW9xv6LLJX6Fqkx/?lang=pt>. Acesso em: 20 maio 2025.

ROOK, Graham; BRUNET, L. R. **Microbes, immunoregulation, and the gut.** *Gut*, v. 54, n. 3, p. 317-320, 2006. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/54/3/317.1.short>. Acesso em: 22 maio 2025.

SAGAI, Masaru.; BOCCI, Velio. **Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress?** *Medical Gas Research*, v. 1, n. 1, p. 29, 2011. DOI: 10.1186/2045-9912-1-29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22185664/>. Acesso em: 04 abr. 2025.

SANCHEZ, Ana Paula Galli. **Imunopatogênese da psoríase.** *Anais brasileiros de Dermatologia*, v. 85, p. 747-749, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/jQKC3wrwd9LyY3dWSX44zjB/?lang=en&format=html>. Acesso em: 10 jan. 2025.

SANTANA, Adna Jwklezya de, *et al.* **Sistema imunológico: células, tecidos e órgãos.** *Ciências Biológicas e da Saúde: integrando saberes em diferentes contextos - Volume 4*, p. 316–332, 2023. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglcfindmkaj/https://downloads.editoracientifica.com.br/articulos/231014763.pdf](https://downloads.editoracientifica.com.br/articulos/231014763.pdf). Acesso em: 5 out. 2024.

SANTOS, Ana Maria Antunes *et al.* **Síndrome de Sjögren.** *Journal of Biodentistry and Biomaterials*, v. 3, 2017. Disponível em: <https://www.unibjournal.com.br/seer/index.php/jbb/article/view/69>. Acesso em: 21 maio 2025.

SANTOS, José Luís Pires dos. (2016). **Necessidades formativas dos enfermeiros portugueses em ozonoterapia**. Instituto Superior de Educação e Ciências, Lisboa. Disponível em: <http://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/21816/1/Necessidades%20Formativas%20dos%20Enfermeiros%20Portugueses%20em%20Ozonoterapia.pdf>. Acesso em: 04 abr. 2025.

SANTOS, Luanna Viana Oliveira; DOS SANTOS, Carina Oliveira; DA COSTA LIBÓRIO-LAGO, Cristiana. **Ozonioterapia no processo de cicatrização de feridas**. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 7, n. 14, p. e14977-e14977, 2024. DOI: <https://doi.org/10.55892/jrg.v7i14.977>. Disponível em: <http://www.revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/977>. Acesso em: 22 maio 2025.

SANTOS, Sandra Margarida Rodrigues. **Doença de Crohn: etiopatogenia, aspetos clínicos**. *Trabalho de conclusão de curso (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas)* – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, 2013. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4100/1/TESE%20MESTRADO%20SANDRA%20SANTOS.pdf>. Acesso em: 22 maio 2025.

SCHWARTZ, Adriana *et al.* **Guía para el uso médico del Ozono: Fundamentos terapêuticos e indicaciones**. 3. ed. Madri. AEPROMO, 2011.

SENA, Andrea Dantas; SANTOS, Gabriela Sena; DUARTE, Maria do Carmo; AQUINO, Maria Eduarda. **Visão geral da imunidade inata e adaptativa**. Aula apresentada no dia 1 de junho de 2021. Faculdade Pernambucana de Saúde. 2021. ISBN: 978-65-87018-86-7. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/https://repositorio.fps.edu.br/bitstream/4861/549/3/AULA\\_1\\_IMUNOLOGIA\\_BASICA.pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/https://repositorio.fps.edu.br/bitstream/4861/549/3/AULA_1_IMUNOLOGIA_BASICA.pdf). Acesso em: 22 out. 2024.

SILVA, Raimisson Vieira, SILVA LRT, Meireles C, SILVA FC, Pernambuco AP. **Funcionalidade de pacientes com fibromialgia na perspectiva da CIF**. *Rev Cient CIF Brasil*. 2016, 6(6):6-17. Disponível em: <http://www.revistacifbrasil.com.br/ojs/index.php/CIFBrasil/article/view/36>. Acesso em: 24 out. 2024.

SIRE, Alessandro de, *et al.* **Oxigenoterapia no Campo da Reabilitação: Estado da Arte sobre Mecanismos de Ação, Segurança e Eficácia em Pacientes com Músculo Esquelético Distúrbios**. *Biomoléculas*, 2021; 11(3): 356. DOI: [doi.org/10.3390/biom11030356](https://doi.org/10.3390/biom11030356). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/3/356>. Acesso em: 28 out. 2024.

SIRE, Alessandro de, *et al.* **Oxygen-ozone therapy for reducing pro-inflammatory cytokines serum levels in musculoskeletal and temporomandibular disorders: A comprehensive review**. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 5, p. 2528, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052528>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/5/2528>. Acesso em: 7 nov. 2024.

SMITH, Noel. *et al.* **Terapia com ozônio: uma visão geral da farmacodinâmica, pesquisa atual e utilidade clínica**. *Medical Gas Research*, v. 7, n. 3, p. 212-219, 2017. DOI: [10.4103/2045-9912.215752](https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5674660/#ref9>. Acesso em: 04 abr. 2025.

SMITH, Noel; WILSON, Anthony; GANDHI, Jason, VATSIA, Sohrab. (2017). **Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility**. *Medical Gas Research*, 7(3),212-219. DOI: 10.4103/2045-9912.215752. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152215/>. Acesso em: 04 abr. 2025.

SOUSA, Maria Bernardete Cordeiro de; SILVA, Hélderes Peregrino A.; GALVÃO-COELHO, Nicole Leite. **Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase**. *Estudos de psicologia (Natal)*, v. 20, n. 1, p. 2-11, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5935/1678-4669.20150002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/epsic/a/wLn5RGy9pVXSZKryWSPHXTF/?lang=pt>. Acesso em: 02 maio 2025.

SOUZA, Bruno de Castro e; SANCHES, José Antonio. **Manifestações cutâneas no lúpus eritematoso: o que o clínico precisa saber. Diagnóstico e Tratamento**, [S. l.], v. 26, n. 2, p. 65–72, 2021. Disponível em: <https://periodicosapm.emnuvens.com.br/rdt/article/view/187>. Acesso em: 22 out. 2024.

STULL, Courtney; SPROW, Grant; WERTH, Victoria P. **Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist**. *J Rheumatol*, 50(1), 27-35, 2023. DOI: 10.3899/jrheum.220089. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://downloads.editoracientifica.com.br/articulos/231014763.pdf>. Acesso em: 26 out. 2024.

TAN, E. M. *et al.* **The clinical utility of HEp-2 cells in ANA testing**. *Arthritis & Rheumatism*, v. 60, n. 4, p. 1047-1054, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.24381>. Acesso em: 24 maio 2025.

TAVARES, Williany Emilly Moura Ferreira; SANTOS, Elysa Emanuela Alves; SOUZA, Thamyres Fernanda Moura Pedrosa. **Pharmaceutical assistance in autoimmune diseases: lupus and vitiligo, a literature review**. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 11, n. 12, p. e356111234790, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i12.34790. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/34790>. Acesso em: 30 out. 2024.

TRICARICO, Gerardo; TRAVAGLI, Valter. **A relação entre o ozônio e o sangue humano no curso de um estresse oxidativo bem controlado**. 2022. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/biblioteca/a-relacao-entre-o-ozonio-e-o-sangue-humano-no-curso-de-um-estresse-oxidativo-bem-controlado-leve-e-transitorio/370/>. Acesso em: 21 maio 2025.

VIEGAS DA CRUZ, Yasmin *et al.* **Perfil de morbimortalidade da unidade de terapia intensiva de um hospital universitário**. *Journal Health NPEPS*, v. 4, n. 2, 2019. Disponível em: [https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A10%3A31544826/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A140931397&cr=c&link\\_origin=scholar.google.com.br](https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A10%3A31544826/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A140931397&cr=c&link_origin=scholar.google.com.br). Acesso em: 1 out 2024.

WAGNER, Alexandre Silva de, *et al.* **Sistema Imunitário – Parte III O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade**. 2010; 55(11). DOI: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000600007>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/Wq3MQVB7chf7SmdZGLj9pGR/#>. Acesso em: 20 out. 2024.

WASTOWSKI, Isabela J; CARVALHO, Ivan Fiore de; DONADI, Eduardo Antônio. **Patogenia das doenças auto-ímmunes.** *Imunologia Clínica na Prática Médica*, v. 1, 2009.

ZHANG, Xuan *et al.* **The gut microbiota: emerging evidence in autoimmune diseases.** *Trends in molecular medicine*, v. 26, n. 9, p. 862-873, 2020. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/abstract/S1471-4914\(20\)30103-9?dgcid=raven\\_jbs\\_aip\\_email](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/abstract/S1471-4914(20)30103-9?dgcid=raven_jbs_aip_email). Acesso em: 22 maio 2025.