

**UNIVERSIDADE BRASIL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA  
CAMPUS ITAQUERA**

**FABIELE CHIEREGATO MARCHETTI DA SILVA**

**USO DE UM GERADOR DE OZÔNIO DE VOLUME CONTROLADO NA  
ADIPOSIDADE LOCALIZADA ABDOMINAL: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E  
RANDOMIZADO**

**USE OF A CONTROLLED VOLUME OZONE GENERATOR IN ABDOMINAL  
LOCALIZED ADIPOSITY: CONTROLLED AND RANDOMIZED CLINICAL TRIAL**

São Paulo – SP

2024

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA**

**FABIELE CHIEREGATO MARCHETTI DA SILVA**

**USO DE UM GERADOR DE OZÔNIO DE VOLUME CONTROLADO NA  
ADIPOSIDADE LOCALIZADA ABDOMINAL: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E  
RANDOMIZADO**

Defesa de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

**Orientadora:** Profa. Dra. Livia Assis

**Coorientadora:** Profa. Dra. Carla R. Tim

São Paulo – SP

2024

## Ficha catalográfica

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,  
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

S58u      SILVA, Fabiele Chieregato Marchetti da.

    Uso de um gerador de ozônio de volume controlado na adiposidade localizada abdominal: ensaio clínico controlado e randomizado / Fabiele Chieregato Marchetti da Silva -- São Paulo: Universidade Brasil, 2024.  
    52 f. il. color.

    Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.

    Orientação: Profa. Dra. Lívia Assis Garcia.  
    Coorientação: Profa. Dra. Carla Roberta Tim.

    1. Ozônio. 2. Ozonioterapia. 3. Contorno corporal. 4. Adiposidade localizada. I. Garcia, Lívia Assis. II. Tim, Carla Roberta. III. Título.

CDD 615.83

# TERMO DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE  
BRASIL

## TERMO DE APROVAÇÃO

**FABIELE CHIEREGATO MARCHETTI DA SILVA**

### **“USO DE UM GERADOR DE OZÔNIO DE VOLUME CONTROLADO NA ADIPOSIDADE LOCALIZADA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO”**

**Dissertação** aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre no  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela  
seguinte banca examinadora:

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** LIVIA ASSIS GARCIA  
Data: 26/06/2024 16:34:36-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof.(a) Dr.(a) Livia Assis Garcia (presidente-orientadora)

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** NIVALDO ANTONIO PARIZOTTO  
Data: 27/06/2024 11:39:23-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof(a). Dr.(a) Nivaldo Antonio Parizotto (membro interno)

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** MIKAELA DA SILVA CORREA  
Data: 27/06/2024 08:55:20-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof(a). Dr.(a) Mikaela da Silva Corrêa (membro externo)

São Paulo, 26 de junho de 2024  
**Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a). Livia Assis Garcia**

Houve alteração do Título: sim ( ) não ( x )

---

---

---

FOLHA DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DO TEXTO NA PÁGINA  
UNIVERSIDADE BRASIL E CATÁLOGO DE TESES E DISSERTAÇÕES DA  
CAPES E REPRODUÇÃO DO TRABALHO



UNIVERSIDADE  
BRASIL

TERMO DE AUTORIZAÇÃO

**Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWWdo  
Respectivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES**

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: ***“USO DE UM GERADOR DE OZÔNIO DE VOLUME CONTROLADO NA ADIPOSIDADE LOCALIZADA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO”.***

Houve alteração do Título: sim ( ) não ( x ):

\_\_\_\_\_


\_\_\_\_\_

Autor(es):

Discente: **FABIELE CHIEREGATO MARCHETTI DA SILVA**

Assinatura:  **FABIELE CHIEREGATO**  
Documento assinado digitalmente  
Data: 28/06/2024 17:44:23-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Orientador(a): **PROF.(A) DR.(A) LÍVIA ASSIS GARCIA**

Assinatura:  **LÍVIA ASSIS GARCIA**  
Documento assinado digitalmente  
Data: 26/06/2024 16:34:36-0300  
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Coorientador(a):

Assinatura: \_\_\_\_\_

São Paulo, 26 de junho de 2024

## DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação àqueles que, com amor, paciência e apoio incondicional, tornaram possível a realização deste sonho.

Aos meus pais, Neusa e Artur pela educação, pelos valores e pelo exemplo de perseverança e dedicação que sempre me inspiraram. Vocês são a base de todas as minhas conquistas e a fonte inesgotável de motivação nos momentos mais desafiadores.

Ao meu companheiro Inácio, pelo amor, compreensão e encorajamento constantes. Sua presença ao meu lado, acreditando e me apoiando em cada passo desta jornada foi essencial para que eu pudesse alcançar este objetivo.

Finalmente, dedico este trabalho a todos que acreditam no poder transformador da educação e da pesquisa. Que esta dissertação possa, de alguma forma, contribuir para o avanço do conhecimento e para a inspiração de futuras gerações de pesquisadores.

Fabiele Chierigato Marchetti da Silva.

## **AGRADECIMENTOS**

Com imensa gratidão e satisfação, chego ao término desta dissertação de mestrado, uma jornada de intenso aprendizado e crescimento pessoal e profissional. Este trabalho não seria possível sem o apoio, orientação e incentivo de muitas pessoas, a quem dedico minhas mais sinceras palavras de agradecimento.

Primeiramente, expresso minha profunda gratidão a minha orientadora, Lívia Assis Garcia, pela paciência, sabedoria compartilhada e pelo constante incentivo. Sua orientação metódica, seu conhecimento vasto e sua paixão pela pesquisa foram fundamentais para a concretização deste trabalho. Sem suas valiosas contribuições e seu apoio incondicional, esta dissertação não teria alcançado a qualidade e a profundidade que hoje apresenta.

Agradeço também aos membros da banca examinadora, Nivaldo Antonio Parizotto, Cintia Cristina Martignago e Mikaela da Silva Corrêa, por suas sugestões perspicazes, críticas construtivas e por terem dedicado seu tempo para avaliar e enriquecer este trabalho com seus comentários e recomendações.

Gostaria também de expressar meu agradecimento à Indústria Brasileira de Equipamentos Médicos - IBRAMED que gentilmente cedeu os recursos necessários para a realização desta pesquisa, pelo incentivo no desenvolvimento deste projeto e pela parceria estabelecida durante todos esses anos. Em especial, ao Sr. José Ricardo de Souza pela confiança, credibilidade, atenção e incentivo, e acima de tudo, por ter me proporcionado viver e realizar esse sonho.

Não posso deixar de mencionar a importância dos amigos, que compartilharam comigo esta jornada de estudos, trocando conhecimentos, oferecendo apoio emocional e incentivando-me nos momentos de dificuldade. Em especial, minha amiga Patrícia Brassolatti pois suas palavras de encorajamento e companheirismo foram essenciais para que eu perseverasse e concluísse este trabalho. À minha companheira de turma e de trabalho Jéssica Helena Franco Dorigatti pelo incentivo, participação, troca de experiências que agregaram conhecimento ao longo desta

caminhada. À minha coordenadora Michele Akemi Nishioka, por proporcionar a realização desse projeto e pelo apoio durante todos esses anos.

Aos meus familiares, especialmente aos meus pais Artur e Neusa, ao meu irmão Guilherme, ao meu companheiro Inácio, aos meus sogros Ana e José Luis, meus cunhados Mariana e Franck e meus sobrinhos Francisco e Mateus por acreditarem e viverem esse sonho comigo, agradeço do fundo do coração pelo amor incondicional, pelo apoio em todos os momentos e pela compreensão nos períodos de ausência. Sua fé em mim e seu apoio constantes foram o alicerce que me sustentou durante toda esta trajetória.

Agradeço ao Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino – UNIFAE, pela parceria estabelecida e à clínica de fisioterapia pelo espaço concedido para a realização das coletas clínicas necessárias para este estudo. Em especial, à Pró-reitora em Pesquisa Laura Ferreira de Rezende Franco, por estabelecer esta parceria e acreditar no desenvolvimento deste projeto. À Elisabete, Giovana, Alexandre e Vanessa, por formarem esta equipe incrível a qual tive a honra de pertencer e aprender, por auxiliar em toda coleta de dados clínicos, que foram fundamentais para a conclusão deste projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

Finalmente, expresso minha gratidão à Universidade Brasil, por ter proporcionado um ambiente acadêmico estimulante e pelos recursos disponibilizados, que foram essenciais para a realização desta pesquisa.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste sonho, meu sincero agradecimento. Esta conquista é, sem dúvida, um reflexo do apoio e da colaboração de cada um de vocês. Muito obrigada!

Fabiele Chierigato Marchetti da Silva.



## RESUMO

A ozonioterapia tem sido sugerida na prática clínica como uma terapia promissora e adjuvante no tratamento minimamente invasivo da adiposidade localizada, entretanto as evidências são limitadas para suas recomendações. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar a segurança e a eficácia de um gerador de ozônio de volume controlado em diferentes dosagens na adiposidade localizada abdominal. Para atingir este objetivo, foi realizado um ensaio clínico controlado e randomizado de centro único. Participantes do sexo feminino foram recrutadas e 110 foram randomizadas em 4 grupos: Grupo Sham (GS): participantes receberam o tratamento com o equipamento de ozônio desligado; Grupos intervenções: participantes receberam o tratamento com ozônio na dose de 20 (G20), 30 (G30) e 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (G40). As intervenções foram realizadas em 24 pontos pré-estabelecidos na região abdominal, 2 vezes por semana por um período de 4 semanas, totalizando 8 sessões. A avaliação inicial (A1) e reavaliação [15 (A2) e 30 (A3) dias após a última sessão], foram realizadas através de análises antropométricas, bioimpedância, circunferência abdominal, adipometria, estética global (GAIS), espessura do tecido adiposo através de ultrassom diagnóstico, registro avaliação da satisfação do paciente (Linkert) e efeitos adversos. Os principais resultados mostram que os grupos G20, G30 e G40 apresentaram redução da circunferência abdominal nos períodos de 15 e 30 dias após o tratamento, menor pontuação de GAIS e melhora no escore de satisfação ao tratamento em ambos os períodos avaliados. Entretanto, G40 apresentou menor espessura do tecido adiposo em ambos os períodos experimentais. Não foram relatados efeitos adversos graves. Assim, pode-se sugerir que o gerador de ozônio de volume controlado utilizado no presente estudo apresentou ser uma modalidade segura e potencialmente promissora no tratamento da adiposidade localizada, com destaque para a dose de 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

**Palavras-chave:** Ozônio; Ozonioterapia; Contorno corporal; Adiposidade localizada.

## ABSTRACT

Ozone therapy has been suggested in clinical practice as a promising and adjuvant therapy in the minimally invasive treatment of localized adiposity; however, evidence is limited for its recommendations. Thus, the aim of the study was to evaluate the safety and efficacy of a controlled-volume ozone generator at different dosages in localized abdominal adiposity. To achieve this objective, a single-center randomized controlled clinical trial was conducted. Female participants were recruited and 110 were randomized into 4 groups: Sham Group (GS): participants received treatment with the ozone equipment turned off; Intervention Groups: participants received ozone treatment at doses of 20 (G20), 30 (G30), and 40  $\mu\text{g/ml}$  (G40). The interventions were performed at 24 pre-established points in the abdominal region, twice a week for a period of 4 weeks, totaling 8 sessions. The initial assessment (A1) and reassessment [15 (A2) and 30 (A3) days after the last session] were performed through anthropometric analyses, bioimpedance, abdominal circumference, adipometry, global aesthetics (GAIS), adipose tissue thickness through diagnostic ultrasound, recording of patient satisfaction assessment (Linkert) and adverse effects. The main results show that groups G20, G30 and G40 presented a reduction in abdominal circumference in the periods of 15 and 30 days after treatment, lower GAIS score and improvement in the treatment satisfaction score in both periods evaluated. However, G40 presented lower adipose tissue thickness in both experimental periods. No serious adverse effects were reported. Thus, it can be suggested that the controlled volume ozone generator used in the present study proved to be a safe and potentially promising modality in the treatment of localized adiposity, with emphasis on the dose of 40  $\mu\text{g/ml}$ .

**Keywords:** Ozone; Ozone therapy; Body contouring; Localized adiposity.

## **DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO**

Esse estudo foi realizado em participantes do sexo feminino que apresentam adiposidade localizada abdominal. A proposta foi utilizar um gerador de ozônio de volume controlado, em diferentes dosagens de tratamento, aplicados em 24 pontos da região abdominal como alternativa terapêutica de tratamento da adiposidade localizada. A terapêutica proposta mostrou ser um método seguro, confiável e eficaz em promover redução da adiposidade localizada. Com a realização do estudo é possível propor que a terapêutica pode ser implementada como um tratamento inovador, de baixo custo e não invasivo para pacientes que buscam a melhora no contorno corporal.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Delineamento Experimental. ....	30
<b>Figura 2</b> - Ilustração das áreas de avaliação da circunferência abdominal. ....	31
<b>Figura 3</b> - Ilustração das áreas de avaliação da adipometria. ....	32
<b>Figura 4</b> - Representação dos pontos de aplicação. ....	34
<b>Figura 5</b> - Diagrama de fluxo das voluntárias recrutadas .....	35
<b>Figura 6</b> - Figura representativa dos valores da avaliação das dobras cutâneas. ....	37
<b>Figura 7</b> - Figura representativa dos valores da avaliação da circunferência abdominal.....	38
<b>Figura 8</b> - Figura representativa dos valores da avaliação da espessura do tecido adiposo abdominal. ....	39
<b>Figura 9</b> - Figura representativa dos valores da avaliação da estética global. ....	40
<b>Figura 10</b> - Valores da avaliação da Satisfação do Paciente. ....	41

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Média de dados demográficos e antropométricos .....	36
<b>Tabela 2</b> - Média de dados da bioimpedância .....	36

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
2.1 Objetivo geral .....	19
2.2 Objetivos específicos .....	19
<b>3 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>20</b>
3.1 Tecido adiposo e adiposidade localizada.....	20
3.2 Ozonioterapia.....	24
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
4.1 Tipo e local de estudo .....	28
4.2 Aspectos éticos .....	28
4.3 Amostra.....	28
4.4 Desenho do estudo e randomização.....	29
4.5 Delineamento experimental .....	29
4.6 Avaliações.....	30
4.6.1 Antropométricas e bioimpedância.....	30
4.6.2 Circunferência abdominal .....	31
4.6.3 Dobras cutâneas - Adipometria .....	31
4.6.4 Espessura do tecido adiposo abdominal .....	32
4.6.5 Avaliação da Estética Global .....	32
4.6.6 Satisfação do tratamento .....	33
4.6.7 Efeitos adversos .....	33
4.7 Intervenções.....	33
4.7.1 Protocolo tratamento com ozônio .....	33
4.8 Análise estatística .....	34
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
5.1 Diagrama de fluxo .....	35

5.2 Bioimpedância.....	36
5.3 Dobras cutâneas - Adipometria.....	36
5.4 Circunferência abdominal .....	37
5.5 Espessura do tecido adiposo abdominal.....	38
5.6 Estética global.....	39
5.7 Satisfação do tratamento .....	41
5.8 Efeitos adversos.....	41
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS.....</b>	<b>52</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O tecido adiposo subcutâneo apresenta morfologicamente um aglomerado de células gordurosas entrelaçadas com finos septos fibrosos de colágeno (Ibrahim, 2010; Zwick *et al.*, 2018). O citoplasma do adipócito branco é ocupado por uma grande e única gota de lipídeo, que serve como reservatório de energia, regulador de diversas funções endócrinas e responsável pelo formato esférico adipócitos. Com base na quantidade de lipídeos armazenados, o volume dos adipócitos brancos oscila muito ao longo da vida (Cinti *et al.*, 2009; Giorgano *et al.*, 2014).

O desequilíbrio contínuo entre a ingestão calórica (dieta hipercalórica) associada ao gasto energético limitado (inatividade física), leva ao acúmulo gradual de tecido adiposo subcutâneo. Uma vez que o excesso de energia não é aproveitado pelo organismo, ocorre o armazenamento do excesso de lipídeos na forma de triglicerídeos, ocasionando uma hipertrofia de adipócitos pré-existentes e, muitas vezes a hiperplasia adipocitária que envolve a proliferação de precursores de adipócitos (pré-adipócitos). A associação desses fenômenos adipogênicos somatizado a uma resposta lipolítica reduzida leva ao acúmulo de tecido adiposo subcutâneo em diferentes locais do corpo (Zwick *et al.*, 2018).

É importante destacar que à medida que ocorre o aumento do tecido adiposo, os adipócitos e macrófagos sintetizam diversas proteínas pró-inflamatórias, conhecidas como adipocinas ou adipocitocinas, as quais estão diretamente relacionados com um processo inflamatório e oxidativo do tecido adiposo, estado que pode ocasionar distúrbios metabólicos significativos, além dos riscos para a saúde (Ibrahim, 2010).

Aspectos relacionados ao bem-estar social não devem ser subestimados, uma vez que o acúmulo de tecido adiposo subcutâneo é considerado esteticamente desagradável e angustiante para muitos, podendo resultar na perda de auto-estima, insatisfação na imagem corporal, ansiedade ou mesmo inibição social (Petisco-Rodríguez *et al.*, 2020).

No que tange a medicina dermatológica e estética, a busca pela melhora no contorno corporal incentivou avanços tecnológicos e inovadores em procedimentos minimamente invasivos e não invasivos. Tradicionalmente, os tratamentos disponíveis para reduzir a adiposidade localizada eram opções limitadas, muitas vezes envolvendo procedimentos cirúrgicos invasivos com tempo de inatividade e riscos



associados (Wu *et al.*, 2020). No entanto, os novos métodos de tratamento que estão surgindo, prometem melhorar o contorno corporal com invasividade mínima e eficácia clínica promissora (Guth *et al.*, 2018; Hwang *et al.*, 2020; Martins *et al.*, 2020; Lee *et al.*, 2021; Goldberg *et al.*, 2021).

A terapia com ozônio (O<sub>3</sub>), ozonioterapia, tem recebido considerável atenção na área da dermatologia e estética. Foi evidenciado que a tecnologia pode ser utilizada para o tratamento de problemas de pele, particularmente em feridas de difícil cicatrização, dermatites, acne, psoríase, micoses, dentre outras afecções (Zeng *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2022). Ainda, nos últimos anos, o interesse na aplicação da terapia para reduzir o tecido adiposo subcutâneo aumentou consideravelmente, por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, bem tolerado e de baixo custo. Apesar de seu uso difundido na prática clínica comum, os mecanismos de ação do gás ainda estão sendo compreendidos, visto que suas propriedades químicas podem desempenhar um papel central em exercer seus efeitos, de maneira dose-dependente, em diferentes tipos celulares (Sagai, Bocci, 2011; Scassellati *et al.*, 2017; Viebahn-Haensler *et al.*, 2021; Pichara *et al.*, 2024). Com relação a ação da terapia com o tecido adiposo, estudos mostram que o gás, utilizado em altas doses é capaz de promover morte de adipócitos (Constanzo *et al.*, 2018; Cisterna *et al.*, 2020). Assim, faz-se necessário o desenvolvimento de geradores de ozônio cada vez mais modernos, precisos e que, por sua vez, determinam a liberação e aplicação de dosagem exata de O<sub>3</sub> em tempo real, o que garantirá a consistência e segurança da terapia (Elvis, Ekta, 2011).

Desta forma, embora haja o uso difundido da ozonioterapia na prática clínica comum, algumas questões referentes à utilização das técnicas na adiposidade localizada ainda não são bem compreendidas. Em particular, há uma carência de estudos na literatura investigando o efeito de geradores de ozônio de volume controlado em diferentes dosagens no tratamento da adiposidade localizada. Diante disto, foi levantada a hipótese de que o gás poderia ter um potencial em reduzir a espessura do tecido adiposo, favorecendo assim a modelagem corporal. Nesse sentido, evidências clínicas perante esse cenário seriam de grande valia para compreender os benefícios da terapia no tratamento da adiposidade localizada. Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar as implicações clínicas de um gerador de ozônio de volume controlado em diferentes dosagens no tratamento da

adiposidade localizada abdominal, através de um ensaio clínico controlado e randomizado.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a segurança e a eficácia de um gerador de ozônio de volume controlado em diferentes dosagens na adiposidade localizada abdominal.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Verificar e comparar a ação de diferentes doses de ozonioterapia sobre a adiposidade localizada abdominal;
- Investigar os efeitos dos tratamentos sobre a satisfação do participante;
- Avaliar os eventos adversos relatados pelo participante ou observado pelos investigadores.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Tecido adiposo e adiposidade localizada

O tecido adiposo é caracterizado como um tecido conjuntivo do tipo frouxo vascularizado e inervado que possui diversos componentes celulares tais como adipócitos, pré-adipócitos, fibroblastos, células imunológicas (macrófagos, neutrófilos, linfócitos e células-T), além de células estaminais multipotentes (Ibrahim, 2010; Zwick *et al.*, 2018;).

Existem dois tipos principais de tecido adiposo com funções essencialmente antagônicas: o tecido adiposo marrom que é especializado na dissipação de energia através da produção de calor e o tecido adiposo branco que armazena o excesso de energia sob a forma de triglicerídeos (Saely *et al.*, 2010; Rosen, Spiegelman, 2014).

O tecido adiposo marrom é abundante em pequenos mamíferos e em recém-nascidos com a finalidade de auxiliar na sobrevivência às temperaturas frias. Encontra-se nas regiões axilar, cervical, perirrenal e periadrenal, com redução logo após o nascimento e foi considerado irrelevante em adultos até recentemente. Por muitos anos, foi considerado a ausência e/ou irrelevância do tecido adiposo marrom em adultos, no entanto, investigações mais recentes mostraram que os adultos também possuem tecido adiposo marrom metabolicamente ativo e que pode desempenhar um papel importante na homeostase energética (Saely *et al.*, 2010). Do ponto de vista clínico, o tecido adiposo marrom é, portanto, de grande interesse como alvo potencial para tratar a obesidade e distúrbios metabólicos associados (Zwick *et al.*, 2018). Em adultos, a gordura marrom está distribuída pelas regiões cervical, supraclavicular, axilar, paravertebral, mediastinal e abdominal superior. Esta distribuição parece servir como um mecanismo de aquecimento para o fornecimento de sangue aos órgãos vitais (Saely *et al.*, 2010).

Os adipócitos do tecido adiposo marrom são tipicamente poligonais com diâmetro variável e possuem, em seu interior, múltiplos vacúolos de triglicerídeos (três moléculas de ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol), sendo considerado como multiloculares. As organelas mais características dos adipócitos do tecido adiposo marrom são as mitocôndrias, caracterizando a sua cor marrom. São consideradas células especializadas em utilizar o seu estoque lipídico para a produção de calor devido a presença de uma expressiva quantidade da proteína desacopladora de prótons 1 - UCP1 (termogenina). Essa proteína, localizada na mitocôndria,

interrompe o fluxo de elétrons da matriz mitocondrial, gerando, ao invés da síntese de adenosina trifosfato (ATP), a produção de calor (termogênese sem tremor) que é irradiado para os capilares e corrente sanguínea (Rosen, Spiegelman, 2014; Giordano *et al.*, 2014). Anteriormente, presumia-se uma origem comum de adipócitos brancos e marrons. No entanto, evidências mais recentes não apoiam este conceito. Em vez disso, as células de gordura marrons e as células musculares parecem derivar das mesmas células-tronco (Saely *et al.*, 2010).

É importante ressaltar, no entanto, que existem dois tipos de células adipócitos marrons: os que estão localizadas em locais clássicos para células de gordura marrom e, mais recente descobriram a existência de adipócitos marrom intercaladas no tecido adiposo branco e, portanto, são derivados de outra linhagem, provavelmente resultantes da ativação de células precursoras dormentes. A transdiferenciação de células adiposas brancas para marrons também vem sendo discutida como uma possibilidade na otimização da termogênese por representar um mecanismo periférico que contribui para a perda de peso e melhora da homeostase da glicose (Cinti *et al.*, 2009).

Já, o tecido adiposo branco possui como função principal, o controle da homeostase energética através do armazenamento e liberação de lipídeos em resposta às necessidades nutricionais e metabólicas sistêmicas (Zwick *et al.*, 2018). Estima-se que a proporção de tecido adiposo em um adulto seja em torno de 20% do peso corporal total, sendo a existência de variabilidade relacionada entre os sexos, onde as mulheres apresentam maiores taxas de massa adiposa (Rosen, Spiegelman, 2014).

O tecido adiposo branco é distribuído por todo o corpo em várias regiões distintas, incluindo depósitos na cavidade interna abdominal e torácica, tecido adiposo branco visceral tais como omental, mesentérico, retroperitoneal, gonadal e pericárdico, sendo comumente associados a distúrbios metabólicos, como diabetes e doenças cardiovasculares (Zwick *et al.*, 2018).

Ademais, outro depósito altamente estudado é o tecido adiposo branco subcutâneo, localizado abaixo da derme, presente principalmente nas regiões superiores (dorso e parede abdominal anterior) e inferior (gluteofemoral). (Ibrahim, 2010).

Os adipócitos brancos são células esféricas cujo tamanho variável depende principalmente do tamanho da única gota de triglicerídeos armazenada neles,

representando mais de 90% do volume celular. As mitocôndrias nos adipócitos brancos são finas, alongadas e em quantidade significativamente menor do que nos adipócitos marrons (Saely *et al.*, 2010). Os adipócitos maduros, além de terem função de reserva energética, atuam como um órgão endócrino e parácrino ativo e, através de uma rede de comunicação com outros tecidos, com o sistema nervoso simpático e com cérebro, podem influenciar no apetite, equilíbrio energético, imunidade, sensibilidade à insulina, angiogênese, pressão arterial, metabolismo lipídico e a homeostase (Ibrahim, 2010).

Uma característica marcante do tecido adiposo branco é a sua impressionante flutuação de tamanho cíclico, baseado na ingestão energética (dietas hipercalóricas) com o gasto energético limitado. A expansão cíclica do tecido adiposo branco resulta tanto da hipertrofia de adipócitos pré-existentes quanto da hiperplasia, que envolve a proliferação de precursores de adipócitos (pré-adipócitos) que absorvem avidamente os ácidos graxos livres e glicerol no período pós-prandial, diferenciando, posteriormente em adipócitos uniloculares carregados de triglicerídeo. A passagem de um estado pré-adipocitário para uma célula adiposa é conhecido como adipogênese (Cinti *et al.*, 2009; Giorgano *et al.*, 2014; Zwick *et al.*, 2018).

A redução ou aumento tecido adiposo branco subcutâneo em diferentes locais do corpo baseia-se no limiar relativo para lipólise, ou seja, na quebra enzimática de triglicerídeos em glicerol e ácidos graxos livres, de seus respectivos adipócitos. Neurotransmissores endógenos de catecolaminas (por exemplo, epinefrina) ligam-se regularmente a receptores beta-adrenérgicos na superfície dos adipócitos e estimulam as vias lipolíticas. Áreas com adipócitos exibindo uma sensibilidade relativamente menor às catecolaminas apresentam, portanto, um efeito lipolítico menor. Essa capacidade de resposta lipolítica reduzida leva ao acúmulo de gordura (Pinto *et al.*, 2015; Friedmann, 2015).

À medida que os adipócitos aumentam de tamanho, se tornam capazes de sintetizar proteínas pró-inflamatórias, como a proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP1), que pode induzir infiltração excessiva e ativação de macrófagos com fenótipos pró-inflamatório no tecido adiposo. Os macrófagos são importantes fontes que secretam citocinas inflamatórias (adipocinas ou adipocitocinas), como fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6). Uma diversidade de adipocinas foram observadas com o aumento do tecido adiposo, incluindo citocinas clássicas, fatores de crescimento, proteínas envolvidas na hemostasia vascular, hemostasia da glicose,

angiogênese e respostas de fase aguda (Trayhurn, Wood, 2004). Desta forma, o acúmulo de tecido adiposo pode acarretar no desenvolvimento de inflamação de baixa/média magnitude e está associado à tendência à hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, tolerância diminuída à glicose, que são características da síndrome de resistência à insulina e outros distúrbios metabólicos (Ibrahim, 2010).

O aumento do tecido adiposo subcutâneo na região periumbilical, muitas vezes circundada por áreas mais planas ou côncavas, caracteriza a adiposidade subcutânea abdominal localizada central (adiposidade localizada abdominal). O abaulamento abdominal pode produzir significativa insatisfação na imagem corporal, motivando os indivíduos a desenvolver hábitos alimentares anormais, ansiedade ou mesmo inibição social (Petisco-Rodríguez *et al.*, 2020).

Desta forma, a busca por procedimentos dermatológicos e estéticos direcionados ao tecido adiposo subcutâneo, em especial na região abdominal, expandiu-se rapidamente nos últimos tempos. Os tratamentos estéticos do tecido adiposo subcutâneo abdominal buscam restaurar um contorno abdominal plano ideal, atenuar uma insatisfação com sua aparência e alcançar ideais estéticos (Friedmann, 2015).

Entre os procedimentos para redução de adiposidade localizada abdominal, a lipoaspiração é considerada o procedimento padrão ouro para esse fim; entretanto, devido à possibilidade de uma série de complicações, além do custo relativamente elevado (Wu *et al.*, 2020), procedimentos não invasivos ou minimamente invasivos têm sido desenvolvidos (Alizadeh *et al.*, 2024).

Várias alternativas não invasivas demonstraram ser promissoras no manejo do tecido adiposo, entre elas estão a mesoterapia (Reeds *et al.*, 2013), carboxiterapia (Park *et al.*, 2018), criolipólise (Hwang *et al.*, 2020), ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU) (Guth *et al.*, 2018), ondas de choque (Lee *et al.*, 2021), radiofrequência (Goldberg *et al.*, 2021) e a terapia por fotobiomodulação (PBM) (Martins *et al.*, 2020). Nesse cenário, o uso da ozonioterapia aumentou consideravelmente nos últimos anos (Wang *et al.*, 2018; Constanzo *et al.*, 2018; Cisterna *et al.*, 2020).

### 3.2 Ozonioterapia

Desde o período da I Guerra Mundial o gás ozônio ( $O_3$ ) vem mostrando seu potencial terapêutico quando aplicado topicamente em feridas (Di Paolo, Bocci, Gaggiotti, 2004).

Os primeiros indícios da existência do  $O_3$  foram relatados por um médico e físico holandês em 1785, Martins Van Marum, constatando que as descargas elétricas advindas de tempestades exalavam um odor peculiar e diferenciado. Apenas em 1840, Friedrich Christian Schönbein, um químico-físico alemão, confirmou que esse gás provinha do contato das descargas elétricas com o  $O_2$ , dando ao gás o nome de “ozein”, palavra de origem grega que significa aquilo que cheira (Bocci, 2009; Bocci *et al.*, 2011).

E desta forma, hoje conhecemos que, quimicamente o ozônio é caracterizado como uma molécula alotrópica triatômica do oxigênio e é a terceira potência oxidante de estrutura dinamicamente instável que se decompõe rapidamente em moléculas de oxigênio ( $O_2$ ) e em um átomo de oxigênio (O) com meia vida estimada em 40 minutos à  $20^\circ C$  e cerca de 140 minutos a  $0^\circ C$  (Di Paolo, Bocci, Gaggiotti, 2004, Bocci *et al.*, 2011). Pode ser produzido a partir de moléculas de  $O_2$  através de fontes básicas de energia, incluindo a eletrólise, radiação da luz ultravioleta (UV) e descargas elétricas conhecidas como método corona, sendo este último o mais utilizado pelos geradores de ozônio atuais (Bocci, 2009).

O primeiro gerador de ozônio por descarga elétrica foi idealizado *Ernst Werner von Siemens* em 1875, sendo também o primeiro inventor a utilizar o tubo de indução, em 1857. Com crescimento da utilização do gás e o avanço dos estudos, Nikola Tesla obteve a primeira patente de geradores de ozônio por descarga corona em 1896 e o fundador da Tesla Ozone Co, iniciando a produção de geradores em larga escala (Elvis, Ekta, 2011).

A contar desse momento, diversos geradores de ozônio foram desenvolvidos de forma que pudessem ser utilizados na área médica. Inicialmente, os dispositivos utilizavam um cilindro de oxigênio medicinal acoplado à um regulador de fluxo manual, onde a concentração de  $O_3$  gerada dependia da abertura manual da válvula de fluxo, com liberação de gás realizada através de teclas mecânicas e sem controle de volume. Com o avanço da tecnologia e a crescente demanda por equipamentos fidedignos a fim de garantir a dose precisa, hoje é possível desenvolver geradores que



utilizem reguladores de fluxo automáticos, liberação do gás de maneira digital e com volume controlado.

Desta forma, a ozonioterapia consiste em uma mistura gasosa de O<sub>2</sub> medicinal e O<sub>3</sub> (também conhecida como terapia O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>), sendo considerado como no mínimo, 95% O<sub>2</sub> e não mais que 5% O<sub>3</sub>. Com isso, esta técnica começou a ser utilizada pela comunidade médica, em meados do século XIX, de forma alternativa e empírica (Bocci, 2009; Zeng *et al.*, 2022). Existem basicamente três formas principais de aplicação tópica de ozônio: ozônio gasoso, água ozonizada e através de óleos vegetais. O gás pode ser administrado através de um bolsa plástica contendo uma mistura de ozônio e oxigênio, que deve cobrir a área da pele afetada durante a sessão de tratamento. Já a água ozonizada pode ser usada para a lavagem da pele lesionada, enquanto os óleos vegetais ozonizados podem ser aplicados diretamente na pele ou por meio de curativos. Com relação aos óleos ozonizados, destaca-se a utilização de óleos com altas concentrações de ácidos graxos insaturados, como o de girassol e oliva (Bocci, 2006; Bocci *et al.*, 2011). Ademais, existem outras vias de administração do ozônio como a intramuscular, subcutânea, intradérmica, intra-articular e retal (Wang *et al.*, 2018), assim como a auto-hemoterapia, que consiste na retirada e ozonização do sangue do paciente e posterior reintrodução por meio intravenoso (auto-hemoterapia maior) ou intramuscular (auto-hemoterapia menor) (Chirumbolo *et al.*, 2023).

Ressalta-se a importância de um gerador adequado que permita medições precisas e reprodutíveis das concentrações da mistura O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>. Assim, um gerador de ozônio de qualidade é essencial para o sucesso do tratamento (Elvis, Ekta, 2011).

É crescente, em número e abrangência, pesquisas que objetivam entender a interação do gás com os diferentes tecidos biológicos, bem como os mecanismos de ação que fundamentam seus efeitos terapêuticos locais e sistêmicos (Zeng *et al.*, 2018; Malatesta *et al.*, 2022; Chirumbolo *et al.*, 2023; Serra *et al.*, 2023). A literatura atual fundamenta que a terapia é capaz de modular condições inflamatórias, possuir ações antioxidantes, analgésicas, imunomodulatórias e angiogênicas, assim como propriedades antimicrobianas (inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários), sustentando suas heterogêneas aplicações clínicas que vêm sendo utilizadas em diversos países (Zanardi *et al.*, 2016; Zeng *et al.*, 2018; Chirumbolo *et al.*, 2023).

Ainda não é bem elucidado o exato mecanismo de ação do O<sub>3</sub> com os tecidos

biológicos. Acredita-se que os mecanismos de ação estão baseados na reação da molécula com componentes da membrana celular, com destaque os ácidos graxos poli-insaturados, e formar subprodutos conhecidos como ozonídeos (Bocci, 2006; Bocci, 2012). Os ozonídeos mais conhecidos incluem as espécies reativas de oxigênio (ROS), como o radical ânion superóxido (O<sup>-</sup>), peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), radical hidroxila (OH<sup>-</sup>) e óxido nítrico (NO); e os subprodutos de peroxidação lipídica (LOPS) como os 4-HNE (de PUFA ômega-6) e 4-HHE (trans-4 hidroxil-2-hexenal de PUFA ômega-3) (Smith *et al.*, 2017). Esses subprodutos funcionam como mensageiros celulares e possuem significativa importância clínica, visto que são responsáveis por sinalizar e desencadear mudanças metabólicas e estruturais que culminam nos efeitos terapêuticos a curto e longo prazo da ozonioterapia observados na prática clínica (Elvis, Ekta, 2011; Galië *et al.*, 2018).

Ademais, é conhecido que o O<sub>3</sub>, em baixas doses, ao reagir com a membrana celular ocasiona um estresse oxidativo leve e transitório que é capaz de ativar o sistema antioxidante endógeno (Smith *et al.*, 2017; Viebahn-Haensler *et al.*, 2021). A repetição de estímulos oxidativos de baixa magnitude induzem fatores nucleares, como o fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), um domínio envolvido na transcrição de elementos de resposta antioxidante (ERA) (Galië *et al.*, 2018). A ativação de Nrf2 é considerado um regulador mestre da defesa antioxidante endógena, aumentando a produção de potentes enzimas antioxidantes responsáveis pela manutenção da homeostasia e sobrevivência celular, como a superóxido dismutase (SOD), glutatona peroxidase, catalase (CAT) e NADPH quinona-oxidoreductase (NQO1) (Sagai, Bocci, 2011; Costanzo *et al.*, 2015; Scassellati *et al.*, 2017).

Assim, a ozonioterapia tem sido sugerida como tratamento de diversas condições dermatológicas e estéticas como a acne, dermatite atópica, herpes zoster, psoríase, micoses, bem como no tratamento de feridas cutâneas de difícil cicatrização como as úlceras de pé diabético e úlceras venosas crônicas de membros inferiores (Zeng *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2022).

Embora haja o uso difundido na prática clínica dermatológica e estética, algumas questões referentes às técnicas ainda não estão bem compreendidas. Com relação ao tecido adiposo, foi possível identificar apenas dois estudos, *in vitro*, que avaliaram os efeitos da ozonioterapia em adipócitos (Constanzo *et al.*, 2018; Cisterna *et al.*, 2020).

No estudo de Constanzo et al., 2018, foram investigados os efeitos da ozonioterapia em células-tronco adultas derivadas do tecido adiposo humano (hADAS), ou seja, células-tronco mesenquimais do tecido adiposo em diferentes doses de ozonioterapia 5, 10 e 20 µg/ml. Os resultados demonstram que o tratamento com ozônio em baixas doses (5 e 10 µg/ml) promovem o acúmulo de lipídios nas células hADAS sem induzir efeitos deletérios, entretanto, a taxa de morte celular de adipócito foi significativamente expressiva em amostras tratadas com doses de 20 µg/ml.

Cisterna *et al.*, 2020, em um estudo piloto *in vitro*, exploraram o potencial do tratamento com da ozonioterapia na preservação do tecido adiposo explantado. As dosagens utilizadas no estudo foram de 10, 20 e 100 µg/ml. Foi observado que a exposição a baixas concentrações de O<sub>3</sub> reduziu a degradação do tecido adiposo explantado e induziu um aumento concomitante na abundância proteica de Nrf2 e na expressão de seu gene alvo Hmox1, responsável por codificar a enzima heme oxigenase, que possui fundamental importância na manutenção da homeostasia celular em condição de estresse nas dosagens mais baixas. Entretanto, a dose de 100 µg/ml foi capaz de induzir a morte de adipócitos. Em ambos os estudos citados, os autores concluíram que o tratamento com O<sub>3</sub> em baixas doses é um procedimento promissor para melhorar a sobrevivência do tecido adiposo, podendo ser utilizado como estratégia terapêutica promissora para regeneração e engenharia tecidual. Ainda, enfatizaram que os estudos abrem caminho para ensaios futuros que visam elucidar o efeito da ozonioterapia no tecido adiposo.

Nesse cenário de constante busca por tratamentos não invasivos com objetivo de reduzir a adiposidade localizada, faz-se necessário estudos que envolvam ensaios clínicos controlados e randomizados de alta qualidade para compreender a eficácia e a segurança da ozonioterapia no tratamento da adiposidade.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo e local de estudo**

Trata-se de um ensaio clínico controlado, randomizado e com abordagem quantitativa e qualitativa. O estudo foi realizado na Clínica de Fisioterapia do Centro Universitário da Faculdades Associadas de Ensino - UNIFAE - São João da Boa Vista - SP, Brasil.

### **4.2 Aspectos éticos**

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário da Faculdades Associadas de Ensino - UNIFAE via Plataforma Brasil e no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (Rebec). Após a aprovação (protocolo 4.962.021 – Anexo I). O recrutamento das participantes foi realizado por meio de divulgação em meios de comunicação digital, ou seja, redes sociais (*Instagram* e *Facebook*). As participantes foram informadas sobre os procedimentos a serem realizados durante a pesquisa, ou seja, os tratamentos, quantidades de sessões e outras informações pertinentes à pesquisa e, posteriormente assinaram um Termo de Consentimento e Esclarecimento.

### **4.3 Amostra**

Os critérios de inclusão adotados foram: sexo feminino; faixa etária de 20 à 50 anos; com índice de massa corpórea considerado eutrófico e/ou sobrepeso; hiperplasia do tecido adiposo subcutâneo superficial (dobras cutâneas abdominais superiores a 2 cm); não fumantes; consentirem a participar do estudo a assinar o termo de consentimento informado.

Os critérios de exclusão foram: ter realizado algum procedimento estético na área nos últimos 3 meses; ter realizado cirurgias de abdominoplastia ou lipoaspiração; estar em dieta para diminuir as medidas; ter feito o uso de medicamentos ou suplementos alimentares nos últimos 90 dias, cujo objetivo seja reduzir medidas e/ou peso corporal, que possa afetar o metabolismo lipídico, apetite ou absorção de nutrientes; deficiência G6PD; mulheres grávidas ou lactantes; que apresentem disfunções metabólicas como diabetes e distúrbios da tireoide ou alterações cardiovasculares tais como hipertensão, insuficiência cardíaca, arritmia, trombose, uso de marca-passo ou outro dispositivo eletrônico implantado; distúrbios

hematológicos como anemia, hemofilia, distúrbios hemorrágicos; problemas renais; distúrbios dermatológicos no local do tratamento; história de doença oncológica prévia; déficits cognitivos além da recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Ademais, foram estabelecidos os critérios de descontinuidade: desistência das participantes; duas faltas consecutivas; utilização de algum recurso estético durante o período do estudo; gravidez ao longo do estudo; apresentar alguma desordem/infecção que implique em uso de anti-inflamatório ou antibióticos ao longo do estudo.

#### **4.4 Desenho do estudo e randomização**

As participantes foram aleatoriamente distribuídas em 4 grupos, conforme descrito abaixo:

- 1) Grupo Sham (GS): participantes receberam o tratamento com o equipamento desligado.
- 2) Grupo Intervenção 1 (G20): participantes receberam o tratamento com ozonioterapia na dose de 20 µg/ml;
- 3) Grupo Intervenção 2 (G30): participantes receberam o tratamento com ozonioterapia na dose de 30 µg/ml;
- 4) Grupo Intervenção 3 (G40): participantes receberam o tratamento com ozonioterapia na dose de 40 µg/ml.

O processo de randomização foi conduzido por um pesquisador, não envolvido no experimento, por meio de um simples sorteio em programa de computador, criando uma tabela aleatória de números. Os números foram colocados em envelopes opacos correspondentes aos grupos (GS, G20, G30 e G40). Avaliação e reavaliação foram realizadas por um pesquisador cego para os grupos experimentais. Os pacientes também desconheciam o tipo de tratamento (Sham ou intervenções).

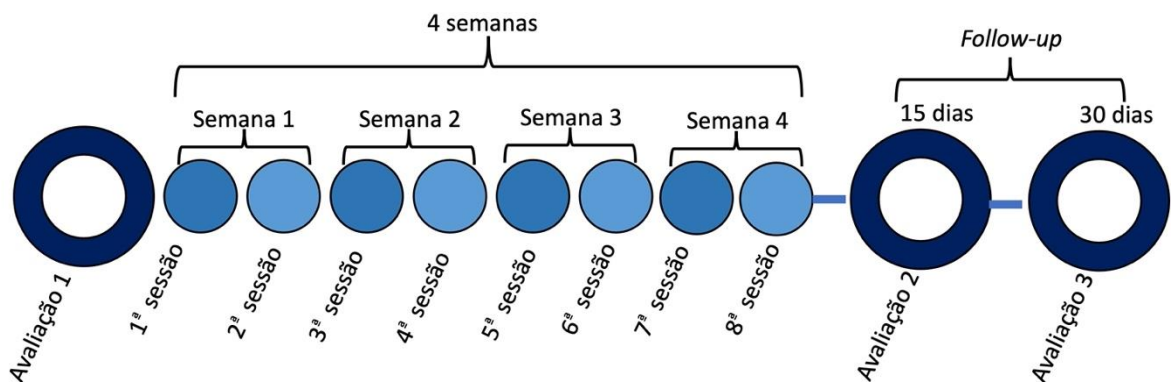
O tamanho da amostra foi calculado através do programa *GPower* 3.0.10 com parâmetros: tamanho de efeito de 0,25, poder observado de 0,75 e  $\alpha = 5\%$ .

#### **4.5 Delineamento experimental**

O delineamento experimental desta pesquisa foi constituído pela avaliação inicial através de uma ficha de anamnese que consta de dados pessoais, históricos

médicos, hábitos de vida, tipo de alimentação, frequência semanal de atividade física (IPAQ) e histórico de procedimentos estéticos, realizada por um profissional da saúde devidamente treinado e habilitado. Em seguida, todas as participantes passaram por avaliação antropométrica, bioimpedância, circunferência abdominal, adipometria, espessura do tecido adiposo, estética global, avaliação da satisfação do paciente e efeitos adversos. As avaliações foram realizadas uma semana antes da primeira sessão de tratamento (A1) e as reavaliações foram realizadas 15 (A2) e 30 (A3) dias após a última sessão (Figura 1). As participantes foram submetidas a 8 sessões de tratamentos, 2 vezes por semana em um período de 4 semanas. Cabe destacar que as avaliações e reavaliações foram realizadas sempre pelo mesmo avaliador, no período da manhã e as participantes foram orientadas a não mudar sua rotina de cuidados com a pele durante todo o período experimental.

**Figura 1** - Delineamento Experimental.



Fonte: Própria da Autora, 2024.

## 4.6 Avaliações

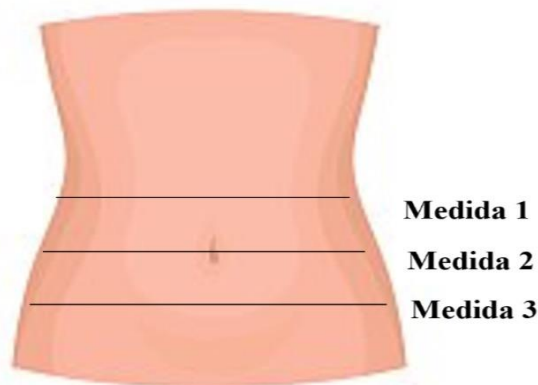
### 4.6.1 Antropométricas e bioimpedância

Para determinar o peso corporal, massa magra e quantidade de gordura foi realizado a análise de bioimpedância (InBody 120) e a altura foi obtida por um estadiômetro. A participante foi orientada a se posicionar, mantendo o corpo ereto, pés inteiramente acoplados aos sensores localizados na base da balança, braços esticados e polegares acoplados aos sensores da haste.

#### 4.6.2 Circunferência abdominal

A circunferência abdominal (perimetria) foi realizada com o auxílio de uma fita métrica. A mensuração foi realizada na circunferência abdominal respeitando as linhas horizontais, sendo a primeira localizada a 5 cm acima da linha umbilical, a segunda exatamente na linha da cicatriz umbilical e a terceira 5 cm abaixo da linha umbilical conforme demonstrado na Figura 2. Os dados foram expressos através da média das 3 medidas em cm.

**Figura 2** - Ilustração das áreas de avaliação da circunferência abdominal.

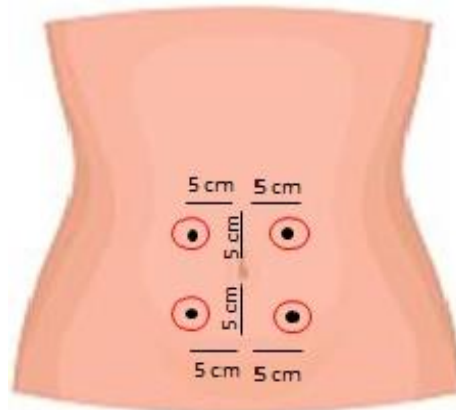


Fonte: Própria da Autora, 2024

#### 4.6.3 Dobras cutâneas - Adipometria

Para a análise das dobras cutâneas abdominais foi utilizado um plicômetro clínico (CESCORF). As mensurações foram realizadas em 4 pontos, sendo eles: 5 cm acima da cicatriz umbilical e 5 cm em relação a linha alba do lado direito e esquerdo (ponto 1 e 2) e também, 5 cm abaixo da cicatriz umbilical e 5 cm em relação a linha alba do lado direito e esquerdo (ponto 1 e 2), conforme figura 3. Realizou-se três medidas consecutivas para atribuição de uma média como valor final, referente a espessura da dobra cutânea (mm).

**Figura 3** - Ilustração das áreas de avaliação da adipometria.



Fonte: Própria da Autora, 2024

#### 4.6.4 Espessura do tecido adiposo abdominal

Para avaliação da espessura do tecido adiposo abdominal foi utilizado um equipamento de ultrassom diagnóstico por imagem (SonoStar SS-9), com transdutor linear (frequência 7,50 MHz) para construção de imagens panorâmicas. As marcações dos pontos de análise foram realizadas com a paciente em pé. Os pontos para captação da espessura formam padronizados conforme a figura 3. Na sequência, a paciente foi posicionada em decúbito dorsal, uma fina camada de gel condutor neutro (RMC) foi aplicada e as análises com a técnica pontual foi realizada.

#### 4.6.5 Avaliação da Estética Global

A avaliação da estética global foi avaliada pela utilizando a Escala de Melhora Estética Global (GAIS) adaptado de Narnis *et al.*, 2003. Para tal, todas as participantes foram fotografadas com a câmera digital (Canon EOS Rebel T3I, Canon EUA Inc., Melville, NY, EUA) fixada em um tripé a fim de garantir a reprodução da imagem nos demais momentos do estudo. A altura do tripé (em 105 cm), iluminação padrão, sem interferência luz externa e vestimenta de cor preta foram padronizadas. A participante foi posicionada a 70 cm da parede de fundo e 2 metros do tripé para garantir o enquadramento e possibilitar a sua reprodução tanto entre as participantes quanto nos demais momentos do estudo. As fotos foram avaliadas por dois avaliadores cegados e devidamente treinados e foi atribuído um escore que variava de 1 (muito melhor) a 5 (muito pior) para cada lado do abdômen por dois avaliadores cegados e devidamente treinados.



#### **4.6.6 Satisfação do tratamento**

A satisfação do participante perante o tratamento foi avaliada ao final do estudo pela escala *Likert* de 5 pontos. Os participantes foram solicitados a avaliar o seu nível de satisfação em relação à mudança geral na forma corporal na conclusão da fase, registrando uma classificação em uma escala de 5 pontos: 1 - muito satisfeito, 2- satisfeito, 3- nem satisfeito nem insatisfeito, 4- pouco satisfeito, 5- nada satisfeito (Dourado *et al.*, 2021).

#### **4.6.7 Efeitos adversos**

Os efeitos adversos dos tratamentos foram avaliados da observação dos seguintes sintomas: presença de desconforto, dor (escala visual analógica - VAS), sensação de queimação, eritema, edema e equimose. O acompanhamento foi realizado imediatamente após os tratamentos, via contato telefônico.

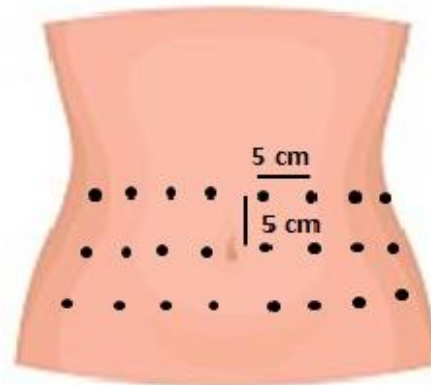
### **4.7 Intervenções**

#### **4.7.1 Protocolo tratamento com ozônio**

Foi utilizado um gerador de ozônio portátil da marca Ibramed (Amparo, São Paulo) com uma ponta injetora (agulha hipodérmica *Precision Glide* BD 13x0,30mm - 30G1/2") e um equipo com fluxo de 800 ml/min, concentração de 20, 30 e 40 µg/ml de ozônio e volume de 5 ml por ponto. A aplicação de ozônio foi realizada em 24 pontos pré-estabelecidos na região abdominal em linhas horizontais, equidistantes em 5 cm em linha umbilical, 5 cm acima e 5 cm abaixo da linha umbilical, como demonstrado na figura 4. Foi utilizada técnica subcutânea com ângulo de 90°C em relação a superfície da pele, com a frequência de 2 vezes por semana em um período de 4 semanas, totalizando 8 sessões.

Destaca-se que para aplicação do ozônio, a pele da região de tratamento foi higienizada (álcool 70%) antes de cada sessão. Durante os tratamentos as participantes foram posicionadas em decúbito dorsal e utilizou-se sempre um gabarito dos pontos de aplicação com objetivo de garantir a padronização em todas as sessões de tratamento.

**Figura 4** - Representação dos pontos de aplicação.



**Fonte:** Própria da Autora, 2024.

#### 4.8 Análise estatística

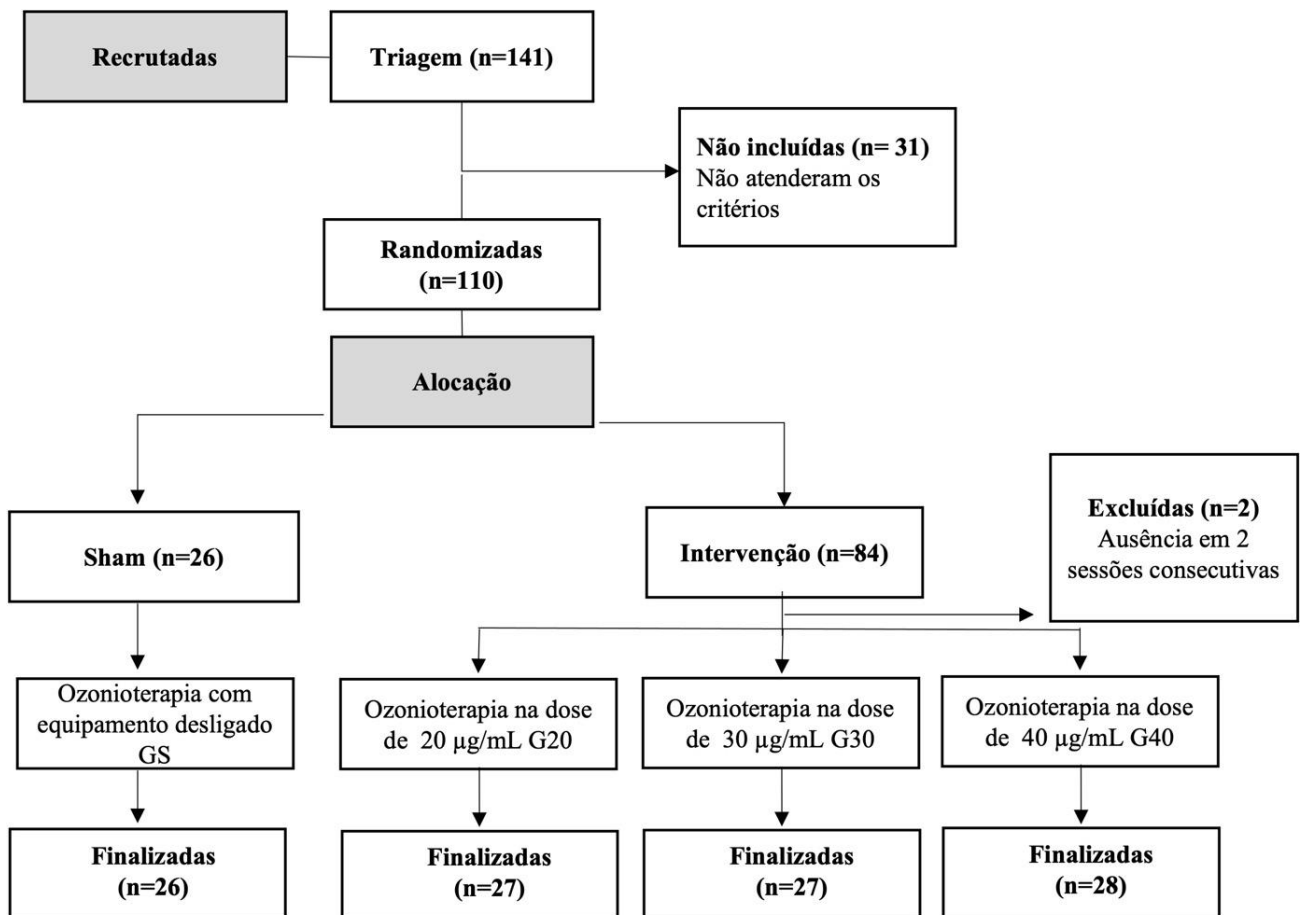
Os dados foram impostos estatisticamente por meio de técnicas descritivas, na forma de médias e desvios-padrão. O teste de normalidade de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para todas as variáveis. Para as avaliações antropométricas, bioimpedância, perimetria corporal, adipometria, espessura do tecido adiposo e registro fotográficos foram utilizados testes de ANOVA *Two Way* com *post hoc* de *Sidak*. Para análise da satisfação do paciente ao tratamento, nos casos em que houve distribuição normal da amostra, as comparações entre os grupos foram feitas utilizando ANOVA *One Way* com *post hoc* de *Tukey*. Nos casos não paramétricos, o teste de *Kruskall-Wallis* com *post hoc* de *Dunn* foi adotado. Todas as análises foram realizadas no software *GraphPad Prism*, versão 6.01 (*GraphPad Software*, San Diego CA, EUA). Para as estatísticas das análises estatísticas foi utilizado o nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Diagrama de fluxo

Para a realização desse estudo, 141 participantes foram recrutadas. Destas, 110 participantes foram selecionadas para participar, de acordo com os critérios de inclusão e randomizadas em 4 grupos: GS, G20, G30 e G40. Durante o período experimental, 2 voluntárias foram excluídas pois faltaram em 2 sessões consecutivas, como demonstrado no diagrama de fluxo (Figura 5).

**Figura 5** - Diagrama de fluxo das voluntárias recrutadas



**Fonte:** Própria da Autora, 2024.

As participantes apresentaram idade média de 41,04 (GS), 40,69 (G20), 40,10 (G30) e 40,78 (G40). O IMC compreendeu em 27,10 (GS); 27,08 (G20), 27,87 (G30) e 27,89 Kg/m<sup>2</sup> (G40). Com relação ao nível de atividade 69,23% (GS), 66,66% (G20),

67,87% (G30) e 67,85% (G40) apresentaram IPAQ ativo. Não foi possível observar diferença estatística nos parâmetros avaliados. A tabela 1 representa os dados demográficos e antropométricos das participantes.

**Tabela 1** - Média de dados demográficos e antropométricos.

	Idade (anos)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	IPAQ (ativo)
<b>GS</b>	41,04 ±3	27,18 ±3	69,23%
<b>G20</b>	40,69 ±5	27,08 ±4	66,66%
<b>G30</b>	40,10 ±4	27,87 ±5	67,87%
<b>G40</b>	40,78 ±5	27,89 ±4	67,85%

Fonte: Própria da Autora, 2024.

## 5.2 Bioimpedância

Os resultados referentes ao peso (Kg), massa magra (Kg) e massa gordurosa (Kg) encontram-se representados na tabela 2. Não foi observado diferença estatística significativa entre os parâmetros de composição corporal, assim como na comparação dos grupos experimentais e períodos de avaliação.

**Tabela 2** - Média de dados da bioimpedância.

Bioimpedância	Peso (kg)	Massa Magra (kg)	Massa Gordura (kg)
<b>GS</b>			
<b>A1</b>	71,70 ±6	22,77 ±5	29,63 ±4
<b>A2</b>	70,94 ±6	26,56 ±4	29,82 ±4
<b>A3</b>	71,64 ±6	23,56 ±3	30,20 ±3
<b>G20</b>			
<b>A1</b>	72,94 ±8	24,58 ±2	28,14 ±6
<b>A2</b>	71,86 ±7	24,75 ±3	28,08 ±7
<b>A3</b>	71,08 ±8	24,63 ±4	27,92 ±7
<b>G30</b>			
<b>A1</b>	69,04 ±7	23,61 ±3	29,60 ±3
<b>A2</b>	70,32 ±8	23,86 ±2	28,32 ±4
<b>A3</b>	69,44 ±7	23,90 ±3	28,25 ±4
<b>G40</b>			
<b>A1</b>	72,09 ±5	24,55 ±3	28,34 ±5
<b>A2</b>	71,80 ±7	25,01 ±4	26,66 ±4
<b>A3</b>	70,98 ±6	25,38 ±2	26,65 ±4

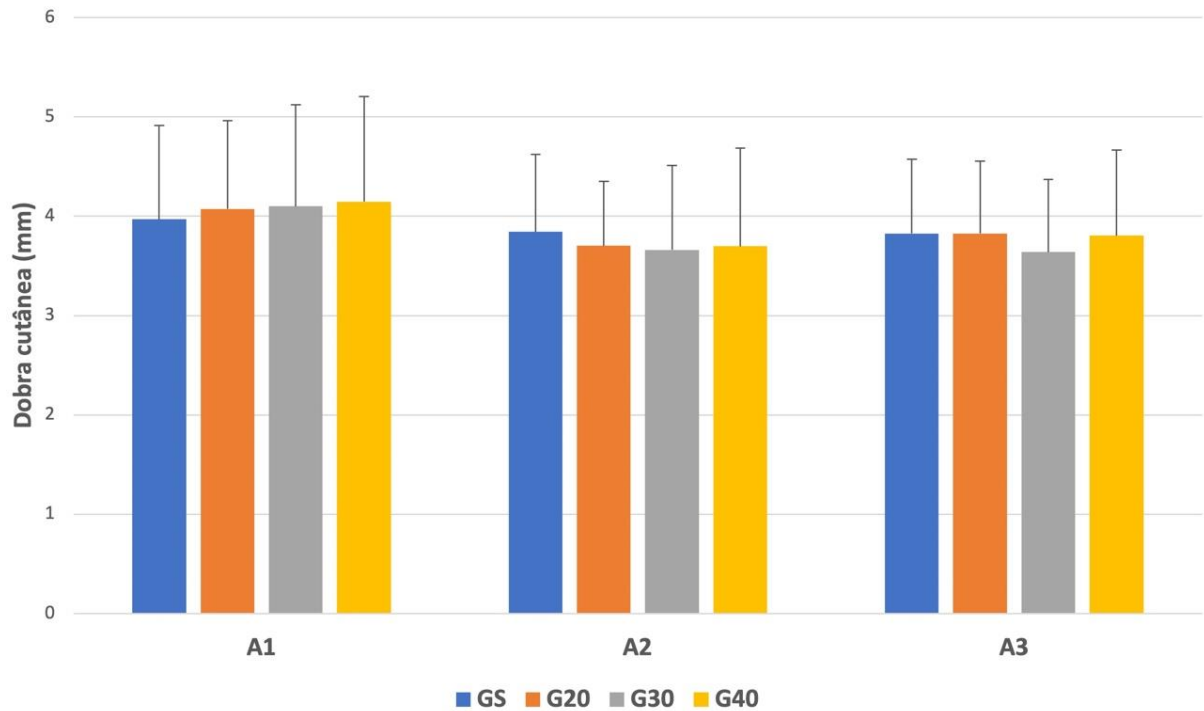
Fonte: Própria da Autora, 2024.

## 5.3 Dobras cutâneas - Adipometria

A figura 6 representa os valores da avaliação das dobras cutâneas por adipometria dos diferentes grupos experimentais nos períodos da A1, A2 e A3. Nenhuma diferença estatística foi observada na avaliação dos períodos experimentais

(A1, A2 e A3), bem como na comparação entre os grupos experimentais (GS, G20, G30 e G40).

**Figura 6** - Figura representativa dos valores da avaliação das dobras cutâneas.

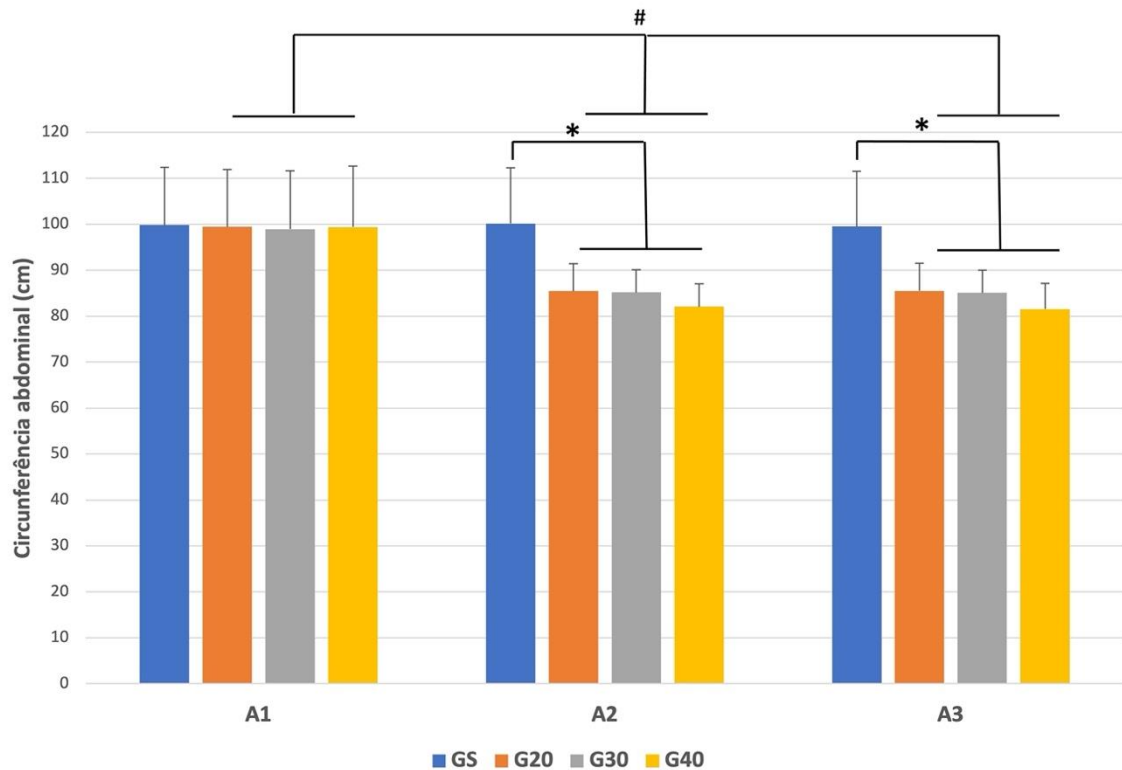


**Fonte:** Própria da Autora, 2024. Grupo Sham (GS): participantes receberam o tratamento com o equipamento desligado; Grupo Intervenção onde as participantes receberam o tratamento com ozonioterapia na dose de 20 µg/ml (G20); 30 µg/ml (G30); 40 µg/ml (G40).

#### 5.4 Circunferência abdominal

Os resultados da análise da circunferência abdominal dos diferentes grupos experimentais e diferentes períodos de avaliação (A1, A2 e A3) estão demonstrados na Figura 7. Na avaliação entre os períodos experimentais, foi observado uma redução significativa da circunferência abdominal nos períodos A2 e A3 quando comparado ao A1 nos grupos G20, G30 e G40 ( $\#p < 0,0001$ ). Na comparação dos grupos experimentais foi observada um menor valor da circunferência abdominal nos grupos G20, G30 e G40 em relação ao GS períodos experimentais de A2 e A3 ( $*p < 0,0001$ ).

**Figura 7** - Figura representativa dos valores da avaliação da circunferência abdominal.

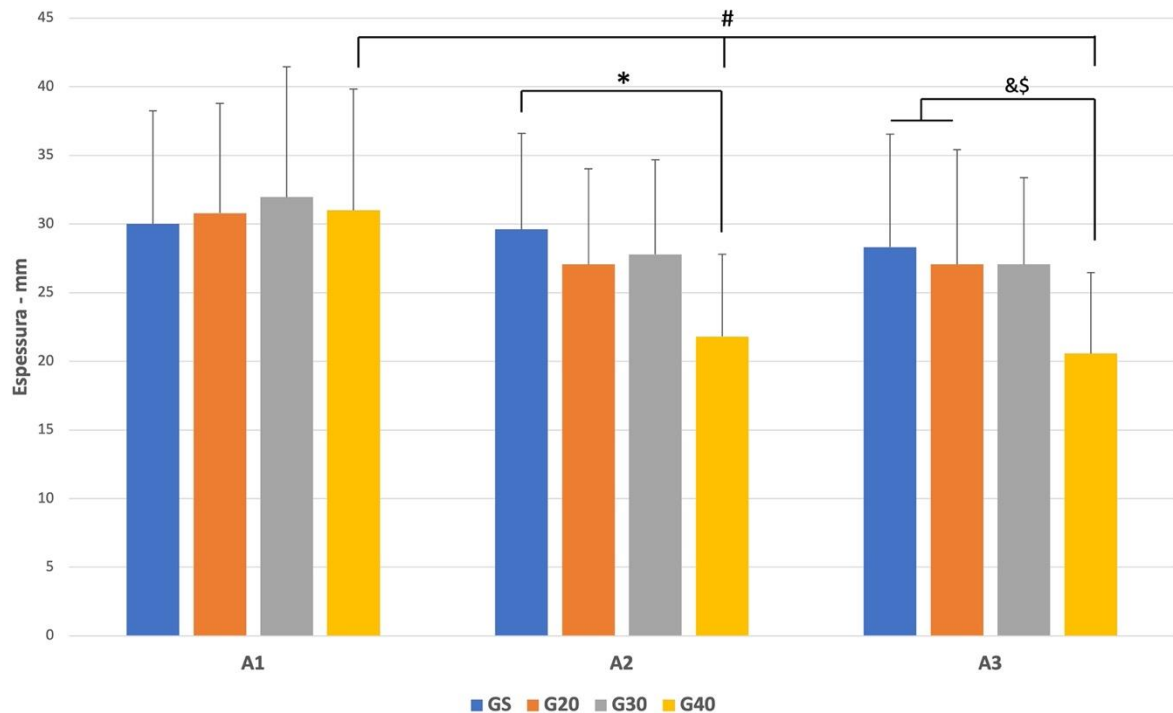


**Fonte:** Própria da Autora, 2024. Grupo Sham (GS): participantes receberam o tratamento com o equipamento desligado; Grupo Intervenção onde as participantes receberam o tratamento com ozonioterapia na dose de 20  $\mu\text{g/ml}$  (G20); 30  $\mu\text{g/ml}$  (G30); 40  $\mu\text{g/ml}$  (G40). # diferença entre os períodos; \* diferença entre os grupos experimentais

### 5.5 Espessura do tecido adiposo abdominal

A figura 8 representa os valores da espessura abdominal dos diferentes grupos experimentais nas avaliações A1, A2 e A3. Na avaliação entre os períodos experimentais, foi verificado uma redução da espessura entre o A2 e A3 quando comparado ao A1 (# $p < 0,001$ ) no grupo G40. Na avaliação entre os grupos, foi possível observar que um menor valor da espessura do tecido adiposo no G40 quando comparado ao GS nos períodos de A2 (\* $p = 0,0043$ ) e A3 (& $p = 0,0035$ ) e quando comparado ao G20 no período experimental de A3 (\$ $p = 0,0032$ ).

**Figura 8** - Figura representativa dos valores da avaliação da espessura do tecido adiposo abdominal.

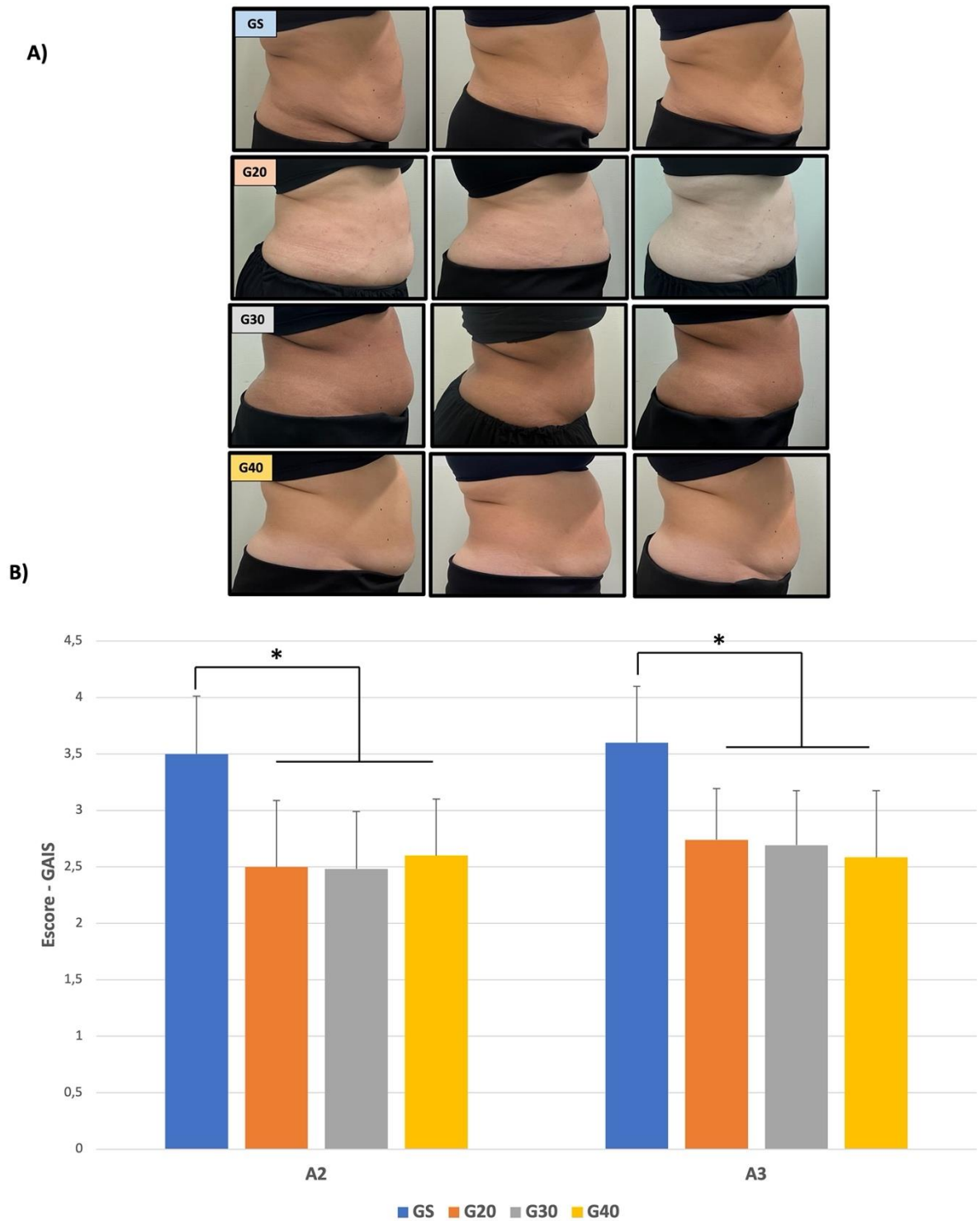


**Fonte:** Própria da Autora, 2024. Grupo Sham (GS): participantes receberam o tratamento com o equipamento desligado; Grupo Intervenção onde as participantes receberam o tratamento com ozonioterapia na dose de 20 µg/ml (G20); 30 µg/ml (G30); 40 µg/ml (G40). # diferença entre os períodos; \* diferença entre os grupos experimentais

## 5.6 Estética global

A figura 9A mostra fotomicrografias utilizadas na avaliação da Estética global realizada através do escore de GAIS. Na análise semi-quantitativa foi observado um menor escore de GAIS nos grupos G20, G30 e G40 quando comparado ao GS nos períodos de A2 e A3 (\* $p < 0,001$ ; Figura 9B). Nenhuma diferença estatística foi observada entre os grupos tratados.

**Figura 9** - Figura representativa dos valores da avaliação da estética global.



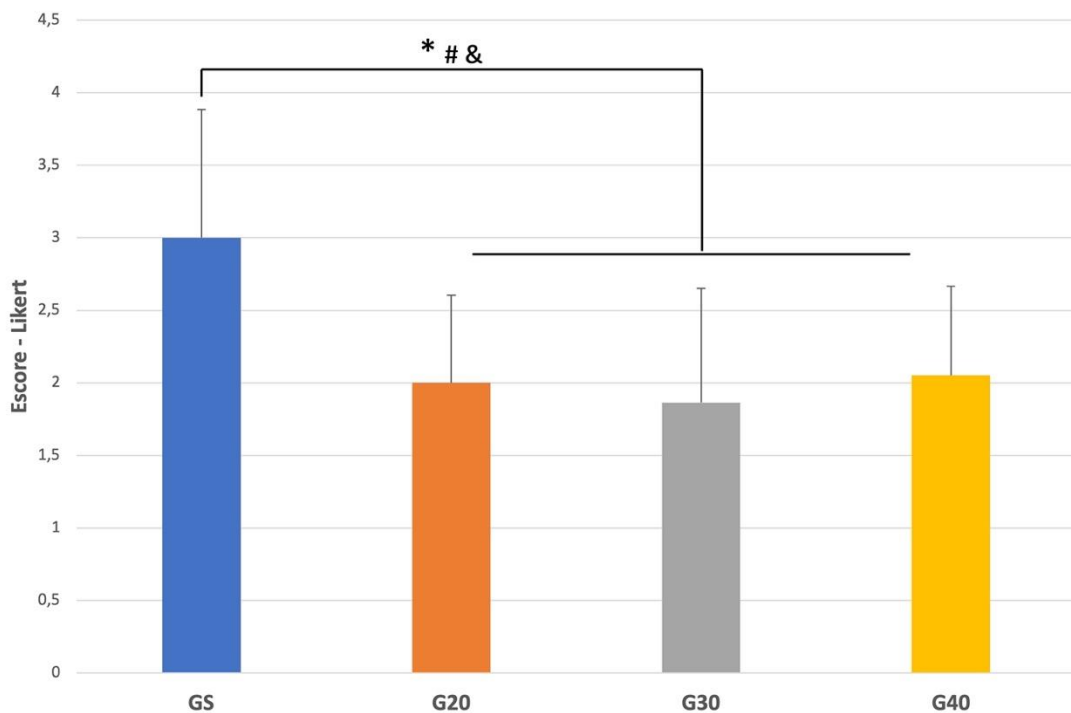
**Fonte:** Própria da Autora, 2024. A) Fotomicrografias representativas utilizadas para análise de GAIS. B) Análise semi-quantitativa da GAIS. Grupo Sham (GS): participantes receberam o tratamento com o equipamento desligado; Grupo Intervenção onde as participantes receberam o tratamento com ozonioterapia na dose de 20  $\mu\text{g/ml}$  (G20); 30  $\mu\text{g/ml}$  (G30); 40  $\mu\text{g/ml}$  (G40). \* diferença entre os grupos experimentais



## 5.7 Satisfação do tratamento

As avaliações referentes a satisfação do paciente após o tratamento estão demonstradas na figura 10. Foi observado um menor escore nos grupos G20 (\*p = 0,0104), G30 (#p = 0,003) e G40 (&p<0,007) quando comparado ao GS.

**Figura 10** - Valores da avaliação da Satisfação do Paciente.



**Fonte:** Própria da Autora, 2024. Grupo Sham (GS): participantes receberam o tratamento com o equipamento desligado; Grupo Intervenção onde as participantes receberam o tratamento com ozonioterapia na dose de 20 µg/ml (G20); 30 µg/ml (G30); 40 µg/ml (G40). \* diferença entre os grupos experimentais

## 5.8 Efeitos adversos

Os efeitos adversos observados ao longo do tratamento, tais como: desconforto, dor, queimação, eritema, edema e equimose em todos os grupos avaliados. A dor e queimação foram mais relatadas nos grupos G30 e G40. Todos os eventos foram transitórios e desaparecem em menos de um dia em todos os grupos.

## 6 DISCUSSÃO

A busca por procedimentos não invasivos e minimamente invasivos na medicina dermatológica e estética levou a avanços significativos, revolucionando a forma de como os indivíduos buscam melhorar sua aparência corporal. Este artigo investiga e compara os efeitos e a segurança de uma abordagem inovadora de terapia com ozônio em fluxo contínuo em diferentes doses para tratar a adiposidade localizada. A presente discussão interpreta os resultados do estudo, explora as implicações clínicas e discute seu significativo potencial no campo da dermatologia estética. Os principais resultados mostram que, as participantes que receberam o tratamento com ozonioterapia em todas as doses avaliadas apresentaram redução da circunferência abdominal, melhora da estética global e o escore de satisfação do paciente ao tratamento em ambos os períodos avaliados, com efeitos adversos mínimos e transitórios. Entretanto, apenas a ozonioterapia na dose de 40  $\mu\text{g/mL}$  apresentou menor espessura do tecido adiposo em ambos os períodos experimentais quando comparado ao controle e ao tratamento na dosagem de 20  $\mu\text{g/mL}$ .

O aumento crescente na busca por procedimentos estéticos que visam a redução da adiposidade localizada abdominal impacta significativamente na importância do desenvolvimento de estratégias terapêuticas de menor invasividade e que promovam melhora do contorno corporal (Reeds *et al.*, 2013; Guth *et al.*, 2018; Hwang *et al.*, 2020; Goldberg *et al.*, 2021). Diversas opções de tratamento para a adiposidade localizada têm sido utilizadas na prática clínica e, atualmente, a ozonioterapia vem sendo fortemente recomendada. No entanto poucos estudos avaliaram o impacto desta técnica no tecido adiposo (Constanzo *et al.*, 2018; Cisterna *et al.*, 2020), há uma variabilidade significativa nos parâmetros de aplicação sendo utilizada na prática clínica, assim como a ausência de estudos clínicos que avaliam a eficácia da terapia na redução de medidas ou do contorno corporal, justificando a motivação da realização do presente ensaio clínico controlado e randomizado.

Através das avaliações antropométricas e de circunferências, foi possível identificar que todas as participantes recrutadas no presente estudo apresentavam IMC médio considerado acima do peso e circunferência média abdominal acima de 90 cm. A literatura mostra que, além do fator estético (insatisfação com a aparência), o aumento do IMC e do volume abdominal são indicadores diretamente relacionados com riscos cardiometabólicos e outros problemas de saúde relacionados. Uma

circunferência da cintura elevada é definida como maior que 102 cm em homens e maior que 88 cm em mulheres (Mialich *et al.*, 2011), como as das participantes observadas no presente estudo. Desta forma, a redução do tecido adiposo subcutâneo abdominal deve ser considerado uma necessidade médica importante.

Como citado anteriormente, à medida que os adipócitos aumentam de tamanho, eles se tornam capazes de sintetizar proteínas pró-inflamatórias (adipocinas) que podem induzir infiltração excessiva e ativação de macrófagos com fenótipos pró-inflamatório no tecido adiposo. Desta forma, o acúmulo de tecido adiposo pode acarretar o desenvolvimento de inflamação de baixa/média magnitude e riscos para a saúde (Trayhurn, Wood, 2004). Entretanto, se tais condições prevalecerem no corpo por um longo período, essa inflamação pode levar à quadros de hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, tolerância diminuída à glicose, que são características da síndrome de resistência à insulina e outros distúrbios metabólicos (Ibrahim, 2010). Os dados referentes circunferência abdominal do presente estudo mostraram que o tratamento com ozonioterapia em todas as doses ozonioterapia promoveram atenuação significativa da circunferência abdominal no período de 15 e 30 dias após tratamento, inferindo o uso promissor na terapia nos cuidados da saúde metabólica.

Os efeitos positivos da ozonioterapia na redução do tecido adiposo ainda não foram elucidados. Acredita-se que a ação da ozonioterapia ocorra devido à interação do O<sub>3</sub> com estruturas da membrana plasmática, com destaque para os ácidos graxos poli-insaturados da membrana celular (Di Paolo, Bocci, Gaggiotti, 2004). Algumas hipóteses sugerem que o estresse oxidativo dose-dependente produzido pelo gás e a subsequente produção de subprodutos (também conhecidos como ozonídeos), culminando em diversos eventos bioquímicos e celulares (Elvis, Ekta, 2011; Smith *et al.*, 2017; Galië *et al.*, 2018). Esta capacidade de modular o metabolismo celular e provocar diversas respostas biológicas depende fortemente da dosimetria utilizada. Além disso, a mesma resposta biológica induzida por uma dose específica pode ser ainda mais otimizada ou inibida dependendo da intensidade do estresse oxidativo gerado (Constanzo *et al.*, 2015; Scassellati *et al.*, 2017; Viebahn-Haensler *et al.*, 2021; Pichara *et al.*, 2024).

As doses acima de 20 µg/ml de O<sub>3</sub> foram escolhidas porque são geralmente administradas na prática clínica para o tratamento da adiposidade localizada e, em estudos *in vitro*, demonstraram ser capazes de efeito de reduzir a viabilidade de

adipócitos e ocasionar a necrose adipocitária (Constanzo *et al.*, 2018; Cisterna *et al.*, 2020). De acordo com os dados observado no presente estudo, acredita-se que a dose adequada é um parâmetro importante na emulsificação dos adipócitos. Interessantemente, no presente estudo, apenas a dose de 40 µg/mL foi capaz de reduzir a espessura do tecido adiposo e as demais doses não alcançaram a mesma resposta biológica. No estudo de Conti *et al.*, 2014 foi mostrado que o estresse desencadeia um processo ativo de perda lipídica em adipócitos humanos. Através da microscopia eletrônica, os autores descrevem que, dependendo da intensidade do estresse, a perda lipídica pode resultar na extrusão de algumas pequenas gotículas, por meio de microporos que se formam transitoriamente no plasmalema, enquanto a estrutura e a viabilidade celular são preservadas e, em caso de estresses mais intensos, pode proporcionar a peroxidação lipídica de alta magnetite e consequente necrose do adipócito. Correlacionando com os dados do presente estudo, pode-se sugerir que o tratamento com dose mais baixa possa ter ocasionado um estresse leve e a dose mais alta possa ter gerado um estresse mais alto com consequente morte adipocitária. A diferença estatisticamente significativa entre os grupos Sham e os tratados identificou o potencial da terapia em servir como tratamento adjuvante ou independente para redução de gordura subcutânea, minimizando os riscos metabólicos previamente citados.

Com relação às avaliações da estética global e satisfação ao paciente ao tratamento, foi verificado que a ozonioterapia, em todas as doses, foi capaz de melhorar ambos os parâmetros. O aumento da adiposidade localizada pode ter efeitos impactantes na saúde e no bem-estar dos pacientes, resultando em diminuição da autoconfiança e aumento da ansiedade e depressão relacionada à aparência (Petisco-Rodríguez *et al.*, 2020). Desta forma, a satisfação do paciente com o tratamento, as motivações e expectativas dos pacientes, são indicadores que atualmente são levados em consideração na prática baseada em evidências (Schindler *et al.*, 2017). Ademais, o autorrelato do paciente auxilia os profissionais da dermatologia e estética a definir a qualidade de sua prática, a eficácia da técnica, assim como, determinar os custos das intervenções realizadas (Fleury *et al.*, 2018). Desta forma, a melhora na estética global e na satisfação do paciente após o tratamento corroboram com a hipótese de que a ozonioterapia pode ser considerada uma terapêutica segura, confiável e eficaz no gerenciamento do tecido adiposo.

O estudo vigente é o primeiro ensaio clínico a investigar a eficácia de um novo gerador de ozonioterapia de volume controlado aplicada pela via subcutânea, através de um equipo, em pontos específicos da região abdominal no tratamento da adiposidade localizada. A principal vantagem do gerador é o caráter de invasividade mínima, simplicidade e rapidez de tratamento (cerca de 20 min desde o preparo do paciente até o final da aplicação), além do custo ser relativamente baixo (média de R\$ 45 ou \$8 por sessão). Ainda, cabe destacar que o gerador de ozônio utilizado no presente estudo possui um sistema único de auto calibração, o que garante um ajuste automático do nível de oxigênio presente no cilindro externo, reduzindo os erros de fluxo e volume entregue no tratamento, proporcionando maior confiabilidade no uso do equipamento. Dessa forma é possível garantir maior segurança em relação aos níveis de volumes e concentrações reais utilizados durante a terapia (informações técnicas - IBRAMED, Brasil).

Os resultados do estudo mostram que o gerador de ozônio de volume controlado em todas as dosagens avaliadas mostrou um perfil de segurança favorável, com efeitos adversos mínimos, relatados como sendo consistentes com aqueles comumente associados a procedimentos estéticos minimamente invasivos. A natureza transitória destes efeitos adversos, como dor leve (mais evidenciada nas maiores dosagens), sensação de queimação, edema e hematomas de pequena magnitude, sugere uma abordagem de tratamento bem tolerada. Sendo assim, o tratamento proposto, apresenta ser uma terapia eficaz e segura e poderia ser imposta como modalidade terapêutica para o tratamento da adiposidade abdominal, visto que é um método minimamente invasivo e apresenta custos relativamente baixos.

Cabe destacar que no presente estudo apresentou problemas e limitações. No acompanhamento de curto prazo do estudo, que se estende por 30 dias após o tratamento, foram observados resultados promissores. No entanto, para obter uma compreensão mais abrangente da longevidade destes efeitos, recomenda-se um acompanhamento a longo prazo. Estender o período de observação produziria informações valiosas sobre a durabilidade dos efeitos promovidos pela ozonioterapia. Vale ressaltar que a pesquisa atual é um estudo unicêntrico e, como tal, há uma limitação potencial na generalização dos resultados para uma população mais ampla. Para aumentar a validade externa dos resultados, estudos futuros poderiam beneficiar de uma abordagem multicêntrica, envolvendo dados demográficos diversos. Isto

proporcionaria uma amostra mais representativa e uma imagem mais clara da aplicabilidade mais ampla da ozonioterapia em diferentes grupos de pacientes.

Cabe ressaltar que, embora deva existir um esforço entre os profissionais da saúde de educar adequadamente o paciente sobre a importância de hábitos saudáveis de vida como a prática de exercício físico e alimentação equilibrada, uma ferramenta minimamente invasiva de contorno corporal, como a ozonioterapia, pode desempenhar um papel vital no incentivo aos pacientes a aderirem a novas mudanças no estilo de vida.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que o gerador de ozônio de volume controlado em todas as dosagens utilizadas mostrou ser um tratamento seguro e promissor no campo da dermatologia estética. Todas as dosagens avaliadas foram capazes de reduzir a circunferência abdominal, melhorar a estética global e a satisfação do paciente ao tratamento. Entretanto, apenas a ozonioterapia na dose de 40  $\mu\text{g/ml}$  foi eficaz em atenuar a espessura do tecido adiposo em ambos os períodos avaliados. Nenhum efeito adverso grave foi observado neste estudo. Assim, o presente estudo apoia o uso da ozonioterapia como terapia adjunta no tratamento da adiposidade localizada abdominal. De maneira que, essa modalidade pode ser particularmente relevante para pacientes que buscam terapias não invasivas para a melhora do contorno corporal.

## REFERÊNCIAS

- ALIZADEH, Z. *et al.* Non-invasive body contouring technologies: an updated narrative review. **Aesthetic Plast Surg**, v. 48, n. 4, p. 659-679, 2024.
- BOCCI, V. A. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. **Arch Med Res**, v. 37, n. 4, p. 425-435, 2006.
- BOCCI, V.; BORRELLI, E.; TRAVAGLI, V.; ZANARDI, I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. **Med Res Rev**, v. 29, n. 4, p. 646-682, 2009.
- BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. **Med Gas Res**, v. 1, n. 1, p. 6, 2011.
- BOCCI, V. How a calculated oxidative stress can yield multiple therapeutic effects. **Free Radic Res**, v. 46, n. 9, p. 1068-1075, 2012.
- CINTI, S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 297, n. 5, e977-986, 2009.
- CISTERNA, B. *et al.* Ozone activates the NRF2 pathway and improves preservation of explanted adipose tissue in vitro. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 10, p. 989, 2020.
- CONTI, G.; BENATI, D.; BERNARDI, P.; JURGA, M.; RIGOTTI, G.; SBARBATI, A. The post-adipocytic phase of the adipose cell cycle. **Tissue Cell**, v. 46, n. 6, p. 520-526, 2014.
- COSTANZO, M. *et al.* Low ozone concentrations stimulate cytoskeletal organization, mitochondrial activity and nuclear transcription. **Eur J Histochem**, v. 59, n. 2, p. 2515, 2015.
- CHIRUMBOLO, S. *et al.* The oxygen-ozone adjunct medical treatment according to the protocols from the Italian scientific society of oxygen-ozone therapy: how ozone applications in the blood can influence clinical therapy success via the modulation of cell biology and immunity. **Biology (Basel)**, v. 12, n. 12, p. 1512, 2023.
- FRIEDMANN, D. P. A review of the aesthetic treatment of abdominal subcutaneous adipose tissue: background, implications, and therapeutic options. **Dermatol Surg**, v. 41, n. 1, p. 18-34, 2015.
- GALIÈ, M. *et al.* Mild ozonisation activates antioxidant cell response by the Keap1/Nrf2 dependent pathway. **Free Radic Biol Med**, v. 124, p. 114-121, 2018.
- GIORDANO, A.; SMORLESI, A.; FRONTINI, A.; BARBATELLI, G.; CINTI, S. White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ. **Eur J Endocrinol**, v. 170, n. 5, R159-171, 2014.



- GOLDBERG, D. J. Deletion of adipocytes induced by a novel device simultaneously delivering synchronized radiofrequency and hifem: human histological study. **J Cosmet Dermatol**, v. 20, n. 4, p. 1104-1109, 2021.
- GUTH, F.; BITENCOURT, S.; BEDINOT, C.; SINIGAGLIA, G.; TASSINARY, J. A. F. Immediate effect and safety of HIFU single treatment for male subcutaneous fat reduction. **J Cosmet Dermatol**, v. 17, n. 3, p. 385-389, 2018.
- HWANG, I. C.; KIM, K. K.; LEE, K. R. Cryolipolysis-induced abdominal fat change: split-body trials. **PLoS One**, v. 15, n. 12, e. 0242782, 2020.
- IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. **Obes Rev**, v. 11, n. 1, p. 11-18, 2010.
- KOÇYIĞIT, A. *et al.* The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. **Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg**, v. 26, n. 2, p. 207-213, 2018.
- LEE, K. J.; PARK, J. I.; OH, S. Y. The effects of extracorporeal shock wave therapy vs hand massage on serum lipids in overweight and obese women. **Ann Med Surg (Lond)**, v. 63, p. 102057, 2021.
- MACHADO, A.; CONTRI, R. Effectiveness and safety of ozone therapy for dermatological disorders: a literature review of clinical trials. **Indian J Dermatol**, v. 67, n. 4, p. 479, 2022.
- MALATESTA, M.; CISTERNA, B.; COSTANZO, M. Cellular and molecular mechanisms of ozone therapy: present knowledge and prospective applications. **Int J Mol Sci**, v. 23, n. 20, p. 12586, 2022.
- MARTINS, M. G. *et al.* Evaluation of lipolysis and toxicological parameters of low-level laser therapy at different wavelengths and doses in the abdominal subcutaneous tissue. **Lasers Med Sci**, v. 37, n. 2, p. 1235-1244, 2022.
- MIALICH, M. S.; MARTINEZ, E. Z.; JORDÃO JÚNIOR, A. A. Comparative study of instruments for the analysis of body composition in a sample of the Brazilian population. **Int J Body Comp Res**, v. 9, n. 1, p. 19-24, 2011.
- PARK, J. H. *et al.* Carboxytherapy-induced fat loss is associated with VEGF-mediated vascularization. **Aesthetic Plast Surg**, v. 42, n. 6, p. 1681-1688, 2018.
- PETISCO-RODRÍGUEZ, C.; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, L. C.; FERNÁNDEZ-GARCÍA, R.; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, J.; GARCÍA-MONTES, J. M. Disordered eating attitudes, anxiety, self-esteem and perfectionism in young athletes and non-athletes. **Int J Environ Res Public Health**, v. 17, n. 18, p. 6754, 2020.
- MORAIS, J. P. *et al.* In vitro investigation of the antimicrobial potential and cell viability of different dosages of ozone therapy. **Ozone: Science and Engineering**, v. 46, 2024.

NARINS, R. S.; BRANDT, F.; LEYDEN, J.; LORENC, Z. P.; RUBIN, M.; SMITH, S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of estylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. **Dermatol Surg**, v. 29, n. 6, p. 588-595, 2003.

PINTO, H. Local fat treatments: classification proposal. **Adipocyte**, v. 5, n. 1, p. 22-26, 2015.

REEDS, D. N.; MOHAMMED, B. S.; KLEIN, S.; BOSWELL, C. B.; YOUNG, V. L. Metabolic and structural effects of phosphatidylcholine and deoxycholate injections on subcutaneous fat: a randomized, controlled trial. **Aesthet Surg J**, v. 33, n. 3, p. 400-408, 2013.

ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. What we talk about when we talk about fat. **Cell**, v. 156, n. 1-2, p. 20-44, 2014.

SAELY, C. H.; GEIGER, K.; DREXEL, H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. **Gerontology**, v. 58, n. 1, p. 15-23, 2012.

SAGAI, M.; BOCCI, V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress? **Med Gas Res**, v. 1, p. 29, 2011.

SERRA, M. E. G.; BAEZA-NOCI, J.; ABDALA, C. V. M.; LUVISOTTO, M. M.; BERTOL, C. D.; ANZOLIN, A. P. The role of ozone treatment as integrative medicine. An evidence and gap map. **Front Public Health**, v. 10, p. 1112296, 2023.

SCASSELLATI, C. *et al.* Effects of mild ozonisation on gene expression and nuclear domains organization in vitro. **Toxicol In Vitro**, v. 44, p. 100-110, 2017.

SCHINDLER, I. *et al.* Measuring aesthetic emotions: a review of the literature and a new assessment tool. **PLoS One**, v. 12, n. 6, e0178899, 2017.

SCHWARTZ, A.; SÁNCHEZ, G. M.; SABAH, F. **Madrid declaration on ozone therapy**. International Scientific Committee of Ozone Therapy and Spanish Association of Medical Professionals in Ozone Therapy, Madrid, 2. ed., 2015.

SMITH, N.; WILSON, A.; GANDHI, J.; VATSIA, S.; KHAN, S. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Med Gas Res**, v. 7, n. 3, p. 212-219, 2017.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, v. 92, p. 347-355, 2004.

VIEBAHN-HAENSLER, R.; FERNÁNDEZ, O. S. L. Ozone in medicine. The low-dose ozone concept and its basic biochemical mechanisms of action in chronic inflammatory diseases. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 15, p. 7890, 2021.

WANG, X. Emerging roles of ozone in skin diseases. **Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban**, v. 43, n. 2, p. 114-123, 2018.

WU, S.; COOMBS, D. M.; GURUNIAN, R. Liposuction: concepts, safety, and techniques in body-contouring surgery. **Cleve Clin J Med**, v. 87, n. 6, p. 367-375, 2020.

ZANARDI, I.; BORRELLI, E.; VALACCHI, G.; TRAVAGLI, V.; BOCCI, V. Ozone: a multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity. **Curr Med Chem**, v. 23, n. 4, p. 304-314, 2016.

ZENG, J.; LU, J. Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin diseases. **Int Immunopharmacol**, v. 56, p. 235-241, 2018.

ZWICK, R. K.; GUERRERO-JUAREZ, C. F.; HORSLEY, V.; PLIKUS, M. V. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue. **Cell Metab**, v. 27, n. 1, p. 68-83, 2018.

## ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS COM SERES HUMANOS



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DAS  
FACULDADES ASSOCIADAS  
DE ENSINO - FAE/UNIFAE**



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFEITO DOS RECURSOS ELETROTHERMOTERAPÊUTICOS NO TECIDO ADIPOSEO SUBCUTÂNEO.

**Pesquisador:** DÉBORA APARECIDA OLIVEIRA MODENA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 51415621.2.0000.5382

**Instituição Proponente:** CENTRO UNIVERSITARIO DAS FACULDADES ASSOCIADAS DE ENSINO-FAE

**Patrocinador Principal:** IBRAMED INDUSTRIA BRASILEIRA DE EQUIPAMENTOS MEDICOS - EIRELI

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.962.021

#### **Apresentação do Projeto:**

O tecido adiposo é representado por tecido conjuntivo frouxo que dá suporte às estruturas e coesão aos órgãos ou sistemas, composto de adipócitos, pré-adipócitos, células endoteliais, fibroblastos e leucócitos. Trata-se de um órgão endócrino regulador da homeostasia energética do metabolismo, por secretar hormônios que viajam pela corrente sanguínea para atingir seus tecidos-alvo, além de participar da regulação de processos fisiológicos como imunidade, reprodução, adipogênese, homeostasia e manutenção da temperatura corporal com sua função termogênica.

O mesmo é subdividido em três tipos, tecido adiposo bege, marrom e o mais estudado é o tecido adiposo branco (TAB), que contém um único vacúolo lipídico para armazenamento de 90 a 99.9% de lipídeos em forma de triglicerídeos, constituídos por ácidos graxos livres (AGL) e glicerol. O órgão é pouco vascularizado, possui hormônios mensageiros que regulam o metabolismo como o grupo de adipocinas e lipocinas, secreta proteínas relacionadas as citocinas pró-inflamatórias e leptina, proteína anorexígena que em altas concentrações possui o efeito metabólico de equilíbrio da ingestão e gasto calórico, atuando no equilíbrio do balanço energético.

O estudo do tecido adiposo e suas funções fornecem uma base para a compreensão e possível tratamento da obesidade, gordura localizada e seus possíveis distúrbios metabólicos associados.

Para alterar o tamanho dos adipócitos em relação ao acúmulo de triacilglicerídeos é necessário que ocorra sua síntese, lipogênese ou sua mobilização de gordura, denominada lipólise. A ativação

**Endereço:** Largo Eng. Paulo de Almeida Sandeville, 15  
**Bairro:** Jardim Santo André **CEP:** 13.870-377  
**UF:** SP **Município:** SAO JOAO DA BOA VISTA  
**Telefone:** (19)3638-0240 **Fax:** (19)3638-0240 **E-mail:** comite\_etica@fae.br