

Avaliação da ozonioterapia sobre a peritonite induzida por carragenina em ratos *Wistar*

Autores: Julia Scalon Ballan Ferreira da Silva¹, Ana Rosa Crisci²

Colaboradores: Wilson Roberto Malfará³, José Roberto Cunha Junior⁴

^{1,2,3,4}Centro Universitário Barão de Mauá

¹juliascalon11@gmail.com - Medicina Veterinária, ²ana.crisci@baraodemaua.br

Resumo

O presente estudo experimental teve como objetivo avaliar a ação da ozonioterapia como tratamento da peritonite induzida por carragenina em ratos *Wistar* da espécie *Rattus norvegicus*. O experimento utilizou-se de 32 animais que foram divididos em 4 grupos, sendo G1 o grupo controle (SHAM), G2 o tratado para peritonite apenas com Ringer lactato, G3 tratado com Ringer lactato ozonizado e o G4 que não recebeu nenhum tratamento para a peritonite induzida. Foi realizada a análise do lavado da cavidade peritoneal (LCP) e análise histopatológica de fragmentos do fígado e do rim de todos os animais no final do estudo. Comparando os dados obtidos, chegou-se ao resultado de que o G3 teve menor a quantidade de células inflamatórias no LCP quando comparado ao G2 e G4, já o histopatológico não apresentou alterações em nenhum dos grupos. Com isso, concluiu-se que a utilização de soro ozonizado via intraperitoneal foi efetivo para tratar a peritonite induzida nos ratos *Wistar*.

Introdução

O ozônio é considerado o agente sanitizante com maior potencial disponível, isso deve-se ao seu grande poder oxidante, sendo, então, mais agressivo que diversas substâncias como por exemplo o peróxido de hidrogênio, ácido hipocloroso, permanganato de potássio, ácido hipoclorídrico e o iodo. Ademais, quando usado como agente germicida se decompõe facilmente em oxigênio, não produzindo resíduos após utilizado. Contudo, esse potencial oxidativo do ozônio possui vantagens e desvantagens que devem ser conhecidas pelo médico veterinário para prevenir algumas consequências como em relação aos materiais que são compatíveis ou não com a utilização dessa substância, nesse caso existem materiais denominados de classe A, como o vidro, que são resistentes ao ozônio, e matérias que são degradados perante a esse composto sendo os de classe B, como o plástico, de classe C, como o ferro, e os de classe D como o nylon (McConnel, 2012; Bocci et al., 2015). No organismo o ozônio possui diversas propriedades que fornecem benefícios aos humanos e animais,

como melhorar o metabolismo corporal e a oxigenação, ter poder bactericida, fungicida e viricida, ativar o sistema enzimático e aperfeiçoar a circulação através dos capilares sanguíneos (Pino *et al.*, 1999; Veranes *et al.*, 1999 *apud* Haddad, 2009; Guinta *et al.*, 2001; Pérez *et al.*, 2003). Ademais, quando o ozônio reage com ácidos graxos insaturados presentes nas membranas celulares há a produção de vários peróxidos hidrófilos, que possuem a capacidade de estimular a criação de substâncias desoxigenantes, que, quando atuam sobre a oxiemoglobina, liberam oxigênio e, por conseguinte, geram o aumento de sua disponibilidade para os tecidos, contribuindo para regeneração celular (Hernández e González, 2001).

O ozônio também contribui para a redução da agregação plaquetária, aumento da taxa de degranulação e liberação de fatores de crescimento plaquetário (PGDF) e fatores de transformação plaquetária-1 (TGF-1), e contribui para o aumento da atividade fagocitária e secreção de mais citocinas imunomoduladoras por parte dos leucócitos (Bocci *et al.*; 1998; Volkhovskaya *et al.*, 2008; Hao *et al.*, 2015 *apud* Basile, 2022). Além do mais, o ozônio promove maior quimiotaxia dos fibroblastos para região sob estresse oxidativo, onde iniciam a produção de fibras colágenas no intuito de reparar a lesão, e é capaz de agir como antialgico, estimulador do sistema reticuloendotelial e anti-inflamatório (Hernández e González, 2001; Kim *et al.*, 2009; Xiao *et al.*; 2017).

Em relação as habilidades terapêuticas do gás ozônio, existe dois mecanismos básicos que as descrevem, podendo ser pela capacidade oxidativa direta que confere ao ozônio seu alto poder antimicrobiano quando em contato direto com microrganismos patogênicos, evidenciando sua capacidade desinfetante e antisséptica (McConnel, 2012; Borges *et al.*, 2017). Além disso, também existe o mecanismo conhecido como impactos indiretos da oxidação que é responsável por produzir mensageiros de estresse oxidativo que irão desencadear respostas do sistema do animal ou do humano na intenção de reparar as lesões existentes e criar um novo equilíbrio redox no organismo (Bocci, 2006; Re *et al.*, 2014; Bocci & Valacchi, 2015; Zanardi *et al.*, 2016).

Na ozonioterapia, que consiste na utilização do ozônio

para fins terapêuticos, o composto usado é produzido a partir do oxigênio medicinal puro, já que a concentração de oxigênio na atmosfera pode variar devido a fatores como altitude, temperatura e poluição do ar, e esse tipo de oxigênio tem potencial de gerar espécies reativas não medicinais, principalmente o dióxido de nitrogênio (Bocci, 2006; Nogales *et al.*, 2008; Viglino, 2008 apud Penido, 2010). Atualmente, essa alternativa terapêutica é considerada complementar a medicina alopática, sendo ambas aplicadas juntas, já que a utilização do ozônio tem-se tornado cada vez mais promissora por ser de baixo custo em comparação a outras terapias e fármacos existentes, além de ser de fácil aplicação. Contudo, o profissional que optar por utilizar tal medida terapêutica deve estar ciente que o ozônio formado pelos aparelhos ozonizadores possui um curto espaço de tempo até que retorne a forma de oxigênio por conta das características instáveis e muito reativas do gás, tendo, geralmente, uma meia vida de 40 minutos (Penido *et al.*, 2010; Aboz, 2024).

Na rotina de médicos veterinários, o ozônio possui diversas aplicabilidades em procedimentos como conchectomia, retorno de anestesia, otites médias, diminuição da dor, sinusites, lesões teciduais e feridas. Em equinos costuma ser muito utilizado para tratamento de afecções locomotoras, de processos isquêmicos, na diminuição dos impactos negativos do metabolismo aeróbico e anaeróbico em animais que exercem máximo esforço em corridas, e como tratamento alternativo nos animais acometidos por abdômen agudo, que na presença do ozônio, instala-se um efeito que conserva o trato gastrointestinal pela modulação de enzimas antioxidantes (Bocci, 2004; Garcia *et al.*, 2008; Haddad, 2009; Viglino, 2008 apud Penido, 2010).

Essa terapia com ozônio possui diversas formas de ser aplicada, variando de acordo com a patologia, podendo, assim, ser utilizado de forma subcutânea, intramuscular, intra ou periarticular e intradérmica quando se deseja efeitos locais ou regionais, no qual, nesses casos, o gás atuará principalmente como anti-inflamatório, controlando a dor e reduzindo edemas através da paralização da quinina, histamina e bradicina, que são mediadores neuroquímicos e pro-inflamatórios, além de inibir também a cicloxigenase II (Ferreira *et al.*, 2013; Marques e Campebell, 2017). Contudo, caso seja necessário efeitos mais sistêmicos no corpo do paciente se utiliza as formas intravenosa e retal, e, além dessas formas, também há a possibilidade de ser intra-vaginal ou por meio da auto-hemoterapia ozonizada que pode ser do tipo maior intravenosa ou menor intramuscular (Lima e Silva, 2019 apud Brito, 2021, p.4). Na clínica veterinária, a insuflação retal é uma das vias mais utilizadas para a ozonioterapia, pois facilita a aplicação, utiliza-se poucos materiais e pouca contenção dos pacientes,

além de ser uma possibilidade interessante para os animais que possuem as veias comprometidas (Oliveira, 2007).

De acordo com Noci (2020), diversas pesquisas evidenciaram também a possibilidade da utilização da ozonioterapia via intraperitoneal através da aplicação direta da mistura gasosa ou de forma diluída, tal via foi vista como viável pois o ozônio reage rapidamente com o exsudato inflamatório que houver na cavidade abdominal, reduzindo, portanto, mais infecções e acelerando a recuperação pelo fato do ozônio ser capaz de ativar neutrófilos e macrófagos da cavidade, que após liberar seus mensageiros para circulação, induzem a produção de TNF-alfa, IL-2 e IFN-gama, ativando ainda mais, por consequência, o sistema imune do paciente. Ademais, independentemente da via escolhida pelo profissional, sempre deverá haver uma devida administração da quantidade de ozônio que será utilizada, na qual deve ser escolhida baseada no grau de estresse oxidativo do animal ou do humano, podendo ser medido qualitativamente ou quantitativamente, pois negligenciar isso pode levar ao óbito (Basile, 2022).

Entretanto, a ozonioterapia não possui apenas benefícios, isto é, em algumas situações específicas a administração dessa terapia se torna completamente não indicada por causar efeitos tóxicos. Isso ocorre quando se utiliza o ozônio várias vezes seguidas e em excesso, causando aumento na descamação e posterior lesão do epitélio glândular, e quando se usa o gás via inalatória traz toxicidade aos pulmões, pois estes não possuem condições bioquímicas e anatômicas para suportar o estresse oxidativo do ozônio. Além dessas situações, também não é indicado a ozonioterapia em pacientes com patologias endócrinas como o hipertireoidismo, pois aumentará a produção do hormônio que já está em excesso (Penido *et al.*, 2010).

Dentre as diversas afecções que são tratadas com o gás ozônio, alguns estudos demonstraram a aplicabilidade positiva dessa mesma terapia em casos de peritonite, fornecendo estimulação do sistema imunológico e reduzindo, assim, a incidência de complicações mais graves ou óbito (Vasil'ev *et al.*, 1995; Kudriavtsev *et al.*, 1997; Laberko *et al.*, 2004; Kolesova *et al.*, 2010; Gadzhiev *et al.*, 2012). A peritonite é uma patologia clínica caracterizada por sinais inflamatórios devido a irritação do peritônio, que consiste na união da membrana serosa parietal e visceral da cavidade abdominal, por agentes infecciosos ou não, e pode ser classificada de acordo com o grau de contaminação sendo séptica ou asséptica, ou com sua origem sendo primária ou secundária. As causas mais comuns da peritonite são por falhas em procedimentos cirúrgicos, traumas e rupturas em órgãos do trato gastrointestinal, urinário ou reprodutor (Bray, 1996; D'ávila, 2012; Bojrab, 2014).

O tratamento geralmente utilizado é a fluidoterapia para

repor a volemia e controlar os desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base, e a laparotomia exploratória para realização da lavagem da cavidade abdominal com solução salina ou ringer lactato aquecidos com a intenção de retirar a fonte de contaminação ou infecção do local. Ademais, para auxiliar mais no combate da proliferação bacteriana, é utilizada uma terapia antimicrobiana desde o pré-operatório até o pós operatório, além disso também há necessidade da utilização de anti-inflamatórios não esteroidais e medicamentos antiendotóxicos (Davis, 2003; House, 2004; Pires, 2016; Silva, 2019). Com isso, no intuito de auxiliar os tratamentos já existentes, a ozonioterapia aplicada a peritonite na medicina veterinária tem a necessidade de ser mais analisada e estudada a fim de comprovar sua possível efetividade e, portanto, passar a ser classificada também como um tratamento coadjuvante para peritonite.

Objetivos

O objetivo desse estudo foi avaliar a ação da ozonioterapia no tratamento de peritonite induzida experimentalmente por carragenina em ratos *Wistar*.

Materiais e Métodos

Esta pesquisa tratou-se de um estudo experimental para analisar o uso da ozonioterapia no tratamento de peritonite induzida por carragenina a 2% em ratos da espécie *Rattus norvegicus* da linhagem *Wistar*, realizado no biotério do Centro Universitário Barão de Mauá. A bibliografia usada como base foi obtida através de bases de dados, livros e documentos de caráter científico como artigos do Scielo, PubVet e Google acadêmico, além de teses acadêmicas. A pesquisa teve início após a aprovação do Conselho do Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal CEUA-CEPan-B.M. com o protocolo nº497/23. Foram utilizados 32 animais com 22 dias de idade, peso aproximado de 300 gramas e sem distinção de sexo. Os ratos foram alocados aleatoriamente em gaiolas individuais no biotério do Centro Universitário Barão de Mauá, onde tiveram água e alimentação a vontade durante todo o período do estudo. Os animais foram distribuídos aleatoriamente e igualmente em 4 grupos sendo, portanto, 8 ratos por grupo. O grupo G1 Controle (SHAM) são os animais que não sofreram a indução da peritonite, e não receberam nenhum tipo de tratamento. O grupo G2 recebeu 20 mL da solução de Ringer Lactato por via intraperitoneal, diariamente, durante 7 dias como tratamento da peritonite. O grupo G3 recebeu 20 mL da solução de Ringer Lactato ozonizado na concentração de 50 mg/L por via intraperitoneal, diariamente, durante 7 dias como tratamento da peritonite. O grupo G4 após indução da peritonite não recebeu nenhum tratamento. No oitavo dia do experimento, os 32 animais foram

anestesiados, via intramuscular, com uma mistura de 100mg/kg de cloridrato de ketamina e 5mg/kg de cloridrato de xilazina com o intuito de realizar a coleta do lavado da cavidade peritoneal (LCP) de cada grupo. Após anestesiados, cada animal foi colocado em decúbito dorsal e com o auxílio da tesoura de íris reta de 11cm e da pinça de Adson, foi inoculado 3 mL de PBS na cavidade peritoneal, sendo esta massageada gentilmente por 1 minuto após a aplicação. Ainda em decúbito dorsal, foi coletado do abdômen de cada animal uma amostra de 3 mL do lavado da cavidade peritoneal (LCP), o qual foi conservado em gelo para posteriores análises. Para contagem do número total de células presentes no LCP, foram retiradas 20 µL de cada amostra, as quais foram diluídas em 380 µL de solução de Turk. A contagem total foi feita em uma de Câmara de Neubauer e a contagem diferencial das células presentes no lavado foi feita em esfregaços, preparados em uma citocentrífuga e corados pelo corante Panótico (Laborclin, Paraná, Brasil). Nestes esfregaços foram contadas 100 células em diferentes campos, com aumento de 100x, em microscópio óptico. Após contagem total e diferencial das células, o LCP foi centrifugado por 10 min, 10°C, 400 x g e após esta centrifugação, o sobrenadante do LCP foi coletado e congelado a -80 °C para avaliação posterior de mediadores inflamatórios. Após a coleta do lavado os animais foram eutanasiados por uma sobredosagem de Tiopental sódico, pois é o melhor método de eutanásia em roedores já que o sódico causa depressão do SNC, com mínimo de desconforto, desde que a injeção seja rápida. A dose recomendada para anestésiar essa espécie de roedores é de 40mg/kg, contudo, visando a eutanásia, foi aplicada uma dose de 120mg/kg via intraperitoneal. A confirmação da morte do animal é verificada pela ausência de movimentos torácicos e sinais de respiração; perda da coloração das membranas mucosas; perda do reflexo corneal, avaliado por compressão digital da córnea com retração reflexa do globo ocular; perda de brilho e umidade das córneas e rigor mortis. Após a confirmação do óbito do animal, foram coletadas amostras do rim e do fígado para os procedimentos histotécnicos de rotina, corados pela hematoxilina e eosina, e analisados em microscópio óptico Nikon acoplado a uma câmera de vídeo e monitor de um computador para as fotomicrografias. Os resultados obtidos nos diferentes experimentos foram analisados por teste ANOVA seguido do pós-teste de comparações Múltiplas de Newman-Keuls. Para comparação entre duas amostras não pareadas, foi utilizado o teste t-Student. A significância estatística foi considerada para valores de $p < 0.05$.

Figura 1- Procedimentos Metodológicos

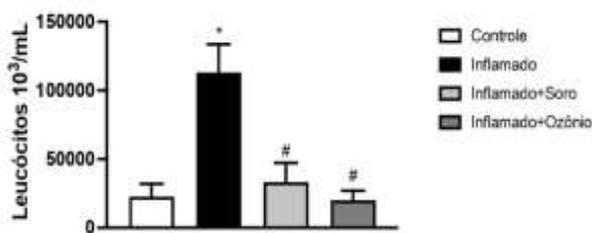


Em A: Indução da peritonite com carragenina 2%; Em B: Aparelho ozonizador; Em C: Aplicação do soro ozonizado nos animais do G3; Em D: Anestesia; Em E: Coleta do lavado da cavidade peritoneal; Em F: Laparotomia para retirada do rim e fígado.
Fonte: Os autores

Resultados

As amostras do lavado da cavidade peritoneal (LCP) destinadas a contagem total de células foram analisadas na Câmara de Neubauer afim de constatar a quantidade de leucócitos presentes em cada animal de todos os grupos. No gráfico 1, constatou-se que o grupo G4 (inflamado e sem tratamento) teve a maior quantidade de leucócitos no LCP, caracterizando uma leucocitose, o G2 (inflamado+soro) e G3 (inflamado+ozônio) tiveram menores quantidades de leucócitos quando comparados com o G4, já que receberam algum tipo de tratamento para a peritonite experimental. Contudo, foi constatado que o G3 foi o grupo que obteve o menor número de leucócitos no LCP, assim como o G1 (controle) que foi o grupo que não sofreu indução da peritonite pela carragenina e, portanto, não passou por um quadro inflamatório do peritônio, isto é, o grupo que recebeu soro ozonizado como forma de tratamento atingiu níveis de leucócitos similares aos dos animais saudáveis do experimento.

Gráfico 1- Quantidade de leucócitos no LCP dos animais do experimento

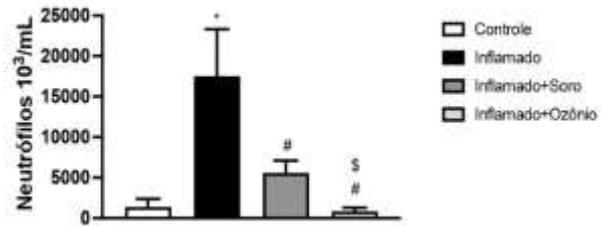


Fonte: Os autores

Em seguida foi realizada a contagem diferencial das células presentes no LCP em esfregaços corado pelo corante panóptico para mensurar a quantidade de neutrófilos e mononucleares de cada animal de todos os grupos. No gráfico 2 observou-se o maior número de neutrófilos no LCP do G4 (inflamado e sem tratamento), o qual apresentou neutrofilia, no G2 (

inflamado+ soro), que recebeu o soro Ringer Lactato como tratamento, apresentou uma grande quantidade de neutrófilos comparado ao G3 (inflamado + ozônio). O G3 demonstrou a menor taxa de células inflamatórias, como o G1 que não foi submetido a peritonite e nenhuma terapia, e apresentou ausência de neutrofilia.

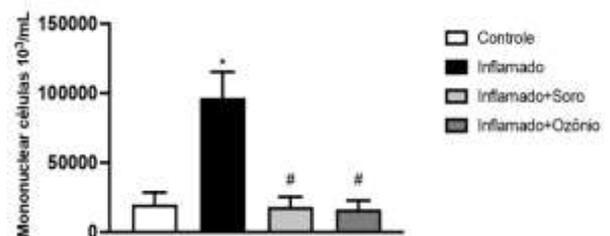
Gráfico 2-Quantidade de neutrófilos no LCP dos animais do experimento



Fonte: Os autores

Em contrapartida, o gráfico 3 mostra que a contagem diferencial das células mononucleares de todos os animais dos grupos 2 e 3, isto é, dos grupos que receberam tratamento para a peritonite induzida, apresentou variações discretas devido ao fato de receberem algum tipo de tratamento e do processo inflamatório a qual foram submetidos ter sido de caráter agudo devido ao curto período do experimento, o que influencia em pouca linfocitose e monocitose. Apenas o G4 obteve quantidades consideráveis dessas células pelo fato de não receber nenhuma terapia contra a peritonite induzida.

Gráfico 3-Quantidade de células mononucleares no LCP dos animais do experimento



Fonte: Os autores

Nas análises histopatológicas do fígado e rim dos grupos experimentais, verificou-se que não foram encontradas nenhuma alteração morfológica importante, pelo curto período de experimentação.

Discussão

A carragenina é uma substância capaz de induzir uma reação inflamatória até 4 horas após a indução da peritonite experimental nos ratos, durante esse período há um aumento de leucócitos e neutrófilos (polimorfonucleares), pela atividade de enzimas que atuam no processo inflamatório como a mieloperoxidase e adenosina deaminase e pelos níveis

de metabolitos como nitrito e nitrato, ademais, essa substância também tem potencial de levar o organismo a uma resposta inflamatória local com alta capacidade (Frode e Medeiros, 2001; Goulart et al., 2002; Junior, 2005), esses achados coincidem com o que foi encontrado neste experimento, ou seja, uma leucocitose e uma neutrofilia. Ao ser aplicada carragenina na cavidade peritoneal, ela provoca uma inflamação aguda, e até uma inflamação crônica, caso a fonte da lesão permaneça por um maior período de tempo agredindo o local (Zachary, 2013). Segundo Silva (2018), para concluir que houve a instalação de peritonite no organismo, alguns indícios devem estar presentes, como por exemplo o aumento na contagem total de células nucleadas e de outros componentes do processo inflamatório como neutrófilos e linfócitos no local da lesão. De acordo com Zachary(2013), a inflamação aguda é uma reação progressiva do tecido vivo com vascularização perante a uma lesão, geralmente ela ocorre de forma bem ordenada e mediada por fatores, como por exemplo, substâncias quimiotáticas, citocinas pró inflamatórias e anti-inflamatórias e moléculas antimicrobianas e citotóxicas. Todo o processo acontece em um curto espaço de tempo, indo no máximo até alguns dias, e de forma mais localizada, é dividido em três fases sequenciais: fluida, celular e reparadora. Durante a fase celular, as substâncias quimiotáticas são liberadas e atraem leucócitos para o local da lesão para que possam fagocitar o agente tóxico ou nocivo, e se necessário, destruí-lo, dentre essas células estão as mononucleares (linfócitos e monócitos) e os neutrófilos que desempenham um papel muito importante na proteção de mucosas, da pele e das serosas contra agentes patogênicos ou tóxicos.

Os neutrófilos geralmente são o primeiro tipo de leucócito atraídos para a lesão, ficando em alta quantidade no local, caracterizando assim uma leucocitose do tipo neutrofilia, isso acontece, pois, o objetivo dos neutrófilos é destruir microrganismos patogênicos, matar células tumorais e eliminar materiais estranhos ao organismo (Zachary, 2013). Constatou-se nesta pesquisa, que tanto leucócitos quanto neutrófilos estavam aumentados no G4 e no G2, que mesmo tratado com ringer lactato ainda teve um aumento dessas células se comparados com o grupo G3 que estava equivalente ao valor do grupo controle (G1), com isso, fica evidente que os animais tiveram um processo inflamatório agudo no peritônio. Esse mecanismo da fase celular da inflamação aguda é chamado de cascata de adesão leucocitária que se inicia com a participação das moléculas quimiotáticas que são liberadas pelas células do animal e pelo patógeno ou substância estranha presente no organismo, essas moléculas ficam em maior concentração nas áreas próximas a lesão em comparação aos capilares e vênulas que comumente

são encontradas, isso gera o “ gradiente quimiotático” que é responsável por direcionar os leucócitos e neutrófilos até a fonte da lesão e todo esse caminho ocorre na superfície luminal de células endoteliais (Zachary, 2013). Se o animal é tratado, esse mecanismo tenderá a durar pouco tempo, o que é característico de inflamações agudas, e isso é o que foi observado neste estudo com os ratos *Wistar*, principalmente quando se comparou a quantidade de neutrófilos e leucócitos dos grupos que receberam tratamento, com o G4 que não recebeu nenhum tipo de terapia para a peritonite, com isso obteve-se as maiores quantidades dessas células no lavado da cavidade peritoneal.

A inflamação aguda pode evoluir para uma inflamação crônica de acordo com o tempo e com a ausência de tratamento, e um dos principais indícios dessa evolução é o desvio das células da resposta inflamatória de neutrófilos para linfócitos e macrófagos, gerando, portanto, uma gradual leucocitose do tipo linfocitose (Zachary, 2013). De acordo com o gráfico 3, em que a maioria dos grupos não tiveram alterações dignas de células mononucleares que indicasse uma progressão de inflamação aguda para crônica, o único grupo que teve quantidades consideráveis dessas células no LCP foi o G4, pois mesmo que o experimento tenha sido realizado em poucos dias, esses animais não receberam nenhuma forma de tratamento e com isso, já estavam tendo um começo gradual de linfocitose além da neutrofilia também identificada no gráfico 2.

O ozônio tem alta capacidade de degradação e forma átomos livres de oxigênio e radicais livres que são muito reativos e, portanto, oxidam vírus, bactérias e compostos orgânicos ou inorgânicos que entrarem em contato com o organismo do animal, além disso é um ótimo indutor da neovascularização, estimulador da reparação tecidual nos tecidos lesionados e é responsável por aumentar a liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais tratadas, o que induz a vasodilatação em áreas isquêmicas e reduz a hipoxia tecidual (Lam, 2004; Alves et al., 2004; Penido, 2010).

A ozonioterapia gera uma analgesia rápida e redução da inflamação pelo seu efeito antioxidante, seja ela de caráter agudo ou crônico, isso deve-se a diversos fatores como o fato do gás ozônio estimular a produção de citocinas, interferons e interleucinas, o que define toda a cascata de resposta imune do sistema imunológico, e inibir a formação de mediadores químicos da inflamação, bloqueando, assim, o processo inflamatório (Vigliano, 2008 apud Penido, 2010). Com isso, é evidente que a utilização de ozônio como tratamento para processos inflamatórios, como a peritonite, teria potencial de sucesso terapêutico devido as ações benéficas que esse gás promove no organismo. Santos(2021) mostrou através de sua pesquisa a eficácia da ozonioterapia no tratamento de peritonite em ratos *Wistar*, em que o grupo tratado com soro ozonizado apresentou uma elevada redução na

contagem de neutrófilos que foi classificada como abaixo do valor que se considera ser um quadro de peritonite, concluindo que o ozônio tem alto potencial anti-inflamatório contra essa patologia. Além disso, também analisou a eficácia de tratar a peritonite apenas como soro ringer lactato, contudo, essa terapia mostrou ser menos eficaz comparada ao ozônio, pois mesmo promovendo redução na taxa de neutrófilos, não foi uma redução suficiente para tirar o animal do quadro de inflamação do peritônio.

Assim como Santos(2021), o presente estudo obteve resultados similares através da análise final dos gráficos que demonstraram que o grupo que recebeu o soro ozonizado tratou efetivamente a peritonite induzida, já que a quantidade de células inflamatórias do G3 estavam similares ao G1(animais saudáveis sem peritonite), em contrapartida, o grupo tratado com soro ringer lactato não obteve a mesma eficácia e manteve níveis consideravelmente elevados de neutrófilos e leucócitos no LCP dos animais, ficando abaixo apenas o G4 que não recebeu nenhum tratamento.

Conclusão

De acordo com os dados obtidos pelo experimento, no tempo e nas aplicações, foi possível identificar a eficácia do soro ozonizado como terapia para peritonite induzida, devido aos benefícios da sua utilização, principalmente pela redução significativa da inflamação peritoneal e, conseqüentemente, a melhora do quadro inflamatório do animal. Vale ressaltar ao profissional veterinário que a clínica é soberana, se sua ação não for a resposta esperada para um tratamento, a ozonioterapia fica reconhecida e aplicada como modalidade terapêutica complementar.

Referências

Associação Brasileira de Ozonioterapia. O que é a ozonioterapia. **Aboz**, [s.l.]. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/>. Acesso em: 06 fev. 2024.

ALVES, G. E. S.; ABREU, J. M. G.; RIBEIRO FILHO, J. D.; MUZZI, L. A. L.; OLIVEIRA, H. P.; TANNUS, R.J.; BUCHANAN, T. Efeitos do ozônio nas lesões de reperfusão do jejuno em eqüinos. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, [s.l.], v. 56, n. 4, p. 433-437, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/MvXMTqr4LPYSwmHPgYZf5gP/>. Acesso em: 19 fev. 2024.

BASILE, R. C.; BACCARIN, R. Y. A. Ozonioterapia em animais domésticos: conceitos básicos e diretrizes. **ARS VETERINARIA**, Jaboticabal, SP, v. 38, n. 4, p. 199-207, 2022. ISSN 2175-0106. DOI: <http://dx.doi.org/10.15361/2175->

0106.2022v38n4p199-207. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvs-vet/resource/pt/biblio-1417205>. Acesso em: 25 jan. 2024.

BOJRAB, M.J. Mecanismos das Doenças em cirurgia de pequenos animais. São Paulo: **Roca**, 3. ed., p. 117-1253, 2014.

BOCCI, V.; BORELLI, E.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. **Drugs, Design and Therapy**, [s.l.], v. 9, n. 15, p. 2677-2685, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028964/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

BOCCI, V.; VALACCHI, G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. **Frontiers in Chemistry**, [s.l.], n. 4, v. 3, p. 1 – 6, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25699252/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

BOCCI, V. A. Scientific and Medical Aspects of Ozone Therapy. **Archives of Medical Research**, [s.l.], v. 37, n. 4, p. 425–435, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624639/>. Acesso em: 20 fev. 2024.

BOCCI, V. A. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. **Mediators of Inflammation**, Siena, v. 13, n. 1, p. 3-11, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203558/>. Acesso em: 20 fev. 2024.

BOCCI, V.; VALACCHI, G.; CORRADESCHI, F.; FANETTI, G. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. **Mediators of Inflammation**, [s.l.], v. 7, n. 5, p. 313-317, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9883965/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

BORGES, G. A.; ELIAS, S. T.; SILVA, S. M. M.; MAGALHÃES, P. O.; MACEDO, S. B.; RIBEIRO, A. P. D. GJERRA, E. N. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, [s.l.], n. 45, v. 3, p. 364-370, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169044/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

BRAY, J. Diagnosis and management of peritonitis in small animals. **In Practice**, [s.l.], v. 18, n. 9, p. 403-413, 1996. <https://doi.org/10.1136/inpract.18.9.403>. Disponível em: <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10>

.1136/inpract.18.9.403. Acesso em: 14 jan.2024.

BRITO, B.; ROIER, E. C. R.; LEMOS, F. O.; FILHO, M.S. Aplicação da ozonioterapia na clínica de pequenos animais: vias de administração, indicações e efeitos adversos: Revisão. **PUBVET**, [s.l.], v. 15, n. 7, p.1-87, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v15n07a859.1-8>.

Acesso em: 15 fev. 2024.

D'AVILA, G.F.L. **Peritonite em Cães**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/69792/000873794.pdf?sequence=1>. Acesso em: 22 jan. 2024.

DAVIS, J. L. Treatment of peritonitis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, [s.l.], v. 19, n. 3, p. 765-790, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14740768/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

FERREIRA, S., MARIANO, R. C., JUNIOR, I. R. G., PELLIZZER, E. P. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v. 34, n. 1, p. 36-38, 2013. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bibli-0-856954>. Acesso em: 25 jan. 2024.

FRODE, T. S.; MEDEIROS, Y. S. Myeloperoxidase and adenosine-deaminase levels in the pleural fluid leakage induced by carrageenan in the mouse model of pleurisy. **Mediators Inflammation**, [s.l.], v. 10, n. 2, p. 223-227, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11577999/>. Acesso em: 23 jan. 2024.

GADZHIEV, N.D.; SUSHKOV, S.V.; KLIMOVA, E.M.; LAVINSKAIA, E.V. The influence of ozone therapy to some immunological parameters in patients with generalized peritonitis. **Klinichna khirurgiia**, [s.l.], n. 7, p. 34-36, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23033776/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

GARCIA, C. A.; STANZIOLA, L.; ANDRADE, I. C. V.; NAVES, J. H. F. ; NEVES, S. M. N.; GARCIA, L. A. D. Autohemoterapia maior ozonizada no tratamento de erliquiose canina – relato de caso. In: **Anais do 35o CONBRAVET (Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária)**, Gramado, 2008. Disponível em: <https://docplayer.com.br/24161699-Autohemoterapia-maior-ozonizada-no-tratamento->

[de-erliquiose-canina-relato-de-caso.html](#). Acesso em: 24 fev. 2024.

GIUNTA, R.; COPPOLA, A.; LUONGO, C.; SAMMARTINO, A.; GUASTAFIERRO, S.; GRASSIA, A.; GIUNTA, L.; MASCOLO, L.; TIRELLI, A.; COPPOLA, L. A autohemotransfusão ozonizada melhora os parâmetros hemorreológicos e a oferta de oxigênio aos tecidos em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica. **Anais de Hematologia**, [s.l.], n. 80, v. 12, p. 745-8, 2001. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11797116/>. Acesso em: 24 fev. 2024.

GOULART, A. C. **Estudo do processo inflamatório na articulação temporomandibular de ratos induzido pela injeção local de carragenina ou de formalina**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001287958>. Acesso em: 23 mar. 2024.

HADDAD, M.A.; SOUZA, M.V.; HINCAPIE, J.J.; JUNIOR, J.J.R.; FILHO, J.D.R.; BENJAMIN, L.A. Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, [s.l.], v. 61, n. 3, p. 539-546, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/8zRQhCvHJTQxm3hxF5D4wRN/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 jan. 2024.

HERNÁNDEZ, O.D.; GONZÁLEZ, R.C. Ozonoterapia en úlceras flebostáticas. **Revista Cubana de Cirugía**, Ciudad de la Habana, v. 40, n. 2, p. 123-129, 2001. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-628179>. Acesso em: 20 jan. 2024.

HOUSE, A.; BROCKMAN, D. Emergency management of the acute abdomen in dogs and cats. **Surgical treatment In Practice**, London, v. 26, n. 10, p. 530-537, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/inpract.26.10.530>. Acesso em: 5 jan. 2024.

JÚNIOR, A.V. **Avaliação da atividade anti-inflamatória dos extratos aquosos de Passiflora alata dryander e Passiflora edulis sims, no modelo da pleurisia induzida por carragenina, em camundongos**. Dissertação (Mestrado em Bioquímica), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis-SC, p. 128, 2005. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/102793>. Acesso em: 7 fev. 2024.

KIM, H. S.; NOH, S. U.; HAN, Y. W.; KIM, K. M.; KANG, H.;

KIM, H.; PARK, Y. M. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. **Journal of Korean Medical Science**, [s.l.], v. 24, p. 368-374, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19543419/>. Acesso em: 10 jan. 2024.

KOLESOVA, O. E.; VASILEV, E.T.; VOLKHOVSKAIA, N.B.; MUMLADZE, R.B.; TKACHENKO, S.B.; SAVINA, G.D. Correction of the antioxidative system during ozone therapy in peritonitis. **Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk**, n. 5, p. 34-39, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20608044/>. Acesso em: 5 fev. 2024.

KUDRIAVTSEV, E.P.; KUDRIAVTSEV, E.P.; MIROSHIN, S.I.; SEMENOV, S.V.; SNIGORENKO, A.S.; SIDOROVICH, I.A. Ozone therapy of diffuse peritonitis in the early postoperative period. **Khirurgiia**, n. 3, p. 36-41, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9235377/>. Acesso em: 5 fev. 2024.

LABERKO, L.A.; KUZNETSOV, N.A.; ARONOV, L.S.; RODOMAN, G.V.; BRONTVEIN, A.T.; SEMENOVA, T.V.; FOMIN, V.V. Correction of enteral insufficiency syndrome in general peritonitis. **Khirurgiia**, n. 9, p. 25-28, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15477808/>. Acesso em: 20 jan. 2024.

LAM, K. K. K.. Ozone Disinfection of SARS-Contaminated Areas. **Medicine and Environmental Science**, Hong Kong, p. 1-6, 2004. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Ozone-Disinfection-of-SARS-Contaminated-Areas-Lam-Plaza/c985ef825b5f1413627bd260e2d746b416ca37f1>. Acesso em: 10 fev. 2024.

MARQUES, A. S., & CAMPEBELL, R. C. Ozonioterapia em feridas de equinos. **Revista Científica do curso de Medicina Veterinária-FACIPLAC**, Brasília-DF, v. 4, n. 2, p. 31-45, 2017. Disponível em: <http://revista.faciplac.edu.br/index.php/Revvet/article/view/327>. Acesso em: 20 fev. 2024.

MCCONNELL, T. The Definitive Guide to Understanding Ozone. **Ozone Solutions**, [s.l.], p. 24, 2012. Disponível em: https://energia-on.com/wp-content/uploads/2015/09/Definitive_Ozone_Guide.pdf. Acesso em: 10 fev. 2024.

NOGALES, C.G.; FERRARI, P. H.; KANTOROVICK, E. O.; MARQUES, J. L. L. Ozone Therapy in Medicine and Dentistry. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, [s.l.], v. 9, n. 4, 2008. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18473030/>. Acesso em: 5 fev. 2024.

OLIVEIRA, J. T. **Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem na saúde do adulto) - Departamento de Enfermagem, Universidade de São Paulo-São Paulo, 2007. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/7/7139/tde-20122007-094050/pt-br.php>. Acesso em: 10 fev. 2024.

PENIDO, B.R., LIMA, C.A. e FERREIRA, L.F.L. Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. **PUBVET**, Londrina, v. 4, n. 40, 2010. Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/2436>. Acesso em: 5 fev. 2024.

PÉREZ, I. L.M.; FERNÁNDEZ, J.L.C.; CEPERO, S.M. Ozonoterapia en el síndrome de malabsorción intestinal secundario a parasitismo por Giardia lamblia: Estudio preliminar. **Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas**, [s.l.], v. 22, p. 145-149, 2003. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-390199>. Acesso em: 5 fev. 2024.

PINO, E, R.; SERRANO, M, A.; RIO, M, R.; GARRIDO, M. Aspectos de la ozonoterapia en pacientes con neuropatía periférica epidémica. **Revista Cubana Enfermería**, [s.l.], v. 15, n. 2, p. 114-118, 1999. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Aspectos-de-la-ozonoterapia-en-pacientes-con-Pino-Serrano/b6612a4967e321832a9e882d1d303af34cdf6db7>. Acesso em: 5 fev. 2024.

PIRES, S.D.S. **Peritonite secundária a perfuração intestinal por ingestão de corpos estranhos em cães: A propósito de quatro casos clínicos**. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016. Disponível em: https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/11427/1/Peritonite%20secund%C3%A1ria%20a%20perfurac%C3%A3o%20intestinal%20por%20ingest%C3%A3o%20de%20corpo%20estranho%20em%20c%C3%A3es_a%20prop%C3%B3sito%20de%20quatro%20casos%20cl%C3%ADnicos.pdf. Acesso em: 5 fev. 2024.

RE, L.; MARTINEZ-SANCHEZ, G.; BORDICCHIA, M., MALCANGI, G.; POCOGNOLI, A.; MORALES SEGURA, M. A.; ROTHCHILD, J.; ROJAS, A. Is ozone preconditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. **European Journal of Pharmacology**, n. 742, v. 50, p. 158-162, 2014.

Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218903/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

SANTOS, T. S. **Estudo do efeito da ozonioterapia através de soro ozonizado em peritonites induzidas experimentalmente em ratos wistar**. Trabalho de conclusão de curso em Medicina Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia-MG, 2021. Disponível em:
<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/32956>. Acesso em: 10 fev. 2024.

SILVA, T. J. F. **Avaliação da eficácia de diferentes protocolos de lavagem peritoneal em cobaias (Cavia porcellus) com peritonite séptica induzida**. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2019. Disponível em:
<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/74/74135/tde-17022020-110841/pt-br.php>. Acesso em: 14 jan. 2024.

SILVA, T.J.F. DORIA, R.G.S.; SILVA, W.K.B.F.; GRIGOLETTO, R.; GINELLI, A.M.G.; ESCODRO, P.B.; OLIVEIRA, N.F.O. Avaliação anatomopatológica das complicações da peritonite fecal em equinos tratados com lavagem peritoneal. **Acta Scientiae Veterinariae**, [s.l.], v. 46, p. 319, 2018. Disponível em:
[https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/acta-scientiae-veterinariae/46-\(2018\)-supl/avaliacao-anatomopatologica-das-complicacoes-da-peritonite-fecal-em-eq/](https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/acta-scientiae-veterinariae/46-(2018)-supl/avaliacao-anatomopatologica-das-complicacoes-da-peritonite-fecal-em-eq/). Acesso em: 20 jan. 2024.

VASIL'EV, I.T. MARKOV, N.I.; MUMLADZE, R.B.; BELOPOLSKII, A.A.; VASINA, T.A. The antibacterial and immunocorrective action of ozone therapy in peritonitis. **Vestnik khirurgii imeni II Grekova**, [s.l.] v. 154, n. 3, p. 56-60, 1995. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8743787/>. Acesso em: 10 fev. 2024.

em: 10 fev. 2024.

VOLKHOVSKAYA, N.B.; TKACHENKO, S.B.; BELOPOLSKY, A. A. Modulation of phagocytic activity of blood polynuclear leukocytes with ozonized physiological saline. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, [s.l.], n. 146, v. 5, p. 559-562, 2008. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19526090/>. Acesso em: 20 fev. 2024.

NOCCI, J.B. WFOT's review on evidence based ozone therapy. **Aboz**, 2020. Disponível em:
<https://www.aboz.org.br/biblioteca/wfot-s-review-on-evidence-based-ozone-therapy-version-1-/265/>. Acesso em: 25 jan. 2024.

XIAO, W.; TANG, H.; WU, MENG, LIAO, Y.; LI, K.; LI, K.; XU, X. Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Bioscience Reports**, [s.l.], v. 37, p. 1-11, 2017. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864782/>. Acesso em: 15 jan. 2024.

ZACHARY, J.F.; MCGAVIN, M.D. **Bases da Patologia em Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

ZANARDI, I. BORRELI, E.; VALACHI, G.; TRAVAGLI, V.; BOCCI, V. Ozone: A multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity. **Current Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 23, p.304-314, 2016. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687830/>. Acesso em: 20 jan. 2024.