

Considerações sobre o uso da Ozonioterapia (O₃) no tratamento de Endometriose
Considerations about the use of Ozone therapy (O₃) in the treatment of Endometriosis
Consideraciones sobre el uso de la Ozonoterapia (O₃) en el tratamiento de la
Endometriosis

Recebido: 14/08/2020 | Revisado: 16/08/2020 | Aceito: 18/08/2020 | Publicado: 23/08/2020

Jynani Pichara Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5858>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: jynanimg@hotmail.com

Carla Roberta Tim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4745-9375>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: carla.tim@universidadebrasil.edu.br

Lívia Assis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-3375>

Instituto Científico e Tecnológico da Universidade Brasil, Brasil

E-mail: livia.assis@universidadebrasil.edu.br

Resumo

A endometriose possui como definição a presença de glândula endometrial e/ou estroma endometrial fora do útero. Pacientes com endometriose possuem um quadro clínico com muita variabilidade, com a prevalência de quadro sintomático de dismenorréia, dispareunia, dor pélvica crônica, disúria, disquezia e infertilidade. Atualmente, é amplamente aceito que a endometriose é uma doença associada a uma resposta inflamatória geral na cavidade peritoneal e que o estresse oxidativo foi proposto como um potencial fator envolvido na fisiopatologia da doença. Diante deste contexto, é importante a busca por alternativas terapêuticas inovadoras e de baixo custo, capazes de prevenir e/ou diminuir a progressão do dano tecidual e amenizar os impactos inerentes a doença. Assim, busca-se com este estudo, através da revisão narrativa, fornecer uma compreensão das evidências atuais disponíveis a respeito da importância da ozonioterapia e sua possível aplicabilidade no tratamento da endometriose. Os relatos científicos mostram que o ozônio tem a capacidade de aprimorar a oxigenação corporal, modular o processo inflamatório, aumentar do sistema antioxidante e

imunológico, ajudar a atenuar doenças ocasionadas por danos oxidativos semelhantes às complicações da endometriose. Dessa forma, as evidências encontradas neste estudo direcionam que a ozonioterapia poderia ser proposta como uma intervenção terapêutica eficaz e segura no tratamento da endometriose, dentro das práticas integrativas. No entanto, não há ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram o efeito da aplicação da ozonioterapia na prevenção, controle e tratamento da endometriose.

Palavras-chave: Ozônio; Ozonioterapia; Endometriose.

Abstract

Endometriosis is defined as the presence of an endometrial gland and / or endometrial stroma outside the uterus. Endometriosis patients have a clinical picture with a lot of variability, with the prevalence of symptomatic dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain, dysuria, dyschezia and infertility. Currently, it is widely accepted that endometriosis is a disease associated with a general inflammatory response in the peritoneal cavity and that oxidative stress has been proposed as a potential factor involved in the pathophysiology of the disease. In this context, it is important to search for innovative and low-cost therapeutic alternatives, capable of preventing and / or decreasing the progression of tissue damage and mitigating the impacts inherent to the disease. Thus, this study seeks, through narrative review, to provide an understanding of the current available evidence regarding the importance of ozone therapy and its possible applicability in the treatment of endometriosis. Evidence shows that ozone has the ability to improve body oxygenation, modulate the inflammatory process, increase the antioxidant and immune system, help to alleviate diseases caused by oxidative damage similar to the complications of endometriosis. Thus, the evidence found in this study indicates that ozone therapy could be proposed as an effective and safe therapeutic intervention in the treatment of endometriosis, within the integrative practices. However, there are no controlled, randomized clinical trials that have evaluated the effect of ozone therapy on the prevention, control and treatment of endometriosis.

Keywords: Ozone; Ozonotherapy; Endometriosis.

Resumen

La endometriosis se define como la presencia de una glándula endometrial y/o estroma endometrial fuera del útero. Los pacientes con endometriosis presentan un cuadro clínico con mucha variabilidad, con prevalencia de dismenorrea sintomática, dispareunia, dolor pélvico crónico, disuria, disquecia e infertilidad. Actualmente, está ampliamente aceptado que la

endometriosis es una enfermedad asociada a una respuesta inflamatoria general en la cavidad peritoneal y que se ha propuesto el estrés oxidativo como un factor potencial involucrado en la fisiopatología de la enfermedad. En este contexto, es importante buscar alternativas terapéuticas innovadoras y de bajo costo, capaces de prevenir y / o disminuir la progresión del daño tisular y mitigar los impactos inherentes a la enfermedad. Por lo tanto, este estudio busca, a través de una revisión narrativa, proporcionar una comprensión de la evidencia actual disponible sobre la importancia de la ozonoterapia y su posible aplicabilidad en el tratamiento de la endometriosis. La evidencia muestra que el ozono tiene la capacidad de mejorar la oxigenación corporal, modular el proceso inflamatorio, aumentar el sistema inmunológico y antioxidante, ayudar a aliviar enfermedades causadas por daño oxidativo similares a las complicaciones de la endometriosis. Así, la evidencia encontrada en este estudio indica que la ozonoterapia podría proponerse como una intervención terapéutica eficaz y segura en el tratamiento de la endometriosis, dentro de las prácticas integradoras. Sin embargo, no existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que hayan evaluado el efecto de la aplicación de la ozonoterapia en la prevención, control y tratamiento de la endometriosis.

Palabras clave: Ozono; Ozonoterapia; Endometriosis.

1. Introdução

A Endometriose possui como definição a presença de glândula endometrial e/ou estroma endometrial fora do útero. É importante destacar que esta doença está presente em 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva e geralmente os locais que esses tecidos se implantam são as regiões dos ovários e retrocervical (Wang, Markhan & Fraser, 2009).

As pacientes com endometriose possuem um quadro clínico com muita variabilidade. É possível verificar uma baixa porcentagem, aproximadamente 3 a 22%, que não possuem sintomatologia clínica e a prevalência é um quadro sintomático manifestado por: dismenorréia, dispareunia, dor pélvica crônica (DPC), disúria, disquezia e infertilidade (Bulun, 2009).

Um estudo realizado por Bellelis, Dias, Pordgaec et al. (2010) avaliaram a epidemiologia e os aspectos clínicos de 892 mulheres diagnosticadas com endometriose. O sintoma mais observado, em uma porcentagem de 56,8% das pacientes pesquisadas, foi a DPC e, em seguida, entre 54,7% das pacientes, observou-se dispareunia de profundidade. Ainda, 39,8% das pacientes foi evidenciada a infertilidade e observou que a base genética e hereditária da doença é muito forte, sendo que 5,3% das participantes da pesquisa relataram

histórico familiar prévio. Outro aspecto interessante no estudo foi a observação que 25% das pacientes possuíam segundo grau completo de escolaridade e 51,9% possuía terceiro grau completo, ou seja, são pacientes em geral com um bom grau de escolaridade.

A endometriose possui algumas classificações. Atualmente, a classificação que mais é aceita e utilizada é a da *American Society of Reproductive Medicine*, revisada em 1996, que define a doença por graus, ou seja, mínima, leve, moderada ou grave, determinadas pela extensão da doença no ovário e peritônio e também pela presença de adesão das tubas ovarianas e bloqueio do fundo de saco de Douglas.

Diante deste contexto, é de extrema importância o desenvolvimento de tratamentos e terapêuticas mais inovadoras, capazes de prevenir e/ou diminuir a progressão do dano tecidual, bem como amenizar os impactos inerentes à doença.

Dentre os recursos terapêuticos, a ozonioterapia consiste em uma modalidade terapêutica integrativa, de baixo custo, cujos benefícios são comprovados pela redução da dor crônica, melhora funcional e da qualidade de vida. O ozônio é um gás invisível a olho nu, composto de moléculas formadas por três átomos de oxigênio, sendo conhecido por ser uma forma menos estável que o oxigênio. O seu nome ozônio vem do grego “ozein” (que significa “aquilo que cheira”). Esse nome foi dado pelo seu odor característico e forte. A Ozonioterapia é uma técnica onde se faz a aplicação desse gás ozônio por alguma via no organismo do paciente para auxílio de determinados tipos de tratamentos. Os principais métodos para administrar o ozônio em um organismo são os seguintes: via subcutânea (SC); intracavitária (espaços peritônio e pleural), intradiscal; intravaginal, intrauretral e vesical, retal e auto-hemoterapia ozonizada, que pode ser dividida em auto hemoterapia maior e auto hemoterapia menor (Bocci, Zanardi & Travagli, 2011).

Assim, o objetivo desta revisão foi fornecer uma compreensão das evidências atuais sobre a ozonioterapia como uma opção de tratamento para a endometriose. Além disso, foi realizada breve revisão dos efeitos da ozonioterapia sobre o tratamento de doenças inflamatórias abdominais, bem como os possíveis mecanismos de ação e a necessidade de novas pesquisas.

2. Referencial Teórico

Endometriose

Atualmente, é amplamente aceito que a endometriose é uma doença associada a uma resposta inflamatória geral na cavidade peritoneal (Lousse et al., 2012). De acordo com Ruder, et al (2008), o estresse oxidativo foi proposto como um potencial fator envolvido na fisiopatologia da doença. Gupta, Goldberg, Aziz et al. (2008) sugeriram em seu trabalho que há uma possibilidade dessa doença ser provinda ou estar ligada ao estresse oxidativo.

A ativação de macrófagos na cavidade do peritônio já foi observada em casos de endometriose pélvica e isso pode levar a um aumento na produção de espécies reativas do oxigênio (ROS) e também de nitrogênio (RNS), associada à redução de antioxidantes, gerando assim um estresse oxidativo e nitrativo, que por sua vez farão gerar uma peroxidação lipídica (Augolea et al., 2009). Produtos como o malondialdeído (MDA) podem ser gerados a partir da peroxidação dos lipídios e estes são reconhecidos pelo organismo como corpos estranhos, fazendo com que resposta antigênica seja desencadeada, produzindo, conseqüentemente, anticorpos (Murphy et al., 1998). É necessário destacar que todos esses processos associados podem levar a danos oxidativos celulares, destacados em células vermelhas sanguíneas e células do endométrio e também do peritônio, o que pode estimular cada vez mais o recrutamento e ativação fagocitária, não permitindo que os danos oxidativos e conseqüentes lesões teciduais na cavidade pélvica atenuem. Ainda, o estresse oxidativo também pode trazer grandes danos às células mesoteliais e levam à indução do aparecimento de sítios de adesão de células endometriais, facilitando os focos de endometriose (Alpay, Saed & Diamond, 2006).

A associação entre endometriose e infertilidade é bem estabelecida na literatura. A taxa mensal de fecundidade em mulheres inférteis com endometriose é de 2 a 10%, enquanto em mulheres saudáveis, a taxa está entre 15 e 20% (Da Broi & Navarro, 2016). Na literatura, é bem explicado como o estresse oxidativo, especificamente os ROS e RNS, podem afetar uma variedade de funções fisiológicas como a maturação de oócitos, ovário esteroidogênese, ovulação, implantação, formação de blastocisto, luteólise e manutenção lútea na gravidez. Esses radicais ainda podem afetar a fertilidade em mulheres com endometriose em concepção natural ou assistida. O desequilíbrio entre espécies reativas e mecanismos antioxidantes pode levar à oxidação e nitração de estruturas do ambiente peritoneal, líquido folicular e ovário

circundante, o que pode explicar parcialmente a infertilidade estar associada à endometriose (Augolea et al., 2009).

HSU et al. (2010) afirmam que uma história completa e exame físico, incluindo espéculo e exame bimanual, podem ajudar no diagnóstico. Como essa doença dependente de estrogênio, que ocorre em mulheres na menstruação, suspeita-se mais de endometriose em mulheres com dor cíclica associada à menstruação. Essa dor cíclica não é patognomônica para a endometriose, pois as mulheres com miomas e adenomiose também podem ter dismenorreia. Além disso, muitos pacientes com endometriose apresentam dor pélvica crônica não-menstrual, com queixa de dor em outros momentos, como na ovulação. Os pacientes também podem ter dispareunia, dor no intestino ou na bexiga ou fadiga crônica.

Pacientes com endometriose podem sofrer de outras síndromes dolorosas, como síndrome de bexiga dolorosa, síndrome do intestino irritável, fibromialgia e enxaquecas. A endometriose pode ser associada também a outros sintomas intestinais ou da bexiga, que incluem constipação, diarreia ou frequência ou urgência urinária cíclica. Tais sintomas podem ajudar a orientar nas investigações e imagens. Sintomas gastrointestinais têm sido associados com lesões no intestino. A dispareunia é aumentada com lesões nos ligamentos útero-sacral e dismenorreia grave tem sido associada a aderências do fundo de saco (Fauconnier & Chapron, 2005).

A laparoscopia é útil no diagnóstico de endometriomas, pois são facilmente visualizados e são frequentemente associados a aderências ovarianas. A inspeção e biópsia da superfície da parede do cisto são importantes, pois excluem a neoplasia ovariana. A retirada da parede do cisto endometriótico do ovário é recomendada devido à alta taxa de recorrência após a drenagem laparoscópica de um endometrioma sem remoção. Contudo, o tratamento operatório dos endometriomas também está associado à reserva ovariana diminuída e insuficiência ovariana prematura. Assim, o tratamento operatório de endometriomas é controverso em mulheres que desejam fertilidade futura. É difícil avaliar a extensão da endometriose com infiltração profunda na laparoscopia diagnóstica sozinha, mas pode ser apreciado durante a laparoscopia operatória (Hsu et al., 2010).

Ainda Hsu et al. (2010) afirmam que na laparoscopia a endometriose pode ser visualizada como implantes peritoneais, janelas peritoneais, endometriomas e nódulos infiltrados profundos de endometriose, que podem estar associados com aderências. A cor, tamanho e morfologia das lesões endometrióticas são altamente variáveis de pessoa para pessoa. Os implantes endometrióticos na pelve ocorrem mais frequentemente no lado esquerdo, embora o motivo dessa assimetria não seja conhecido. Na histopatologia, o

diagnóstico de endometriose requer a presença de duas ou mais dessas características histológicas: epitélio endometrial, glândulas endometriais, estroma endometrial e macrófagos carregados de hemossiderina.

Os exames de imagem têm utilidade limitada no diagnóstico da endometriose, pois carece de resolução adequada para identificar aderências ou implantes peritoneais superficiais. O ultrassom é barato e fácil de executar, mas dependente do usuário. Como a tomografia computadorizada da pelve não visualiza bem os órgãos pélvicos, não é útil no diagnóstico de endometriose. Um papel importante para a tomografia computadorizada com contraste é detectar o envolvimento ureteral e possíveis insuficiências renais (Bazot, Malzy & Cortez, 2007).

A ressonância magnética (RM) tem uma imensa importância para diagnosticar a endometriose, identificando lesões relacionadas às aderências e também demonstrando e avaliando a extensão das lesões subperitoneais, sintomas pelos quais não são visíveis à laparoscopia. Dessa forma, a RM apresenta ótima sensibilidade e uma especificidade maior que 90% para endometriose profunda (Wikes, Clark & Khan, 2004). Francisco, D'Ippolito, Silva et al. (2005) afirmam que é muito importante destacar que a RM para endometriose é mais específica que os achados de ultrassonografia e tomografia computadorizada.

A forma de tratar a endometriose varia muito de acordo com os achados clínicos do paciente. Geralmente, as principais manifestações clínicas são a dor pélvica ou infertilidade. Hoje em dia, os principais tratamentos para endometriose são a cirurgia, a terapia de supressão ovariana ou ambas associadas (Kennedy et al., 2005). Pacientes que relatam dor pélvica e têm uma avaliação clínica sugestiva de endometriose acabam sendo levados a fazer o tratamento inicial de forma empírica e usam-se anticoncepcionais orais sem o diagnóstico definitivo. Caso, em aproximadamente três meses, a paciente não obtiver melhoras ou houver a suspeita de endometriose profunda infiltrativa, são indicados o uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) por três meses e, em seguida, a manutenção é feita com anticoncepcionais orais. Ainda assim, caso a paciente possuir recidiva da dor, exame de imagem que sugira endometrioma maior que 3 cm ou o médico suspeitar de aderências, a indicação é cirúrgica (Kennedy et al., 2005).

Faz-se necessário mencionar as contraindicações dos medicamentos utilizados para o tratamento da endometriose. Maul et al. (2014) afirmam que existem limitações no uso contínuo de contraceptivos orais por algumas mulheres, pelo qual correm sérios riscos de quadros tromboembólicos. Davis & MCMillian (2003) dizem que os análogos de GnRH

podem desencadear síndromes muito parecidas com climatério, com sintomas como fogachos, grande redução de libido, irritabilidade, perda de minérios nos ossos, entre outros.

Diante deste contexto, baseado na constante busca por tratamentos cada vez mais seguros e efetivos para o tratamento da endometriose e que consequente reduzam o consumo de fármacos de elevada toxicidade, foi levantada a hipótese de que a utilização de terapias integrativas poderiam constituir um tratamento com maior potencial para atenuar a doença. Todavia, faz-se necessário o aprofundamento de estudos na área para elucidar os efeitos da utilização destas abordagens terapêuticas, particularmente porque o resultado destes tipos de aplicação, a exemplo da ozonioterapia no tratamento da endometriose ainda é desconhecido.

Ozonioterapia

O ozônio (O_3), um gás descoberto em meados do século XIX, é uma molécula composta por três átomos de oxigênio em uma estrutura dinamicamente instável devido à presença de estados mesoméricos. O gás é incolor, com odor amargo e explosivo na forma líquida ou sólida. Tem uma meia-vida de 40 minutos a $20^\circ C$ e cerca de 140 minutos a $0^\circ C$. Sua função básica é proteger os seres humanos dos efeitos nocivos da radiação UV. O ozônio ocorre a menos de $20\mu g/m^3$ da superfície da Terra em concentrações perfeitamente compatíveis com a vida. Embora o O_3 tenha efeitos perigosos, os pesquisadores afirmam que ele tem muitos efeitos terapêuticos (Di Paolo, Bocci & Gaggioti, 2004).

O início da produção de geradores médicos precisos de O_3 só recentemente permitiu que os mecanismos, a ação e a possível toxicidade do O_3 fossem avaliados por ensaios clínicos (Bocci, 1999).

O ozônio tem capacidade para oxidar compostos orgânicos e tem efeitos tóxicos bem conhecidos no trato respiratório quando presentes em alta concentração no ambiente. Em uso médico, o gás produzido a partir de oxigênio de classe médica é administrado em doses terapêuticas precisas, e nunca por inalação, e defende que ele tem excelentes benefícios à saúde em cárie dentária, diminui o colesterol no sangue e estimula as respostas antioxidantes, modifica a oxigenação no músculo em repouso e é usado no tratamento complementar de síndromes hipóxicas e isquêmicas (Bocci, 2006).

Após ser introduzido no organismo, o ozônio tem a capacidade de aprimorar a oxigenação corporal, modular o processo inflamatório e aumentar o sistema antioxidante e imunológico (Recio Del Pino et al., 1999, Anzolin & Bertol, 2018). Tem sido demonstrado que a terapia com pequenas doses de ozônio exibe farmacologia estudada em literatura bem

fundamentada, exposta no mundo todo, e é vista como um item que completa e que realiza melhorias no tratamento de várias doenças como: doenças ou condições inflamatórias crônicas, doenças vasculares inflamatórias, artrite reumatóide e feridas de difícil reparo (Viebahn-Hansler, Fernández & Fahmy, 2016).

Estudos mostram que a eficiência dos glóbulos vermelhos aumenta com o tratamento com o gás ozônio, certificando um melhor suprimento de oxigênio tecidual. Além disso, é possível verificar redução de adesão plaquetária, agindo como anódino, anti-inflamatório e promissor do sistema retículo-endotelial (Hernández & González, 2001). Sabe-se que parte da dose de ozônio diluído no plasma é neutralizada por antioxidantes livres (ácido úrico, ácido ascórbico, glutathione reduzida - GSH, cisteína e albumina), como também reage com o 14 ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), dando continuidade a reação do ozônio com o sangue (Travagli et al., 2010). Acredita-se que a alta reatividade do ozônio faz com que existam rápidas reações bioquímicas após o contato com o sangue e Bocci et al. (2011) mostraram que, quando ao unir a quantidade de aproximada de 200 mL de sangue humano com 200 mL da mistura gasosa O₂ e O₃, no período de cinco minutos, o ozônio é totalmente eliminado e o oxigênio satura totalmente a hemoglobina.

Com base nas propriedades oxidantes do ozônio, postula-se que a administração controlada de ozônio (denominado mecanismo de pré/pós-condicionamento oxidativo do ozônio) é capaz de promover quatro produtos fundamentais denominados de ozonídeos, aldeídos, peróxidos e peróxidos de hidrogênio (Bocci, 2006). Destaca-se que a interação do ozônio com ácidos graxos da membrana celular produz aldeídos que atuam como mensageiros secundários e induzem mais respostas horméticas adaptativas estimulando a síntese de antioxidantes endógenos, tais como o superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx) (Bocci et al., 2011). Baseado neste fato, aplicação de da mistura de O₂/O₃ é considerada uma terapia pró-oxidante paradoxal, ou seja, que ocasiona uma resposta antioxidante endógena (Bocci et al., 2011).

Ainda, o ozônio em doses terapêuticas têm um papel fundamental em ativar vias moleculares intracelulares, a exemplo das vias responsáveis pela atenuação da resposta inflamatória (vias NF-κB e Nrf2), com consequente redução na liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNFα, IFNγ, IL1β, IL6, IL8), bem como na expressão de genes pró-inflamatórios (vias ciclooxigenase-2 [COX-2] e óxido nítrico sintase indutível [iNOS]) (Binda et al., 2003).

Baseado neste contexto, a ozonioterapia restabelece as vias de sinalização que foram perdidas em condições patológicas, preservando o equilíbrio redox celular (aumentando o

sistema antioxidante endógeno), a função mitocondrial, bem como a regulação dos fatores de transcrição e a modulação do sistema imunológico (Menendez-Cepero, 2018).

Baseado em todos os mecanismos de ação supracitados, implica-se que a ozonioterapia poderia ser efetiva para diversas condições clínicas, incluindo a endometriose.

3. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, exploratória e descritiva. Foi realizada a partir de uma revisão de literatura narrativa através da discussão dos seguintes pontos: os impactos do uso da Ozonioterapia sobre a Endometriose. Desta forma, Pereira et al. (2018) afirmam que esse método é de grande importância pela interpretação do pesquisador de acordo com o assunto em estudo e a ainda completam que a coleta de dados descritiva e a análise dos dados encontrados no contexto tende a ser indutiva.

As bases de dados bibliográficas consultadas foram MEDLINE/PubMed, SciELO e LILACS. Os descritores foram selecionados a partir das definições encontradas nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), sendo eles: Endometriose, Ozônio e Ozonioterapia. Foram escolhidas as referências que tratavam dos assuntos relacionados ao tema proposto e logo após foram submetidos à análise crítica pessoal dos autores (Macedo et al., 2020).

4. Resultados e Discussão

Alguns estudos já foram realizados com a utilização da ozonioterapia (via endovaginal) para tratamentos de doenças inflamatórias abdominais. Duricic, Valpotic, Samardzija (2015) avaliaram o ozônio como um possível tratamento para reduzir a inflamação na endometrite. O método foi fornecido a 15 pacientes com endometrite pós natal e pós abortiva. Com base nos resultados obtidos, os autores concluíram que, no curso do tratamento, todos os pacientes apresentaram melhora no estado geral, a temperatura corporal retornou ao normal, os sintomas de intoxicação diminuíram, o sono e o apetite melhoraram, a síndrome da dor desapareceu mais rapidamente, as descargas patológicas foram eliminadas.

Um outro estudo, realizado em animais (vacas), avaliou a o aumento da taxa de fertilidade após o parto depois da aplicação de ozônio intrauterina. Nesse trabalho, os autores realizaram o tratamento com ozônio no período de 24 e 6 horas após o parto enquanto o grupo controle não recebeu tratamento. Os autores concluíram que a terapia com ozônio apresentou

resultados positivos e favoráveis, uma vez que houve uma diminuição da inflamação relacionada à endometrite (Zobel et al., 2014).

Ainda é possível verificar na literatura um trabalho que avaliou a ozonioterapia no tratamento de infecções uterinas após distocia comparando a antibioticoterapia tradicional em 139 ovelhas (Duricic et al., 2016). Nesse estudo foram separados cinco grupos, sendo eles: controle, retenção de placenta com ozônio, retenção de placenta com antibióticos, distocia com ozônio e distocia com grupos de antibióticos. O gás ozônio foi aplicado no útero por 2 a 3 segundos e foram administrados comprimidos de cloridrato de oxitetraciclina intrauterino. Os autores observaram o efeito dos tratamentos calculando o diâmetro uterino transversal usando ultrassonografia transretal. Concluiu-se que o tratamento com ozônio alcançou melhores resultados do que a antibioticoterapia, pois houve diferença no diâmetro uterino 25 dias após o parto entre o grupo que teve placenta retida com ozônio. Dessa forma, esse estudo mostrou que o ozônio não causou efeitos colaterais negativos e parece ser tão eficaz quanto os tratamentos com antibióticos para essa finalidade.

Ainda, um trabalho recente desenvolvido por Sun et al. (2017), investigou o efeito clínico da recanalização da obstrução das trompas de Falópio pelo ozônio. Neste estudo, 116 pacientes foram divididos aleatoriamente no grupo experimental e grupo controle, com 58 casos em cada grupo. Os 58 pacientes do grupo experimental foram submetidos à perfusão das trompas de falópio pela água do ozônio, enquanto os pacientes do grupo controle foram tratados com os medicamentos anti-inflamatórios e anti-adesão convencionais. Após 6 meses, os pacientes foram submetidos a uma avaliação relacionada a taxa de gravidez e a taxa de re-occlusão das trompas de falópio, enquanto os sintomas foram avaliados e comparados entre os dois grupos após duas semanas. A análise mostrou que a gravidez e taxa de re-occlusão no grupo experimental foram significativamente menores do que as do grupo controle grupo, com diferenças estatisticamente significantes. Contudo, a recanalização das trompas de Falópio por perfusão de ozônio pode aumentar efetivamente a taxa de gravidez e reduzir a re-occlusão das trompas de falópio.

Ainda é possível observar relatos de que a isquemia e/ou lesões peritoneais podem causar aderências intra-abdominais no pós-operatório de cirurgias abdominais, o que pode resultar em dor pélvica e potencialmente infertilidade (Pacheco et al., 2003). É sabido que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na formação de aderências (Barbosa et al., 2010) e que a ozonioterapia apresenta resultados promissores na modulação do processo inflamatório e no aumento das atividades das enzimas antioxidantes, com destaque para as

enzimas SOD, CAT e GPx, atenuando a produção de espécies reativas (Alexandre et al., 2011).

Um estudo avaliou a eficácia da terapia com ozônio em ratas com adesão uterina experimental (AUE). Os autores levantaram a hipótese de que a terapia com ozônio poderia ter efeitos protetores nas aderências intra-abdominais pós-operatórias. Neste estudo foram realizados três grupos experimentais: controle, AUE e AUE + ozônio. A terapia com ozônio foi administrada intraperitonealmente a 0,7mg/kg por dia, por 3 dias. Foram realizadas análises de aderência uterinas, níveis de MDA, SOD, GPx e TNF- α do líquido peritoneal. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu a ozonioterapia teve menor escore de adesão macroscópica, assim como redução níveis de TNF- α peritoneal comparado ao grupo sem tratamento. As alterações no MDA uterino, SOD e GPx induzida por AUE foram significativamente revertidas por ozonioterapia. Desta forma, os autores concluíram que a terapia com ozônio é capaz de atenuar aderências uterinas pós-operatórias modulando os níveis de TNF- α e alterando o estado oxidativo (Binda et al., 2003).

Sabe-se que a exposição a baixas concentrações de ozônio para fins terapêuticos leva o organismo a atuar vias moleculares intracelulares, a exemplo das vias responsáveis pela atenuação da resposta inflamatória (via Nrf2) (Pecorelli et al., 2013). O Nrf2, também chamado de fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2, desempenha um importante papel na fisiopatologia de vários distúrbios mediados pelo estresse oxidativo e inflamação (Hahn, Oliveira, Bock, 2013).

Visto como o regulador central, a ativação de Nrf2 pode levar a expressão de genes que codificam proteínas e enzimas antioxidantes. Dentre os seus genes alvo estão a heme oxigenase 1 (HO-1), SOD, catalase (CAT), NAD (P)H quinona oxidoreductase 1 (NQO1), glutathione S transferase (GST), glutathione reductase (GR), GPx, tioredoxina (Trx) e glutamato cisteína ligase (GCL) (Kaspar, Niture & Jaiswal, 2009). Baseado neste fato, aplicação do ozônio pode ser considerada uma terapia pró-oxidante paradoxal, ou seja, que ocasiona uma resposta antioxidante endógena.

Além disso, a literatura mostra que Nrf2 é capaz de modular a inflamação através de múltiplos mecanismos, como a regulação da homeostase redox e a supressão de genes pró-inflamatórios, diretamente ou através da interação com fator nuclear kappa B (NF- κ B), implicado em processos inflamatórios crônicos (Joseph et al., 2016). É relatado que Nrf2 reduz a inflamação, impedindo o recrutamento de RNA polimerase II para iniciar a transcrição gênica de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-1 β (Kobayashi et al., 2016). Além disso, ajusta a expressão gênica em macrófagos inflamatórios através de uma diafonia

bidirecional com fator de transcrição NF- κ B (Rushworth et al., 2012; Thimmulappa et al., 2006; Shug et al., 2010). Desta forma, pode-se concluir que o O₃ é um potente modulador do processo inflamatório, podendo ser utilizado para o tratamento de diversas doenças inflamatórias crônicas.

Ademais, o tratamento sistêmico de O₃ em voluntários saudáveis é efetivo em aumentar os níveis de Nrf2 nas células mononucleares do sangue periférico com consequente atividade aprimorada SOD e CAT (Re et al., 2014). A administração sistêmica de O₃ em ratos com doença renal crônica (induzida por adenina) inibiu a via NF- κ B e induziu a ativação de Nrf2, resultando na regulação positiva de enzimas antioxidantes e na regulação negativa de substâncias inflamatórias no rim, com consequente atenuação da insuficiência renal e lesão tubulointerstitial (Yu et al., 2016). A terapia provou ser benéfica também para o tratamento de complicações diabéticas e dor na coluna através da ativação de várias vias antioxidantes envolvendo o fator indutível à hipóxia-1 α (HIF-1 α), fator nuclear de células T ativadas (NFAT), vias de proteína 1 ativada (AP-1) e Nrf2 (Braidly, Izadi et al., 2018).

Melo et al. (2020) afirmam que ao estudar o embasamento literário, pode-se notar diversos trabalhos reconhecem a combinação de tratamentos convencionais com a ozonioterapia de forma muito positiva, permitindo concluir dessa maneira que o gás medicinal ozônio é um grande coadjuvante na potencialização do controle de infecções e também no emprego de ação imunomoduladora, fazendo a redução ou o controle do estresse oxidativo.

Zaher et al. (2019) afirmam que a literatura atual mostrou que a maioria dos estudos foram realizadas em modelos animais e que existe uma necessidade crítica de avaliar o efeito do ozônio, administrado de forma segura e particularmente administrada por via transdérmica e vaginal, na reprodução feminina. Dessa forma, estudos futuros devem ser de natureza prospectiva e avaliando o impacto do ozônio terapêutico na qualidade e quantidade de ovócitos em mulheres submetidas a tratamento de fertilidade, especialmente aqueles que tiveram um pior prognóstico devido à baixa reserva ovariana. Além disso, ter um fino revestimento endometrial não é incomum durante o tratamento de fertilidade, assim é de extrema relevância desenvolver estudos para avaliar a ação do ozônio no espessamento do revestimento endometrial, visto que o mesmo é capaz de aumentar a proliferação e síntese celular, bem como a vascularização tecidual, tendo um importante papel biológico no processo de tratamento de diversas doenças.

Por fim, observou-se também que até o momento não há estudos considerando a terapia com ozônio na situação de perda recorrente inexplicável de gravidez, um problema

onde os esforços realizados até o momento não demonstraram nenhuma promessa. Dessa forma, estudos testando a terapia de ozônio pode ser um potencial agente terapêutico.

5. Considerações Finais

De acordo com as evidências demonstradas, pode-se concluir que a ozonioterapia poderia ser proposta como uma intervenção terapêutica eficaz e segura no tratamento da endometriose dentro das práticas integrativas. No entanto, não há ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram o efeito da aplicação da ozonioterapia como tratamento da endometriose.

Desta forma, apesar do número expressivo de artigos científicos disponíveis nas bases de dados pesquisadas sobre a endometriose, há poucos estudos a respeito da ozonioterapia no tratamento da doença, bem como ainda não está claro a elucidação dos mecanismos de ação e dosimetrias efetivas e seguras. Baseado neste fato, é de suma importância o desenvolvimento de pesquisas experimentais e clínicas que possam subsidiar a utilização da ozonioterapia frente à prevenção, ao controle e tratamento da endometriose

Referências

Alexandre, A., Corò, L., Paradiso, R., Dall'aglio, R., Alexandre, A. M., Frascini, F., & Spaggiari, P. G. (2011). Treatment of symptomatic lumbar spinal degenerative pathologies by means of combined conservative biochemical treatments. *Acta neurochirurgica. Supplement*, 108, 127–135. https://doi.org/10.1007/978-3-211-99370-5_20

Alpay, Z., Saed, G. M., & Diamond, M. P. (2006). Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 13(6), 390–398. <https://doi.org/10.1016/j.jsigi.2006.05.002>

Atallah, N. A., & Castro, A. A. Revisão sistemática da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. Recuperado de <http://www.epm.br/Cochrane>

Anzolin, A. P., & Bertol, C. D. (2018). Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática. *BrJP*, 1(2), 171-175. <https://dx.doi.org/10.5935/2595-0118.20180033>

Augoulea, A., Mastorakos, G., Lambrinouadaki, I., Christodoulakos, G., & Creatsas, G. (2009). The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 25(2), 75–81. <https://doi.org/10.1080/09513590802485012>

Barbosa, K. B. F., Costa, N. M. B., Alfenas, R. C. G., De Paula, S. O., Minim, V. P. R., & Bressan, J. (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, 23(4), 629-643. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>

Bazot, M., Malzy, P., Cortez, A., Roseau, G., Amouyal, P., & Daraï, E. (2007). Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30(7), 994–1001. <https://doi.org/10.1002/uog.4070>

Bellelis, P., Dias, J. A., Jr, Podgaec, S., Gonzales, M., Baracat, E. C., & Abrão, M. S. (2010). Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*, 56(4), 467–471. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000400022>

Bocci V. (1999). Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?. *British journal of biomedical science*, 56(4), 270–279.

Bocci V. (2006). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicology and applied pharmacology*, 216(3), 493–504. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2006.06.009>

Bocci, V., Zanardi, I., & Travagli, V. (2011). Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Medical gas research*, 1(1), 6. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-6>

Bocci, V. A., Zanardi, I., & Travagli, V. (2011). Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. *Journal of translational medicine*, 9, 66. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-66>

Binda, M. M., Molinas, C. R., & Koninckx, P. R. (2003). Reactive oxygen species and adhesion formation: clinical implications in adhesion prevention. *Human reproduction (Oxford, England)*, 18(12), 2503–2507. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg481>

Braidy, N., Izadi, M., Sureda, A., Jonaidi-Jafari, N., Banki, A., Nabavi, S. F., & Nabavi, S. M. (2018). Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain. *Journal of cellular physiology*, 233(4), 2705–2714. <https://doi.org/10.1002/jcp.26044>

Bulun S. E. (2009). Endometriosis. *The New England journal of medicine*, 360(3), 268–279. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804690>

Da Broi, M. G., & Navarro, P. A. (2016). Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell and tissue research*, 364(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00441-015-2339-9>

Davis, C. J., & McMillan, L. Pain in endometriosis: effectiveness of medical and surgical management, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*: December 2003. 15(6), 507-512

Di Paolo, N., Bocci, V., & Gaggiotti, E. (2004). Ozone therapy. *The International journal of artificial organs*, 27(3), 168–175. <https://doi.org/10.1177/039139880402700303>

Đuričić, D., Valpotić, H., & Samardžija, M. (2015). Prophylaxis and therapeutic potential of ozone in buiatrics: Current knowledge. *Animal reproduction science*, 159, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2015.05.017>

Đuričić, D., Valpotić, H., Žura Žaja, I., & Samardžija, M. (2016). Comparison of Intrauterine Antibiotics versus Ozone Medical Use in Sheep with Retained Placenta and Following Obstetric Assistance. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 51(4), 538–540. <https://doi.org/10.1111/rda.12715>

Fauconnier, A., Fritel, X., & Chapron, C. (2009). Relations entre endométriose et algie pelvienne chronique: quel est le niveau de preuve? [Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 37(1), 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.08.016>

Francisco, V. V., et al. (2005). Prevalência de artefatos em exames de ressonância magnética do abdome utilizando a seqüência GRASE: comparável com as melhores seqüências rápidas?. *Radiologia Brasileira*, 38(5), 323-328. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842005000500003>

Guerra, X. V., Limonta, Y. N., Contreras, I. H., Freyre, R. L., Ramírez, A. M. P. Resultados de los costos en ozonoterapia. *Rev Cubana Enfermer* 1999. 15(2),104-108.

Gupta, S., Goldberg, J. M., Aziz, N., Goldberg, E., Krajcir, N., & Agarwal, A. (2008). Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertility and sterility*, 90(2), 247–257. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.093>

Hahn, G., Oliveira, J., & Bock, P. (2017). O papel do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) no diabetes mellitus. *Clinical & Biomedical Research*, 37(3). Retrieved from <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/73>

Hernández, O. D., & González, R. C. Ozonoterapia en úlceras flebostáticas. *Rev Cubana Cir* 2001, 40(2), 123-129.

Hsu, A. L., Khachikyan, I., & Stratton, P. (2010). Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology*, 53(2), 413–419. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181db7ce8>

Joseph, J., Ametepe, E. S., Haribabu, N., Agbayani, G., Krishnan, L., Blais, A., & Sad, S. (2016). Inhibition of ROS and upregulation of inflammatory cytokines by FoxO3a promotes survival against *Salmonella typhimurium*. *Nature communications*, 7, 12748. <https://doi.org/10.1038/ncomms12748>

Kaspar, J. W., Niture, S. K., & Jaiswal, A. K. (2009). Nrf2:INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. *Free radical biology & medicine*, 47(9), 1304–1309. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035>

Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Greb, R., Hummelshoj, L., Prentice, A., Saridogan, E., & ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 20(10), 2698–2704. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei135>

Kobayashi, E. H., Suzuki, T., Funayama, R., Nagashima, T., Hayashi, M., Sekine, H., Tanaka, N., Moriguchi, T., Motohashi, H., Nakayama, K., & Yamamoto, M. (2016). Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nature communications*, 7, 11624. <https://doi.org/10.1038/ncomms11624>

Lemos, N. A., Arbo, E., Scalco, R., Weiler, E., Rosa, V., & Cunha-Filho, J. S. (2008). Decreased anti-Müllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertility and sterility*, 89(5), 1064–1068. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.048>

Lousse, J. C., Van Langendonckt, A., Defrere, S., Ramos, R. G., Colette, S., & Donnez, J. (2012). Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 4, 23–40. <https://doi.org/10.2741/358>

Maul, L. V., Morrision, J. E., Schollmeyer, T., Alkatout, I., & Mettler, L. (2014). Surgical therapy of ovarian endometrioma: recurrence and pregnancy rates. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 18(3), e2014.00223. <https://doi.org/10.4293/JSLS.2014.00223>

Melo, V. L., Sá, S. P. C., Passos, M. B. P., Ferreira, J. B. dos S., Alóchio, K. V., Sardinha, M. T. M. U., & Christóvam, B. P. (2020). Ozonioterapia realizada pelo Enfermeiro na imunomodulação em paciente com “Craurose vulvar”: relato de experiência. *Research, Society and Development*, 9(8). <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6153>

Menendez-Cepero S. General protocols based on evidences. Proceedings of the 5Th WFOT Meeting; 2016 Nov 18-20; Mumbai, India. *J Ozone Ther.* 2018;2(2). doi: 10.7203/jo3t.2.2.2018.11125

Mengarda, C. V., Passos, E. P., Picon, P., Costa, A. F., & Picon, P. D. (2008). Validação de versão para o português de questionário sobre qualidade de vida para mulher com endometriose (Endometriosis Health Profile Questionnaire--EHP-30) [Validation of Brazilian Portuguese version of quality of life questionnaire for women with endometriosis (Endometriosis Health Profile Questionnaire--EHP-30)]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 30(8), 384–392. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032008000800003>

Murphy, A. A., Santanam, N., Morales, A. J., & Parthasarathy, S. (1998). Lysophosphatidyl choline, a chemotactic factor for monocytes/T-lymphocytes is elevated in endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(6), 2110–2113. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4823>

Pacheco, J. F., et al. (2003). Prevenção de aderências pélvicas: estudo experimental em ratas com diferentes modalidades terapêuticas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 25(5), 359-364. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032003000500009>

Pereira, A. S., et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria, RS : UFSM, NTE, 2018. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Pecorelli, A., Bocci, V., Acquaviva, A., Belmonte, G., Gardi, C., Virgili, F., Ciccoli, L., & Valacchi, G. (2013). NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. *Toxicology and applied pharmacology*, 267(1), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.12.001>

Re, L., Martínez-Sánchez, G., Bordicchia, M., Malcangi, G., Pocognoli, A., Morales-Segura, M. A., Rothchild, J., & Rojas, A. (2014). Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *European journal of pharmacology*, 742, 158–162. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.08.029>

Recio del Pino, E., et al. (1999). Aspectos de la ozonoterapia en pacientes con neuropatía periférica epidémica. *Revista Cubana de Enfermería*, 15(2), 114-118. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03191999000200010&lng=es&tlng=es.

Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. (1997). *Fertility and sterility*, 67(5), 817–821. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81391-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81391-x)

Ruder, E. H., Hartman, T. J., Blumberg, J., & Goldman, M. B. (2008). Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Human reproduction update*, 14(4), 345–357. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn011>

Rushworth, S. A., Zaitseva, L., Murray, M. Y., Shah, N. M., Bowles, K. M., & MacEwan, D. J. (2012). The high Nrf2 expression in human acute myeloid leukemia is driven by NF- κ B and underlies its chemo-resistance. *Blood*, 120(26), 5188–5198. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-422121>

Schug, T. T., Xu, Q., Gao, H., Peres-da-Silva, A., Draper, D. W., Fessler, M. B., Purushotham, A., & Li, X. (2010). Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress. *Molecular and cellular biology*, 30(19), 4712–4721. <https://doi.org/10.1128/MCB.00657-10>

Thimmulappa, R. K., Lee, H., Rangasamy, T., Reddy, S. P., Yamamoto, M., Kensler, T. W., & Biswal, S. (2006). Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis. *The Journal of clinical investigation*, 116(4), 984–995. <https://doi.org/10.1172/JCI25790>

Travagli, V., Zanardi, I., Bernini, P., Nepi, S., Tenori, L., & Bocci, V. (2010). Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood. *International journal of toxicology*, 29(2), 165–174. <https://doi.org/10.1177/1091581809360069>

Viebahn-Hänsler, R., León-Fernández, O. S., Fahmy, Z. Systemic ozone applications, Major autohemotherapy and Rectal Insufflation, evaluated according to the International classification of Evidence-Based Medicine. A new basis for reimbursement of medical expenses by private and social insurances [abstract]. Proceedings of The World Conference on Ozone Therapy in Medicine, Dentistry and Veterinary. Ancona (Italy). September 22nd – 23rd - 24th , 2017. *J Ozone Ther.* 2019. 3(4), 78. doi: 10.7203/jo3t.3.4.2019.15550

Wang, G., Tokushige, N., Markham, R., & Fraser, I. S. (2009). Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*, 24(4), 827–834. <https://doi.org/10.1093/humrep/den464>

Wykes, C. B., Clark, T. J., & Khan, K. S. (2004). Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 111(11), 1204–1212. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00433.x>

Yu, G., Liu, X., Chen, Z., Chen, H., Wang, L., Wang, Z., Qiu, T., & Weng, X. (2016). Ozone therapy could attenuate tubulointerstitial injury in adenine-induced CKD rats by mediating Nrf2 and NF-κB. *Iranian journal of basic medical sciences*, 19(10), 1136–1143.

Merhi, Z., Garg, B., Moseley-LaRue, R., Moseley, A. R., Smith, A. H., & Zhang, J. (2019). Ozone therapy: a potential therapeutic adjunct for improving female reproductive health. *Medical gas research*, 9(2), 101–105. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.260652>

Zobel, R., Martinec, R., Ivanović, D., Rošić, N., Stančić, Z., et al. (2014) Intrauterine ozone administration for Intrauterine ozone administration for improving fertility rate in Simmental cattle improving fertility rate in Simmental cattle. *Veterinarski Arhiv* 84(1), 1-8.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Jynani Pichara Morais – 40%

Carla Roberta Tim – 20%

Lívia Assis Garcia – 40%