

# APLICABILIDADE DA OZONIOTERAPIA NA ONCOLOGIA VETERINÁRIA: aspectos bioquímicos e imunológicos

## *Applicability of ozone therapy in Veterinary Oncology: biochemical and immunological aspects*

Maria Fernanda Yamashita Barbosa da Costa<sup>1\*</sup>, Felipe Brasileiro<sup>2</sup>, Natália Freitas de Souza<sup>2</sup>, Noeme Sousa Rocha<sup>3</sup>

\*Autor Correspondente: Maria Fernanda Yamashita Barbosa da Costa. Rua Leblon, 394, apto. 82, Guilhermina, Praia Grande, SP, Brasil. CEP: 11701-630.

E-mail: mariafernanda.ybc@gmail.com

**Como citar:** COSTA, M. F. Y. B. *et al.* Aplicabilidade da ozonioterapia na Oncologia Veterinária: aspectos bioquímicos e imunológicos. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 20, n. 1, 2022, e38237. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v20i1.38237>.

**Cite as:** COSTA, M. F. Y. B. *et al.* Applicability of ozone therapy in Veterinary Oncology: biochemical and immunological aspects. **Journal of Continuing Education in Veterinary Medicine and Animal Science of CRMV-SP**, São Paulo, v. 20, n. 1, 2022, e38237. DOI: <https://doi.org/10.36440/recmvz.v20i1.38237>.

### Resumo

A oncologia, em especial na Medicina Veterinária, ainda representa um importante desafio para a ciência exigindo o desenvolvimento de métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que apresentem resultados rápidos e eficazes. A ozonioterapia é um procedimento pouco invasivo e praticamente isento de efeitos adversos desde que a sua correta forma de aplicação seja respeitada. A técnica vem sendo estudada há tempos e a sua capacidade imunomoduladora, cicatrizante, bactericida e analgésica já é reconhecida. Contudo, embora existam diversos estudos publicados em Medicina Humana e Veterinária, ainda não há protocolos específicos para o seu emprego em pacientes oncológicos. O presente trabalho discorre sobre as reações bioquímicas e imunológicas desencadeadas pelo ozônio, que podem afetar o paciente oncológico, seja diretamente pelo controle da proliferação das células neoplásicas ou indiretamente com o alívio de dor, fadiga e dos efeitos adversos de outros tratamentos.

**Palavras-chave:** Ozônio. Oncologia. Imunologia. Neoplasia.

1 Médica-veterinária autônoma, graduada pela Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Botucatu, SP, Brasil

2 Aluno(a) de mestrado pela Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Departamento de Patologia Veterinária, Botucatu, SP, Brasil

3 Docente do curso de Medicina Veterinária na Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Departamento de Patologia Veterinária, Botucatu, SP, Brasil



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

## Abstract

Oncology, especially in Veterinary Medicine, is a subject not solved and scientific methodology must be applied for the development of prophylactic, diagnostic and therapeutic methods that could provide quick and effective results. Ozone therapy is a minimally invasive procedure and practically free from adverse effects when the correct form of application is respected. The technique has been studied for some time and its immunomodulating, healing, bactericidal and analgesic capacity are already recognized. However, in human and veterinary medicine there are still no concrete indications for its use in cancer patients. This article analyzes biochemical and immunological reactions triggered by ozone that can affect the cancer patient, either directly inhibiting the proliferation of the neoplasm, or indirectly through relief of pain, fatigue and the adverse effects of other treatments.

**Keywords:** Ozone. Oncology. Immunology. Neoplasia.

# Introdução

## Ozonioterapia

O ozônio (O<sub>3</sub>) é um gás formado por oxigênio atômico e molecular (O + O<sub>2</sub>), presente na estratosfera e troposfera (HÄNNINEN, 2019). A molécula foi utilizada, pela primeira vez, pelo Dr. George Stoker no tratamento de feridas de soldados, durante a Primeira Guerra Mundial (QUINTERO; SCHWARTZ, 2017).

A ozonioterapia vem sendo estudada e aplicada para alívio de dores, infecções e neoplasias e foi regulamentada recentemente na Medicina Veterinária. Pode ser usada de forma isolada, bem como adjuvante ou complementar. O ozônio pode ser administrado no animal por diversas vias, porém a insuflação retal é a via mais comum. A aplicação endovenosa não é recomendada devido ao risco de embolia gasosa, embora o ozônio se difunda no sangue mais facilmente que o ar ambiente (BOCCI *et al.*, 2009; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2020; SMITH *et al.*, 2017).

Na Medicina Humana, a ozonioterapia é contraindicada em casos pontuais, como em pacientes com hipertireoidismo severo, com tendência a hemorragias, ou pacientes com favismo. Em animais, ainda não há contraindicação para o emprego da técnica em alguma espécie ou condição clínica específica, embora o seu uso seja contraindicado em animais com anemia, quadros hemorrágicos e em crises convulsivas ou cardíacas (QING; FENG, 2005).

O presente trabalho é uma revisão dos efeitos da ozonioterapia no paciente oncológico, analisando artigos que avaliaram a sua eficácia na redução da massa tumoral, incidência de metástases e redução dos efeitos adversos advindos de outros tipos de tratamentos.

## Neoplasias

Bentubo *et al.* (2007), Figuera *et al.* (2008) e Trapp *et al.* (2010) afirmam que no Brasil as neoplasias estão entre as três principais causas de morte não natural dos cães. Na Dinamarca, Suécia e Reino Unido, as neoplasias representam, respectivamente, 14,5%, 18% e 27%, das causas de óbito em cães (PROSCHOWSKY; RUGBJERG; ERSBØLL, 2003; BONNETT *et al.*, 2005; ADAMS *et al.*, 2010).

Os protocolos usualmente empregados para o tratamento oncológico incluem: quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia. Todavia, é frequente o insucesso de tais tratamentos devido à resistência dos tumores às drogas, comorbidades dos pacientes, além dos efeitos colaterais adversos em decorrência do uso dos quimioterápicos (KOCZYWAS; LECHOWSKI, 2017).

## Revisão sistemática

Foram selecionados artigos científicos, nacionais e internacionais, em diversas espécies, referidas nas bases de dados Pubmed, Cochrane Library, BVS, DOAJ e Research Gate, sem restrição quanto à metodologia do estudo. Os termos de busca utilizados foram: "ozone therapy", "ozone cancer", "ozone cancer NOT air pollution", "ozone therapy AND cancer OR neoplasia", "ozone therapy AND dog OR cat". Os dados foram coletados entre janeiro de 2020 e maio de 2021.

Foram escolhidos 33 artigos, dos quais um deles contemplou três investigações, totalizando 35 registros, que contemplassem a aplicabilidade da ozonioterapia em processos relacionados com a patogenia das neoplasias. Dentre eles, 10 realizados *in vitro* e 25 *in vivo*, incluindo 11 com pacientes humanos, buscando realizar análise comparativa, seis com ratos, cinco com camundongos e três com coelhos.

### Estudos *in vitro*

O ozônio medicinal é produzido por um gerador que mistura 0,5 a 5% de ozônio ao oxigênio (WORLD FEDERATION OF OZONE THERAPY, 2015). Sistemicamente, o ozônio não é capaz de alcançar o foco neoplásico, mas a sua ação se dá de forma indireta, por meio de estimulação de cascatas bioquímicas e mediadores imunológicos que modulam as células para uma resposta adaptativa (CLAVO *et al.*, 2019).

Zänker e KroczeK (1990) observaram a interação negativa entre o ozônio e o quimioterápico fluorouracil, havendo reação de antagonismo entre ambas as substâncias quando aplicadas em determinada linhagem celular. Outros cinco trabalhos indicaram inibição do crescimento e proliferação das células neoplásicas, por vezes sem afetar as células saudáveis (KARLIC *et al.*, 1987; LUONGO *et al.*, 2020; SIMONETTI *et al.*, 2017, 2018; SWEET *et al.*, 1980). Além disso, houve potencialização do efeito de quimioterápicos (SIMONETTI *et al.*, 2018; ZÄNKER; KROCZEK, 1990) ou da radiação (KARLIC *et al.*, 1987), e redução da citotoxicidade da doxorubicina em células saudáveis (SIMONETTI *et al.*, 2019).

## EROS e POLs

O ozônio é extremamente reativo ao reagir com o líquido intra e extracelular e se dissocia facilmente. Parte da molécula é neutralizada por antioxidantes e o restante reage com moléculas orgânicas formando espécies reativas de oxigênio (EROs) e produtos de oxidação lipídica (POLs) (BARONE, 2017).

Constanzo *et al.* (2015, 2020) realizaram investigações *in vitro* com células *HeLa*, escolhidas por serem imortais, de forma a mimetizar células neoplásicas, constatando que a ozonioterapia ( $O_3T$ ) não alterou a proliferação e motilidade das células ou o número de células mortas/em apoptose. Essas observações sugerem que, com baixas concentrações de ozônio, a produção de EROs é mínima, transitória e insuficiente para induzir apoptose das células *HeLa*, sendo para isso necessários mais investigações voltadas para a determinação da concentração mais adequada para atingir as células neoplásicas sem lesionar o tecido sadio.

## Interleucinas e fatores de crescimento

Simonetti *et al.* (2017) referem que a inibição de determinadas interleucinas (IL) tem um papel importante nos efeitos antitumorais da  $O_3T$ . Neste particular, destacam-se as interleucinas IL1, IL6, IL8, IL9, IL19 e IL17, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), fatores de crescimento tumoral beta (TGF- $\beta$ ) e

endotelial vascular (VEGF), e metaloproteinases de matriz, associadas de alguma forma ao crescimento, sobrevivência e quimiorresistência de células neoplásicas (SIMONETTI *et al.*, 2018).

Na fase inicial da tumorigênese, o TGF- $\beta$  deveria atuar como inibidor da proliferação celular e indutor de apoptose (DATTO *et al.*, 1995; ZHANG *et al.*, 2006), porém, seja por mutação, depleção ou alteração gênica, o TGF $\beta$  tem efeito contrário, levando a proliferação, invasão e metástase celular. Essa ação contraditória nas neoplasias já foi reportada como sendo estimulada na ozonioterapia quando aplicada em feridas (ZHANG *et al.*, 2014) e inibida em estudos *in vitro* em células de melanoma (SIMONETTI *et al.*, 2018).

## Nrf2 e 4-HNE

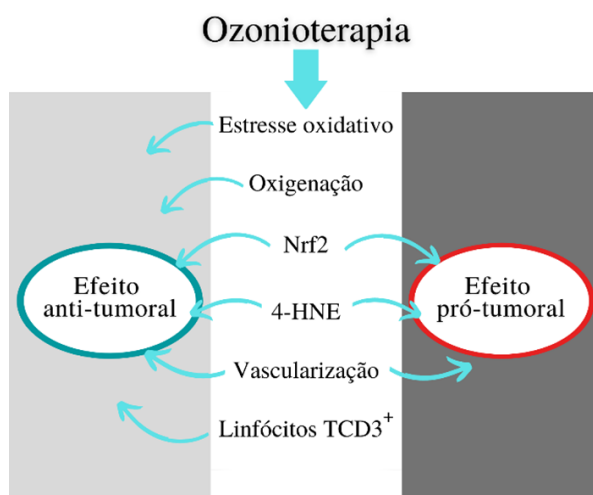
O ozônio, junto a ácidos graxos insaturados, determina a produção de duas importantes moléculas: o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o aldeído 4-hidroxinoneal (4-HNE). As duas substâncias ativam o fator nuclear 2 relacionado ao eritroide 2 (Nrf2) que, por sua vez, é um dos fatores de transcrição mais importantes para promover resposta celular antioxidante (SCIORCI *et al.*, 2020). O ozônio promove separação do Nrf2 de seu inibidor (Keap1), permitindo a translocação nuclear e transcrição de elementos de resposta antioxidante (GALIÈ *et al.*, 2018; SCASSELLATI *et al.*, 2017). Os efeitos pró e antitumorais de substâncias estimuladas pela ozonioterapia podem ser visualizados em síntese na Figura 1.

Rachakonda *et al.* (2010), Tertil *et al.* (2015) e Xue *et al.* (2016) afirmam que o Nrf2 exerce ação antitumoral por meio da inibição da motilidade, redução da proliferação celular e da expressão de metaloproteinases de matriz. Contudo, Sanghvi *et al.* (2019), Shin *et al.* (2018) e Singh *et al.* (2016) associam o fator de transcrição à oncogênese e resistência à terapia antineoplásica

O 4-HNE, aldeído precursor do Nrf2, em altas concentrações, é capaz de induzir estresse oxidativo, promover apoptose e necrose (CLAVO *et al.*, 2019). Todavia, foi constatado que o 4-HNE promove modulações e reprogramações metabólicas na mitocôndria responsáveis pela iniciação e progressão de neoplasias (FAISAL *et al.*, 2017; ZHONG; YIN, 2015).

### Figura 1 – Efeitos pró e antitumorais de substâncias estimuladas pela ozonioterapia

Substâncias estimuladas pela ozonioterapia com potencial pró-tumoral (coluna da esquerda) ou antitumoral (coluna da direita), incluindo estresse oxidativo, oxigenação do leito tumoral, fator nuclear 2 relacionado ao eritroide 2 (Nrf2), aldeído 4-hidroxinoneal (4-HNE), vascularização da massa e liberação de linfócitos T CD3<sup>+</sup>



Fonte: Costa *et al.* (2021).

## NF-kB e citocinas

O fator nuclear kappa B (NF-kB) é uma molécula ativada quando há estresse oxidativo e transcreve citocinas pró-inflamatórias. O Nrf2 inibe o NF-kB, portanto, modula a resposta (AHMED *et al.*, 2017) e inibe diretamente citocinas pró-inflamatórias, a exemplo da IL-6 e IL-1 $\beta$  (KOBAYASHI *et al.*, 2016).

Simonetti *et al.* (2019), em investigações *in vitro*, constataram a existência de correlação entre a citotoxicidade do quimioterápico doxorrubicina e a ativação do NF-kB e interleucinas, com um estado de inflamação subsequente em cardiomiócitos e fibroblastos. Todavia, quando as células foram incubadas com doxorrubicina e ozônio, houve redução significativa na expressão de NF-kB, interleucinas, fatores de crescimento e aumento de Nrf2, resultando em citoproteção dose-dependente, observada pelo potencial de matriz mitocondrial.

## Estresse oxidativo

O controle da geração de EROs pela mitocôndria e a peroxidação lipídica são possíveis alternativas para prevenção e tratamento do câncer (ZHONG; YIN, 2015). Em ambiente lipofílico, o ozônio reage com pontes duplas de carbono de determinados componentes, produzindo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que é uma ERO, e POLs (LUONGO *et al.*, 2017; PRYOR; SQUADRITO; FRIEDMAN, 1995).

A estimulação baixa e gradual de EROs e POLs por meio da O<sub>3</sub>T é efetiva para reequilibrar o balanço oxidativo-antioxidante do organismo, ao passo que eles podem ser citotóxicos às células neoplásicas por não possuírem sistema antioxidante efetivo (BOCCI, 2002). Hawk, Mccallister e Schafer (2016) ressaltam que a suplementação com antioxidantes pode levar à maior probabilidade de progressão e metástase tumoral, reafirmando o papel do estresse oxidativo no controle do crescimento neoplásico.

## Trabalhos *in vivo*

Dentre os vinte e cinco trabalhos com O<sub>3</sub>T realizados em animais de laboratório ou humanos, dezenove apresentaram resultados positivos (BORREGO *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2020; CLAVO *et al.*, 2004a; CLAVO *et al.*, 2015, 2021; DOGAN *et al.*, 2018; EMMA, 2012; GONZÁLEZ *et al.*, 2004; HERNUSS; MÜLLER-TYL; DIMOPOULOS, 1974 apud CLAVO *et al.*, 2018; HERNUSS; MÜLLER-TYL; SEITZ, 1974 apud CLAVO *et al.*, 2018; KURODA *et al.*, 2015, 2018; PARKHISENKO; BIL'CHENKO, 2003; ROSSMANN *et al.*, 2014; ROVIRA; CLAVO; PEREZ 1999 apud CLAVO *et al.*, 2018; SCHULZ *et al.*, 2008; TEKE *et al.*, 2017; TIRELLI *et al.*, 2018; YANG; MA, 2017), além de dois estudos pré-clínicos e um estudo clínico controlado e randomizado de Menéndez, Cepero e Borrego (2008). Dentre todos os estudos, um apresentou resultado negativo quando utilizado em altas concentrações (KIZILTAN *et al.*, 2015), e dois não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando o grupo tratado foi comparado ao grupo controle (CLAVO *et al.*, 2004b; GRUNDNER; ERLER, 1976 apud CLAVO *et al.*, 2018).

Com relação à aplicabilidade no paciente oncológico, foi avaliado o efeito direto da O<sub>3</sub>T em processos neoplásicos (CLAVO *et al.*, 2004a, 2004b; HERNUSS; MÜLLER-TYL; SEITZ, 1974 apud CLAVO *et al.*, 2018; KURODA *et al.*, 2015; MENENDÉZ; CEPERO; BORREGO, 2008; PARKHISENKO; BIL'CHENKO, 2003; ROSSMANN *et al.*, 2014; SCHULZ *et al.*, 2008; TEKE *et al.*, 2017; YANG; MA, 2017), testado se a O<sub>3</sub>T aliviaría os efeitos adversos do tratamento oncológico, bem como se promoveria controle da dor ou fadiga (BORREGO *et al.*, 2004; CHEN *et al.*, 2020; CLAVO *et al.*, 2015, 2021; GONZÁLEZ *et al.*, 2004; HERNUSS; MÜLLER-TYL; DIMOPOULOS, 1974 apud CLAVO *et al.*, 2018; MENENDÉZ; CEPERO; BORREGO, 2008; ROVIRA; CLAVO; PEREZ 1999 apud CLAVO *et al.*, 2018; TIRELLI *et al.*, 2018) e avaliado quanto à potencialização de quimioterápicos ou radioterapia (DOGAN *et al.*, 2018; EMMA, 2012) HERNUSS; MÜLLER-TYL; DIMOPOULOS, 1974 apud CLAVO *et al.*, 2018; KURODA *et al.*, 2018). Os efeitos obtidos

pelo emprego do ozônio na terapia de neoplasias, segundo o tipo de resultado e o autor, estão descritos no Quadro 1.

Menéndez, Cepero e Borrego (2008) relacionaram o sucesso da  $O_3T$  com a indução sutil e transitória do estresse oxidativo que, nas células saudáveis, estimulou o sistema antioxidante, e nas células neoplásicas, provocou citotoxicidade. A menor taxa de metástase foi observada em concentrações mais altas de ozônio, já nas concentrações mais baixas foi observada a redução do volume e desenvolvimento tumoral.

Kuroda *et al.* (2015), em ensaio experimental com 48 camundongos acometidos por câncer colorretal, constataram que o grupo tratado exclusivamente com  $O_3T$  não apresentou resultados satisfatórios quando comparado ao grupo tratado com  $O_3T$  associada ao quimioterápico (cisplatina), onde houve regressão significativa do volume tumoral, menos células em divisão e mais células em apoptose. Essa avaliação sugere que a dose de quimioterápico necessária pode ser reduzida com o uso da  $O_3T$ .

Rossmann *et al.* (2014), trabalhando com células de carcinoma VX2 associado ao papilomavírus em coelhos, observaram a regressão tumoral em 70% dos animais do grupo tratado com  $O_3T$ , associada a uma elevação da contagem das células de defesa e mediadores inflamatórios. Foram coletados leucócitos periféricos dos animais tratados e transferidos para animais em progressão tumoral. O resultado foi de regressão tumoral em três de cinco animais. No grupo placebo, 75% das neoplasias evoluíram para um estado intratável.

Schulz *et al.* (2008) observaram remissão tumoral completa em coelhos tratados com  $O_3T$  adquirindo, inclusive, resistência à reimplantação das células neoplásicas. Tal resultado demonstra o potencial da  $O_3T$  como indutora da resposta imunológica adaptativa contra as células tumorais.

Clavo *et al.* (2004b) acompanharam 19 pacientes humanos com tumor de cabeça e pescoço avançado, comparando o efeito da associação da  $O_3T$  (sete pacientes) e da quimioterapia (12 pacientes) ao tratamento com radioterapia e tegafur via oral. Apesar do grupo tratado com ozônio apresentar indivíduos mais senis e com estadiamento tumoral mais desfavorável, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à sobrevida entre os grupos avaliados, demonstrando a similaridade da eficiência do  $O_3T$  com a do quimioterápico.

Kiziltan *et al.* (2015) obtiverem resultados negativos com células de carcinoma de ascite de linhagem Erlich, onde o grupo tratado com a maior concentração de  $O_3T$  apresentou a menor sobrevida.

**Quadro 1** – Emprego do ozônio na terapia de neoplasias, segundo o tipo de resultado obtido, o autor e respectiva proporção do efeito obtido

... = Dados insuficientes ou casos em que a proporção dos resultados obtidos não foi apresentada; O<sub>3</sub>T = ozônio; x = vezes; % = porcentagem.

\* Não houve grupo controle apenas com quimioterapia.

Resultado da Aplicação de O <sub>3</sub> T em Relação ao(s) Grupo(s) Controle	Autor/Ano	Proporção do efeito obtido
Redução na proliferação neoplásica	Menendéz; Cepero; Borrego (2008) 2	...
	Sweet <i>et al.</i> (1980)	40 a 90%
	Teke <i>et al.</i> (2017)	16,7%
	Simonetti <i>et al.</i> (2017)	40%
	Simonetti <i>et al.</i> (2018)	75%
	Rossmann <i>et al.</i> (2014)	...
	Schulz <i>et al.</i> (2008)	100%
Redução das complicações geradas pela terapia padrão	Kuroda <i>et al.</i> (2015)	...
	Menendéz; Cepero; Borrego (2008) 3	22,1%
	Clavo <i>et al.</i> (2015)	89%
	Clavo <i>et al.</i> (2021)	71,8%
	González <i>et al.</i> (2004)	50,0%
	Borrego <i>et al.</i> (2004)	57,8%
	Simonetti <i>et al.</i> (2019)	1,3 a 7x*
	Chen <i>et al.</i> (2020)	36,6%
Potencialização da terapia padrão	Rovira; Clavo; Perez (1999) apud Clavo <i>et al.</i> (2018)	...
	Hernuss; Müller- Tyl; Dimopoulos (1974) apud Clavo (2018)	...
	Kuroda <i>et al.</i> (2018)*	...
	Luongo <i>et al.</i> (2020)	...
	Zänker; Kroczek (1990)	...
	Karlic <i>et al.</i> (1987)	...
	Hernuss: Müller-Tyl; Dimopoulos (1974) apud Clavo (2018)	39%
Dogan <i>et al.</i> (2018)	22,4x	
Emma (2012)	...	
Simonetti <i>et al.</i> (2017)	...	

† Fonte: Costa *et al.* (2021).

## Oxigenação tumoral

Vail, Thamm e Liptak (2020) destacam que as células neoplásicas se adaptam ao ambiente tumoral pobre em oxigênio, passando a utilizar a via da respiração fermentativa, ou “lática” o que está associado à resistência à quimioterapia e à radioterapia (GRAY *et al.*, 1953; VAUPEL; MAYER; HÖCKEL, 2004).

Clavo *et al.* (2004a) constataram que em três sessões de auto-hemoterapia ozonizada em pacientes humanos com tipos tumorais variados (tumor de cabeça e pescoço, ginecológico e metástase óssea) houve melhora na oxigenação de tumores com elevado grau de hipóxia. Já Coppola *et al.* (1995) observaram que a ozonioterapia aumentou significativamente a disponibilidade de oxigênio tanto em indivíduos saudáveis quanto nos portadores de diabetes tipo II, reforçando o pontencial da O<sub>3</sub>T para favorecer a oxigenação tecidual. Bocci (2002) refere que a oxigenação progressiva e constante da microcirculação pode retardar o processo de proliferação tumoral e inibir a metástase.

## Dor e fadiga

Luongo *et al.* (2017) ressaltam que a ozonioterapia é uma opção viável de terapia adjuvante à RT ou quimioterapia, reduzindo efeitos adversos como náusea, êmese, fadiga e infecções oportunistas, além de potencializar efeito da quimioterapia

Clavo *et al.* (2021) avaliaram a capacidade da O<sub>3</sub>T promover alívio da dor em pacientes humanos já sem evidência de neoplasia, mas que apresentaram dor severa ou persistente em pelve, após tratamento com radioterapia, quimioterapia ou endoscopia, sem melhora com tratamento analgésico. Os pacientes avaliaram a dor antes da aplicação de O<sub>3</sub>T em um escore médio de 7,8, e depois do terceiro mês com O<sub>3</sub>T a média foi de 2,2, sendo que a maioria dos pacientes pôde reduzir ou descontinuar o emprego dos analgésicos. Tirelli *et al.* (2018) avaliaram a evolução da fadiga em pacientes humanos portadores de diferentes tipos tumorais após infusão de auto-hemoterapia. O resultado foi que 35 pacientes (70%) melhoraram os sintomas da fadiga em mais de 50%. Em cadelas submetidas a ovariectomia, a aplicação de ozônio no pós-operatório promoveu o mesmo controle analgésico que o anti-inflamatório meloxicam (TEIXEIRA *et al.*, 2013).

## Vascularização

É comprovado que a O<sub>3</sub>T via auto-hemotransfusão (CLAVO *et al.*, 2004c) ou a injeção de soro ozonizado (KURODA *et al.*, 2018) proporciona um aumento no fluxo sanguíneo tecidual e consequentemente maior aporte de oxigênio para o leito tumoral. O plasma ozonizado, ao entrar em contato com o endotélio vascular, libera óxido nítrico e VEGF promovendo angiogênese (BOCCI, 2002). A formação de suporte vascular tumoral (neoangiogênese) tem forte influência do VEGF e do fator induzível por hipóxia-1 $\alpha$  (FOLKMAN, 2007; VAUPEL; MAYER; HÖCKEL, 2004).

A neoangiogênese tumoral geralmente ocorre de forma desorganizada, com vasos aberrantes, ramificações em excesso e com limitado desenvolvimento adventício (NAGY *et al.*, 2010). Apesar de ser necessária para o crescimento tumoral, neoplasias com vascularização insuficiente podem ser ainda mais complicadas pela menor exposição aos quimioterápicos de meia-vida curta (FOLKMAN, 2007; OLIVE *et al.*, 2009). Novas investigações são necessárias para avaliar se a promoção de neoangiogênese e de maior fluxo sanguíneo no leito tumoral com o emprego da ozonioterapia beneficiaria ou não o paciente.



## Considerações finais

Os artigos revisados demonstraram que a ozonioterapia reduziu proliferação neoplásica *in vitro* e *in vivo*, variando entre os estudos de 17 a 100% de redução, a depender do tipo celular, concentração de ozônio e tempo de exposição. A ozonioterapia fornece aporte de oxigênio para o tecido neoplásico, pode potencializar terapias-padrão em mais de 20 vezes, reduzir complicações geradas por ela de 22 a 89% e promover analgesia. Contudo, a oncogênese é um processo complexo e há incerteza sobre quando, e quais, mediadores imunológicos são estimulados ou inibidos pela ozonioterapia. Diante disso, ressalta-se a importância da realização de investigações clínicas, controladas e randomizadas, espécie-específico, para que sejam estabelecidos protocolos adequados de ozonioterapia de acordo com o tipo de neoplasia e o quadro clínico do paciente oncológico. &

## Referências

- ADAMS, V. J. *et al.* Methods and mortality results of a health survey of purebred dogs in the UK. **Journal of Small Animal Practice**, v. 51, n. 10, p. 512-524, Oct. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00974.x>.
- AHMED, S. M. U. *et al.* Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. **Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 2, p. 585-597, Feb. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.005>.
- BARONE, P. Oxygen-ozone therapy in a multidisciplinary day surgery: design and applications. **Ozone Therapy**, v. 2, n. 2, p. 19-25, 2017. DOI: <https://doi.org/10.4081/ozone.2017.7081>.
- BENTUBO, H. D. L. *et al.* Expectativa de vida e causas de morte em cães na área metropolitana de São Paulo (Brasil). **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 37, n. 4, p. 1021-1026, jul./ago. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782007000400016>.
- BOCCI, V. **Oxygen-ozone therapy: a critical evaluation**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2002.
- BOCCI, V. *et al.* Mechanisms of action and chemical-biological interactions between ozone and body compartments: a critical appraisal of the different administration routes. **Current Drug Therapy**, v. 4, n. 3, p. 159-173, 2009. DOI: <https://doi.org/10.2174/157488509789055045>.
- BONNETT, B. N. *et al.* Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000: I. breed-, gender-, age- and cause- specific rates. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 46, n. 3, p. 105-120, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1186/1751-0147-46-105>.
- BORREGO, A. *et al.* Protection by ozone preconditioning is mediated by the antioxidant system in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. **Mediators of Inflammation**, v. 13, n. 1, p. 13-19, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1080/09629350410001664806>.
- CHEN, X. *et al.* Effect of ozone oil for prevention and treatment of sorafenib-induced hand-foot skin reactions: a randomized controlled trial. **Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao**, v. 40, n. 10, p. 1488-1492, 2020. DOI: <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.10.15>.
- CLAVO, B. *et al.* Adjuvant ozonotherapy in advanced head and neck tumors: a comparative study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 1, n. 3, p. 321-325, 2004b. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecam/neh038>.
- CLAVO, B. *et al.* Ozone therapy on cerebral blood flow: a preliminary report. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 1, n. 3, p. 315-319, 2004c. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecam/neh039>.

- CLAVO, B. *et al.* Modulation of oxidative stress by ozone therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced toxicity: review and prospects. **Antioxidants**, Basel, v. 8, n. 12, e588, nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8120588>.
- CLAVO, B. *et al.* Ozone therapy in refractory pelvic pain syndromes secondary to cancer treatment: a new approach warranting exploration. **Journal of Palliative Medicine**, v. 24, n. 1, p. 97-102, 2021. DOI: <http://doi.org/10.1089/jpm.2019.0597>.
- CLAVO, B. *et al.* Ozone therapy as adjuvant for cancer treatment: is further research warranted? **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 2018, e7931849, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7931849>. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2018/7931849/>. Acesso em: 20 fev. 2020.
- CLAVO, B. *et al.* Ozone therapy for tumor oxygenation: a pilot study. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 1, n. 1, p. 93-98, 2004a. DOI: <https://doi.org/10.1093/ecam/neh009>.
- CLAVO, B. *et al.* Ozone therapy in the management of persistent radiation-induced rectal bleeding in prostate cancer patients. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 2015, e480369, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/480369>.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Resolução CFMV nº 1.364/2020, de 22 de outubro de 2020**. Define orientações para a ozonioterapia em animais. Disponível em: <https://www.amvzn.com.br/246-resolucao-cfmv-n-1-364-de-22-de-outubro-de-2020>. Acesso em: 18 mar. 2021.
- CONSTANZO, M. *et al.* Low ozone concentrations stimulate cytoskeletal organization, mitochondrial activity and nuclear transcription. **European Journal of Histochemistry**, Pavia, v. 59, n. 2, e2515, Apr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.4081/ejh.2015.2515>.
- CONSTANZO, M. *et al.* Ozone at low concentrations does not affect motility and proliferation of cancer cells *in vitro*. **European Journal of Histochemistry**, Pavia, v. 64, n. 2, e3119, 2020. DOI: <https://doi.org/10.4081/ejh.2020.3119>.
- COPPOLA, L. *et al.* Influence of ozone on haemoglobin oxygen affinity in type-2 diabetic patients with peripheral vascular disease: *in vitro* studies. **Diabete & Metabolism**, v. 21, n. 4, p. 252-255, 1995.
- DATTO, M. *et al.* Transforming growth factor beta induces the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 through a p53-independent mechanism. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 92, n. 12, p. 5545-5549, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5545>.
- DOGAN, R. *et al.* Effectiveness of radiotherapy + ozone on tumoral tissue and survival in tongue cancer rat model. **Auris Nasus Larynx**, v. 45, n. 1, p. 128-134, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2017.03.017>.
- EMMA, B. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with oxygen ozone therapy and mistletoe: an integrative approach. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 4, n. 1, p. 130, Sept. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2012.07.775>.
- FAISAL, M. *et al.* Preferential recognition of auto- antibodies against 4-hydroxynonenal modified DNA in the cancer patients. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 31, n. 6, e22130, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22130>.
- FIGHERA, R. A. *et al.* Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 4, p. 223-230, abr. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008000400005>.
- FOLKMAN, J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 6, n. 4, p. 273-286, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd2115>.

- GALIÈ, M. *et al.* Mild ozonisation activates antioxidant cell response by the Keap1/Nrf2 dependent pathway. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 124, p. 114-121, Aug. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.093>.
- GONZÁLEZ, R. *et al.* Reversion by ozone treatment of acute nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. **Mediators of Inflammation**, v. 13, n. 5/6, p. 307-12, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1080/09629350400008836>.
- GRAY, L. H. *et al.* The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. **The British Journal of Radiology**, v. 26, n. 312, p. 638-48, Dec. 1953. DOI: <https://doi.org/10.1259/0007-1285-26-312-638>. Disponível em: <https://www.birpublications.org/doi/10.1259/0007-1285-26-312-638>. Acesso em: 25 jun. 2020.
- HÄNNINEN, K. Contribution of excited ozone and oxygen molecules to the formation of the stratospheric ozone layer. **Environment and Ecology Research**, v. 7, n. 3, p. 121-134, 2019. DOI: <https://doi.org/10.13189/eer.2019.070302>.
- HAWK, M.; MCCALLISTER, C.; SCHAFER, Z. T. Antioxidant activity during tumor progression: a necessity for the survival of cancer cells? **Cancers**, v. 8, n. 10, p. 1-6, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers8100092>.
- KARLIC, H. *et al.* Zur Wirkung von Ozon und ionisierender Strahlung am In-vitro-Modell--eine Pilotstudie an vier gynäkologischen Tumoren. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 163, n. 1, p. 37-42, 1987.
- KIZILTAN, H. *et al.* Medical ozone and radiotherapy in a peritoneal, Erlich-ascites, tumor-cell model. **Alternative Therapies In Health And Medicine**, v. 21, n. 2, p. 24-29, Apr. 2015.
- KOBAYASHI, E. H. *et al.* Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. **Nature Communications**, v. 7, e11624, May 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms11624>.
- KOCZYWAS, K. Z.; LECHOWSKI, R. The use of liposomes and nanoparticles as drug delivery systems to improve cancer treatment in dogs and cats. **Molecules**, v. 22, n. 12, p. 2167, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22122167>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/22/12/2167>. Acesso em: 28 mar. 2021.
- KURODA, K. *et al.* The safety and anti-tumor effects of ozonated water *in vivo*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 10, p. 25108-25120, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms161025108>.
- KURODA, K. *et al.* Use of ozonated water as a new therapeutic approach to solve current concerns around antitumor treatment. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 16, n. 3, p. 1597-1602, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6415>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6415>. Acesso em: 25 mar. 2021.
- LUONGO, M. *et al.* Cannabidiol and oxygen-ozone combination induce cytotoxicity in human pancreatic ductal adenocarcinoma cell lines. **Cancers**, Basel, v. 12, n. 10, e2774, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12102774>.
- LUONGO, M. *et al.* Possible therapeutic effects of ozone mixture on hypoxia in tumor development. **Anticancer Research**, v. 37, n. 2, p. 425-435, Feb. 2017. DOI: <http://doi.org/10.21873/anticancer.11334>.
- MENENDÉZ, S.; CEPERO, J.; BORREGO, L. Ozone therapy in cancer treatment: state of the art. **Ozone: Science & Engineering**, v. 30, n. 6, p. 398-404, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1080/01919510802473724>.

- NAGY, J. A. *et al.* Heterogeneity of the tumor vasculature. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 36, n. 3, p. 321-331, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1253454>.
- OLIVE, K. P. *et al.* Inhibition of hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. **Science**, v. 324, n. 5933, p. 1457-1461, May 2009. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1171362>.
- PARKHISENKO, I. A.; BIL'CHENKO, S. V. The ozone therapy in patients with mechanical jaundice of tumorous genesis. **Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova**, v. 162, n. 5, p. 85-87, 2003.
- PROSCHOWSKY, H. F.; RUGBJERG, H.; ERSBØLL, A. K. Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 58, n. 1/2, p. 63-74, Apr. 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(03\)00010-2](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(03)00010-2).
- PRYOR, W. A.; SQUADRITO, G. L.; FRIEDMAN, M. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 19, n. 6, p. 935-941, Dec. 1995. DOI: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02033-7](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02033-7).
- QING, H.; FENG, D. Clinical observation of O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> treating common kinetic system soft tissue injury pain (141 cases). **Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia**, v. 4, n. 2, p. 155-158, 2005.
- QUINTERO, R.; SCHWARTZ, A. Pioneers in the dawn of ozone therapy: the African contribution to ozone therapy: Dr. George Stoker (1854-1920). **Revista Española de Ozonioterapia**, v. 7, n. 3, p. 105-110, 2017.
- RACHAKONDA, G. *et al.* Increased cell migration and plasticity in Nrf2-deficient cancer cell lines. **Oncogene**, v. 29, n. 25, p. 3703-3714, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2010.118>.
- ROSSMANN, A. *et al.* Intraperitoneal oxidative stress in rabbits with papillomavirus-associated head and neck cancer induces tumoricidal immune response that is adoptively transferable. **Clinical Cancer Research**, v. 20, n. 16, p. 4289-301, Aug. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0677>.
- SANGHVI, V. R. *et al.* The oncogenic action of NRF2 depends on de-glycation by fructosamine-3-kinase. **Cell**, v. 178, n. 4, p. 807-819, Aug. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.031>.
- SCASELLATI, C. *et al.* Effects of mild ozonisation on gene expression and nuclear domains organization *in vitro*. **Toxicology In Vitro**, v. 44, p. 100-110, Oct. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.06.021>.
- SCHULZ, S. *et al.* Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. **International Journal of Cancer**, v. 122, n. 10, p. 2360-2367, May 2008. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.23382>.
- SCIORCI, R. L. *et al.* Ozone therapy in veterinary medicine: a review. **Research in Veterinary Science**, v. 130, p. 240-246, Jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.03.026>.
- SHIN, D. *et al.* Nrf2 inhibition reverses resistance to GPX4 inhibitor-induced ferroptosis in head and neck cancer. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 129, p. 454-462, Dec. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.426>.
- SIMONETTI, V. *et al.* Anti-inflammatory effects of ozone in human melanoma cells and its modulation of tumour microenvironment. **International Journal of Advanced Research**, v. 6, n. 7, p. 1196-1203, Jul. 2018. DOI: <https://doi.org/10.21474/IJAR01/7476>.
- SIMONETTI, V. *et al.* Association of ozone with 5-fluorouracil and cisplatin in regulation of human colon cancer cell viability: *in vitro* anti-inflammatory properties of ozone in colon cancer cells exposed to lipopolysaccharides. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 2017, e7414083, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/7414083>.

SIMONETTI, V. *et al.* Ozone exerts cytoprotective and anti-inflammatory effects in cardiomyocytes and skin fibroblasts after incubation with doxorubicin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 2019, e2169103, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/2169103>.

SINGH, A. *et al.* Small molecule inhibitor of NRF2 selectively intervenes therapeutic resistance in KEAP1-deficient NSCLC Tumors. **ACS Chemical Biology**, v. 11, n. 11, p. 3214-3225, Aug. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b00651>.

SMITH, N. *et al.* Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Medical Gas Research**, v. 7, n. 3, p. 212-219, 2017. DOI: <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>.

SWEET, F. *et al.* Ozone selectively inhibits growth of human cancer cells. **Science**, v. 209, n. 4459, p. 931-933, 1980. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.7403859>.

TEIXEIRA, L. *et al.* Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 197, n. 3, p. 794-799, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.05.015>.

TEKE, K. *et al.* Preventive effect of intravesical ozone supplementation on n-methyl-n-nitrosourea-induced non-muscle invasive bladder cancer in male rats. **Experimental Animals**, v. 66, n. 3, p. 191-198, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1538/expanim.16-0093>.

TERTIL, M. *et al.* Nrf2-heme oxygenase-1 axis in mucoepidermoid carcinoma of the lung: Antitumoral effects associated with down-regulation of matrix metalloproteinases. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 89, p. 147-157, Dec. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.004>.

TIRELLI, U. *et al.* Oxygen-ozone therapy as support and palliative therapy in 50 cancer patients with fatigue: a short report. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 22, p. 8030-8033, 2018. DOI: [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201811\\_16432](https://doi.org/10.26355/eurrev_201811_16432).

TRAPP, S. M. *et al.* Causas de óbito e razões para eutanásia em uma população hospitalar de cães e gatos. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 47, n. 5, p. 395-402, Oct. 2010. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2010.26821>.

VAIL, D.; THAMM, D.; LIPTAK, J. **Withrow & MacEwen's small animal Clinical Oncology**. 6th. ed. [s. l.] Elsevier, 2020.

VAUPEL, P.; MAYER, A.; HÖCKEL, M. Tumor hypoxia and malignant progression. **Methods in Enzymology**, v. 381, p. 335-354, 2004. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(04\)81023-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(04)81023-1).

WASHÜTTL, J.; VIEBAHN, R.; STEINER, I. The influence of ozone on tumor tissue in comparison with healthy tissue (*in vitro*). **Ozone: Science & Engineering: The Journal of the International Ozone Association**, v. 12, n. 1, p. 65-72, 1990. DOI: <https://doi.org/10.1080/01919519008552455>.

WORLD FEDERATION OF OZONE THERAPY. **WFTO'S review on evidence based ozone therapy**. 2015. Disponível em: <https://www.wfoot.org/wfots-review-on-evidence-based-ozone-therapy/>. Acesso em: 15 mar. 2021.

XUE, D. *et al.* Nuclear transcription factor Nrf2 suppresses prostate cancer cells growth and migration through upregulating ferroportin. **Oncotarget**, v. 7, n. 48, p. 78804-78812, 2016. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12860>.

YANG, J.; MA, Q. Ozonated saline is effective in treating VX2 tumor in rabbits. *In*: CIRSE, 2017, Copenhagen. **Proceedings** [...]. Vienna: CIRSE, 2017. S238.

ZÄNKER, K. S.; KROCZEK, R. *In vitro* synergistic activity of 5-fluorouracil with low-dose ozone against a chemoresistant tumor cell line and fresh human tumor cells. **Chemotherapy**, v. 36, n. 2, p. 147-154, 1990. DOI: <https://doi.org/10.1159/000238761>.

ZHANG, J. *et al.* Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, New York, v. 2014, p. 1-8, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/273475>.

ZHANG, S. *et al.* TGF $\beta$ 1-induced activation of ATM and p53 mediates apoptosis in a Smad7-dependent manner. **Cell Cycle**, Austin, v. 5, n. 23, p. 2787-2795, 2006. DOI: <https://doi.org/10.4161/cc.5.23.3523>. Disponível em: <http://www.landesbioscience.com/journals/cc/abstract.php?id=3523>. Acesso em: 8 maio 2020.

ZHONG, H.; YIN, H. Role of lipid peroxidation derived 4-hydroxynonenal (4-HNE) in cancer: focusing on mitochondria. **Redox Biology**, v. 4, p. 193-199, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.12.011>.

Recebido: 6 de outubro de 2021. Aprovado: 22 de novembro de 2021.