

Modulação inflamatória da doença mixomatosa valvar mitral em um cão e a ozonioterapia medicinal – relato de caso

Reimy Kawahara¹; Luciana de Oliveira Domingos²; Fernando Corleto Maiorino³; Rosana Maria Oliveira⁴

¹Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Veterinária – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ-USP); Profissional Autônoma – São Paulo – SP – Brasil. ²Doutora em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres – FMVZ-USP; Profissional Autônoma – São Paulo – SP – Brasil. ³Mestre e Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada – FMVZ-USP; Sócio-Proprietário – LAB&VET Diagnóstico e Consultoria Veterinária – São Paulo – SP – Brasil. ⁴Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia Experimental e Comparada – FMVZ-USP; Sócia-Proprietária – LAB&VET Diagnóstico e Consultoria Veterinária – São Paulo – SP – Brasil

Resumo: Evidências clínicas e experimentais recentes sugerem que os mediadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 18 (IL-18) e interleucina 6 (IL-6), desempenham um papel na progressão da doença na insuficiência cardíaca (IC) em virtude dos efeitos tóxicos diretos que essas moléculas exercem no coração e na circulação periférica. De fato, concentrações fisiopatologicamente relevantes dessas moléculas imitam muitos aspectos do chamado fenótipo de IC em animais experimentais, incluindo disfunção do ventrículo esquerdo (VE), dilatação do VE, ativação da expressão gênica fetal, hipertrofia e apoptose de miócitos cardíacos. Assim, de forma análoga ao papel proposto para os neuro-hormônios na IC, os mediadores inflamatórios representam outra classe distinta de moléculas biologicamente ativas que podem contribuir para a progressão da IC. O ozônio, em concentrações terapêuticas, ativa o sistema redox, reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β e o TNF- α , modula o sistema fator nuclear- κ B (NF κ B), reduz a agregação plaquetária e estimula a liberação de vários fatores de crescimento, o que se traduz em uma importante modulação da resposta inflamatória (modulação da proteção celular endógena contra formas radicais e aumento na transcrição do DNA de enzimas antioxidantes) e restauração das características reológicas adequadas da microcirculação que reduz o impacto do sistema coagulativo na resposta inflamatória.

O presente trabalho apresenta o caso de uma paciente da espécie canina com doença mixomatosa valvar mitral em estágio C, com evidente dilatação de câmaras cardíacas esquerdas e insuficiência valvar mitral de grau importante com evidente fluxo sistólico turbulento em átrio esquerdo (AE). Após a associação do tratamento convencional com a ozonioterapia medicinal, a resposta da paciente teve como resultados, comprovados pela rápida melhora clínica e ecocardiogramas, remissão dos sintomas clínicos da insuficiência cardíaca congestiva esquerda (ICCE), melhora da função cardíaca, redução da dilatação das câmaras cardíacas esquerdas, redução da necessidade

do tratamento medicamentoso e sobrevida com qualidade por mais de 14 meses.

Palavras-chave: Ozônio. Cardiologia veterinária. TNF α . IL-1 β . NF κ B. eNOS. Cão.

Introdução

Apesar da eficácia das combinações de terapias farmacológicas, baseadas em diretrizes, tanto na Medicina Humana (MADDOX et al., 2024) quanto na Veterinária (KEENE et al., 2019), a mortalidade e a morbidade associadas à insuficiência cardíaca (IC) crônica permanecem significativamente elevadas. A terapia medicamentosa para IC pode incluir o uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina, com ou sem β -bloqueador, inodilatador, digitalico, diurético ou antagonista da aldosterona.

A compreensão dos mecanismos patológicos que levam à IC evoluiu do conceito simplista de falha da bomba para uma síndrome mais complexa envolvendo os sistemas neuro-hormonal e inflamatório (RAMASUBBU; OLIVEIRA; TORRE-AMIONE, 2006). Artigos de revisão (MANN, 2002; RAMASUBBU; OLIVEIRA; TORRE-AMIONE, 2006) relacionaram que a ativação do sistema imune em pacientes com IC sistólica está associada ao aumento das concentrações circulantes e teciduais de citocinas inflamatórias, ativação do sistema complemento e presença de autoanticorpos específicos para uma variedade de antígenos cardíacos. Também observaram que os resultados em modelos animais com IC demonstraram que algumas citocinas inflamatórias e anticorpos anticardíacos podem produzir lesão cardíaca e o desenvolvimento de IC. Diante disso, o foco terapêutico voltou-se para estratégias anti-inflamatórias de amplo espectro, como a administração de imunoglobulina intravenosa, terapia de imunomodulação, adsorção imune e plasmaférese. Apesar das evidências do papel da inflamação na progressão da IC, não existe uma terapia específica abordando esse mecanismo fisiopatológico, e intervenções direcionadas ao bloqueio de uma citocina inflamatória específica, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), têm sido decepcionantes (MANN et al., 2004; CHUNG et al., 2003). Entretanto, a modulação, e não o bloqueio

da resposta imune e inflamatória, apresenta-se como um alvo terapêutico bastante interessante. Nesse sentido, as propriedades da ozonioterapia medicinal parecem ir ao encontro desse objetivo (BOCCI, 2011; BOCCI, 2006).

A ozonioterapia, como terapia adjuvante em doenças cardiovasculares, está aumentando seu impacto na Medicina Humana, pois recentemente tem sido considerada para uso em doenças arteriais periféricas e outros distúrbios vasculares, assim como nas injúrias por isquemia-reperusão. Na literatura recente, encontramos vários estudos em que o ozônio exerce uma ação importante na modulação da resposta inflamatória e restauração das características hemorreológicas adequadas da microcirculação; na modulação das funções enzimáticas antioxidantes endógenas contra as espécies reativas radicais e não radicais, por meio do aumento da transcrição ao nível do DNA dessas enzimas; bem como a redução do impacto do sistema de coagulação sobre a resposta inflamatória (BOCCI; ZANARDI; TRAVAGLI, 2011); (YU et al., 2021); (GÜNAL et al., 2020); (WANG et al., 2022). Em uma extensa revisão, Juchniewicz e Lubkowska (2020) concluíram que a terapia com oxigênio-ozônio (O_2-O_3), *in-vitro*, exerce um efeito positivo na agregação plaquetária, remodelação celular, organização dos elementos do citoesqueleto e na estrutura mitocondrial. Essa mesma revisão aponta que, em estudos com animais, foi demonstrado que a ozonioterapia pode ser eficaz no controle da hipertensão e na redução do estado de hipóxia em vários tecidos. Pandolfi et al. (2024) relataram que pacientes com infarto agudo do miocárdio tratados com ozonioterapia pela via de auto-hemoterapia maior apresentaram bons resultados em termos de dor e prognóstico e que o uso dessa terapia de forma preventiva reduz a recorrência do infarto do miocárdio de forma significativa. A principal propriedade do ozônio medicinal, usado em uma faixa restrita e em baixas doses, é seu impacto na resposta ao estresse oxidativo, ou seja, as células respondem ao estresse oxidativo promovido pela ozonioterapia, regulando finamente a expressão genética de muitas enzimas antioxidantes e proteínas, através da via do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2/proteína 1 associada a ECH semelhante ao Kelch/elemento de resposta antioxidante (Nrf2/Keap1/ARE) (PANDOLFI et al., 2024).

Relato de Caso

Histórico, Achados em Exame Físico e Diagnóstico

Paciente da espécie canina, sem raça definida (SRD), fêmea, 17 anos e 7 meses, com diagnóstico, em março de 2021, de insuficiência valvar mitral sem remodelamento de câmaras cardíacas esquerdas - estágio B1 da doença mixomatosa valvar mitral, segundo o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) (KEENE et al., 2019) e assintomática nesta data. Em março de 2022, começou a apresentar sintomas de tosse semelhante a engasgo, cansaço e apatia, sendo realizados exames de raio X de tórax e ecocardiograma, os quais evidenciaram evolução

da doença valvar mitral para o estágio C (quando são evidentes os sintomas de insuficiência cardíaca congestiva esquerda - ICCE). Ao ecocardiograma observou-se evolução da doença mixomatosa valvar mitral com evidente dilatação de câmaras cardíacas esquerdas -átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE) (Figuras A1, A2 e A3) e insuficiência valvar mitral de grau importante, evidenciado por meio do Doppler colorido que mostrou importante fluxo sistólico turbulento em AE (Figura A4). Neste momento, foi iniciado tratamento com IECA (cloridrato de benazepril - 0,25 mg/kg, a cada 12 h), inodilatador (pimobendana - 0,25 mg/kg, a cada 12 h) e diurético de alça (furosemida - 2,0 mg/kg, a cada 12 h). Em 24 de julho de 2023, de forma súbita, apresentou importante descompensação cardíaca com sintomas evidentes de ICCE (estágio D) – tosse, cansaço e dispneia importante aos pequenos esforços e severa hipoxemia acompanhada de cianose de língua e síncope, bem como anorexia e adipisia.

Tratamento e Evolução

Apesar da gravidade do quadro e indicação de eutanásia, por opção da tutora, a paciente foi mantida em tratamento domiciliar. Além do ajuste do tratamento medicamentoso (furosemida na dose de 2 a 4 mg/kg a cada 12 ou 8 horas por via oral; pimobendana na dose de 2,5 mg/kg a cada 12 horas por via oral e cloridrato de benazepril na dose de 0,25 mg/kg a cada 12 horas por via oral), foi instituída oxigenoterapia com catéter nasal (fluxo de 0,25 a 0,5 L/min) e ozonioterapia medicinal sistêmica pela via de auto-hemoterapia maior (AHTM), que consiste na coleta de sangue com anticoagulante, ozonização com o mesmo volume da mistura gasosa de oxigênio-ozônio (O_2-O_3) e reaplicação por via intravenosa, com início em 28 de julho de 2023, às 18 h. O protocolo de AHTM utilizado foi com a coleta de um volume de 20,0 ml de sangue em tubos a vácuo com heparina sódica estéreis e ozonização desse sangue com o mesmo volume da mistura gasosa de O_2-O_3 na concentração de 5 mcg/ml e realização de sessões a cada 1 ou 2 horas, inicialmente, e subsequente aumento do intervalo entre as aplicações, conforme a melhora da hipoxemia e dos demais sintomas apresentados pela paciente. Além da avaliação pelo exame físico, a partir do dia 30 de julho de 2023, passou-se a inferir o grau de hipoxemia por meio de oximetria digital em pavilhão auricular, onde foram observados valores em torno de 69 mmHg, previamente à ozonioterapia e melhora de saturação de O_2 para valores em torno de 80 mmHg, após as sessões de AHTM. Ao longo dos dias, a paciente evoluiu com melhora clínica relacionada a ICCE, com restabelecimento de um padrão respiratório eupneico, manutenção da oximetria em valores médios de 80 mmHg, interrupção da oxigenoterapia e retorno à alimentação de forma espontânea. A partir do dia 1º de agosto de 2023, as sessões de ozonioterapia por AHTM passaram a ser diárias e, em 7 de agosto de 2023, pode-se observar a paciente desempenhando normalmente suas atividades físicas rotineiras.

Figura 1 – Ecocardiograma de cadela, sem raça definida, em dois momentos: A1, A2, A3 e A4 – antes da ozonioterapia e B1, B2, B3 e B4 – após a ozonioterapia

ECOCARDIOGRAMA - dezembro 2022

A - ANTES DA OZONIOTERAPIA

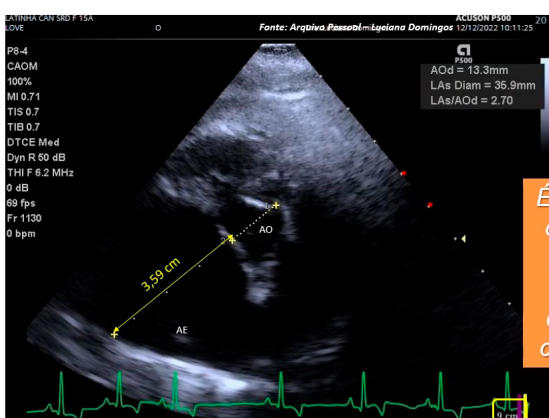


FIGURA A1 : Ecocardiograma realizado em dezembro de 2022. Corte transversal Ao-AE mostra importante dilatação de átrio esquerdo; **AE mede 3,59 cm e a relação AE/Ao é de 2,70 (normal até 1,60)**

Observação: todas as imagens estão na mesma escala - cada distância entre dois pontos marcados na borda lateral direita da imagem setorial (marcados manualmente com **asteriscos vermelhos *** para melhor entendimento) equivale a 1 cm. Por isso, observa-se a identificação de escala em 9 cm no canto inferior direito de cada imagem, ou seja, todas as imagens estão na escala de **9 cm**

ECOCARDIOGRAMA - novembro 2023

B - APÓS A OZONIOTERAPIA

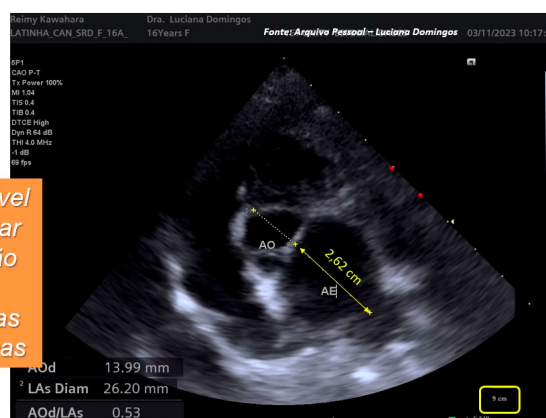


FIGURA B1 : Ecocardiograma realizado em novembro de 2023. Corte transversal Ao-AE mostra moderada dilatação de átrio esquerdo; **AE mede 2,62 cm e a relação AE/Ao é de 1,87 (normal até 1,60)**

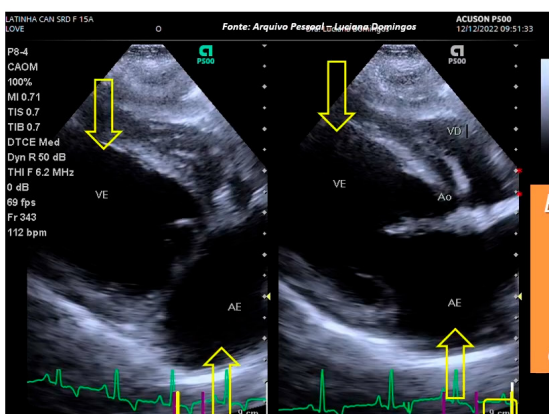


FIGURA A2 : Ecocardiograma realizado em dezembro de 2022. Corte paraesternal longitudinal esquerdo: **análise qualitativa sugere importante dilatação de AE e de VE**

Observação: todas as imagens estão na mesma escala - cada distância entre dois pontos marcados na borda lateral direita da imagem setorial (marcados manualmente com **asteriscos vermelhos *** para melhor entendimento) equivale a 1 cm. Por isso, observa-se a identificação de escala em 9 cm no canto inferior direito de cada imagem, ou seja, todas as imagens estão na escala de **9 cm**

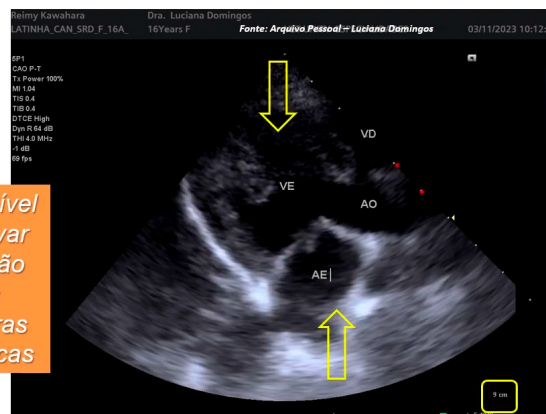


FIGURA B2 : Ecocardiograma realizado em novembro de 2023. Corte paraesternal longitudinal esquerdo: **análise qualitativa sugere dimensões de AE e VE normais a discretamente aumentadas**

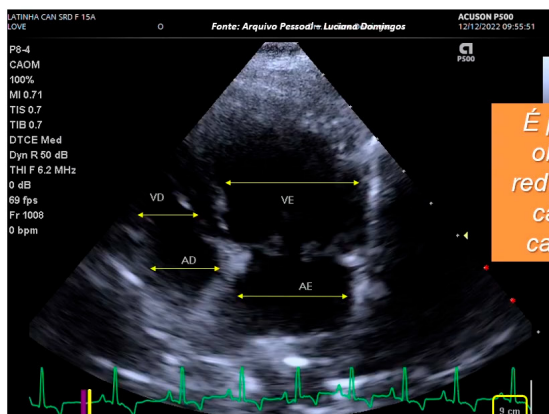


FIGURA A3 : Ecocardiograma realizado em dezembro de 2022. Corte apical 4 câmaras: **análise qualitativa sugere importante dilatação de AE e de VE**

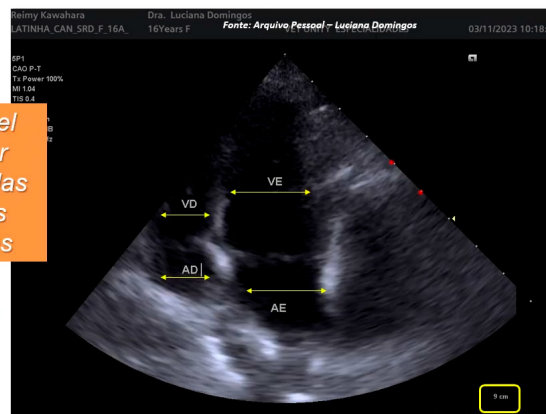


FIGURA B3 : Ecocardiograma realizado em novembro de 2023. Corte apical 4 câmaras: **análise qualitativa sugere dimensões de AE e VE normais a discretamente aumentadas**

Observação: todas as imagens estão na mesma escala - cada distância entre dois pontos marcados na borda lateral direita da imagem setorial (marcados manualmente com **asteriscos vermelhos *** para melhor entendimento) equivale a 1 cm. Por isso, observa-se a identificação de escala em 9 cm no canto inferior direito de cada imagem, ou seja, todas as imagens estão na escala de **9 cm**

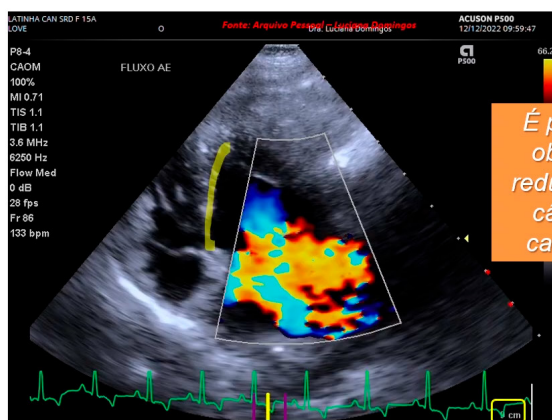


FIGURA A4 : Ecocardiograma realizado em dezembro de 2022. Fluxo a cores mostra fluxo sistólico turbulento em AE preenchendo toda a câmara atrial esquerda – importante regurgitação valvar mitral.

Observação: todas as imagens estão na mesma escala - cada distância entre dois pontos marcados na borda lateral direita da imagem setorial (marcados manualmente com **asteriscos vermelhos *** para melhor entendimento) equivale a 1 cm. Por isso, observa-se a identificação de escala em 9 cm no canto inferior direito de cada imagem, ou seja, todas as imagens estão na escala de **9 cm**

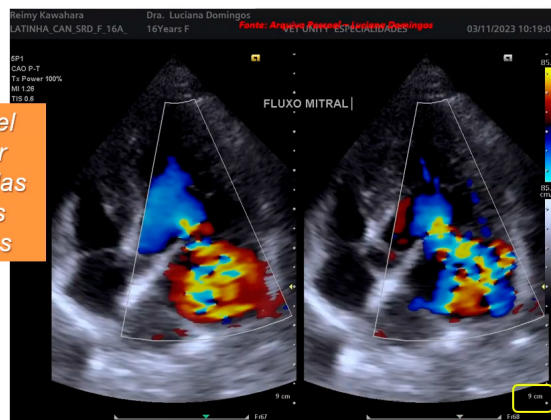


FIGURA B4 : Ecocardiograma realizado em novembro de 2023. Fluxo a cores mostra fluxo sistólico turbulento em AE preenchendo toda a câmara atrial esquerda – importante regurgitação valvar mitral.

Em novembro de 2023, realizou-se novo ecocardiograma, no qual foi possível observar evidente redução das câmaras cardíacas esquerdas – átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE) (Figuras B1, B2, B3 e B4). O tratamento medicamentoso com inodilatador (pimobendana) e diurético de alça (furosemida) foi mantido desde o diagnóstico de degeneração mixomatosa valvar mitral em estágio B2 da doença até o dia 3 de outubro de 2024, observando-se que o IECA (cloridrato de benazepril) foi suspenso e a dose da furosemida foi reduzida em relação ao inicialmente preconizada (1,0 mg/kg, a cada 12 h). Em 4 de outubro de 2024, a paciente foi eutanasiada por outros problemas

decorrentes da avançada idade, sem novos episódios de descompensação cardíaca.

Discussão

A resposta da paciente ao tratamento instituído teve como resultados, comprovados pela rápida melhora clínica e ecocardiogramas, remissão dos sintomas clínicos da ICCE, melhora da função cardíaca e redução da dilatação das câmaras cardíacas esquerdas. Além disso, houve a redução da necessidade de tratamento medicamentoso, sem ônus ao tratamento da cardiopatia, e uma sobrevida com qualidade por mais de 14 meses.

MODULAÇÃO INFLAMATÓRIA DA DOENÇA MIXOMATOSA VALVAR MITRAL EM UM CÃO E OZONIOTERAPIA MEDICINAL – RELATO DE CASO

canina, SRD, fêmea, 16 anos e 5 meses



- **Março de 2021:** **ESTÁGIO B1 da doença mixomatosa valvar mitral** - **ASSINTOMÁTICA NESTA DATA**
- **Dezembro de 2022:** **ESTÁGIO C da doença mixomatosa valvar mitral** – **SINTOMAS EVIDENTES DE ICCE**
 - ✓ Iniciado tratamento com IECA (cloridrato de benazepril – 0,25 mg/kg, BID, VO), inodilatador (pimobendan – 0,25 mg/kg, BID, VO) e diurético de alça (furosemida – 2,0 mg/kg, BID, VO).
- **Até a data de 23 de Julho de 2023:** paciente estável e assintomática com o tratamento medicamentoso em curso
- **Em 24 de Julho de 2023:** **ESTÁGIO D da doença mixomatosa valvar mitral** – **SINTOMAS SÚBITOS E GRAVES DE ICCE**
 - ✓ Ajuste de medicações: furosemida (2 a 4 mg/kg, BID ou TID, VO), pimobendan (2,5 mg, BID, VO) e cloridrato de benazepril (0,25 mg/kg, BID, VO)
- **28 de Julho de 2023:** **acentuada piora da ICCE e severa hipoxemia, não responsiva ao tratamento medicamentoso, cogitando-se a indicação de eutanásia**
- **Apesar da gravidade do quadro, por opção da tutora (veterinária), a paciente foi mantida em tratamento domiciliar com terapia medicamentosa, Ozonoterapia e Oxigenoterapia. Resultando em sobrevida com qualidade por mais de 14 meses.**

Clique na imagem para ver o vídeo da evolução do estado clínico da paciente, antes e após o tratamento com a ozonioterapia.

Os efeitos observados podem ser atribuídos a mecanismos imuno- inflamatórios envolvidos, tanto no desenvolvimento da cardiopatia quanto na modulação promovida pela ozonioterapia. Isso se deve à atual compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que levam à IC, envolvendo os sistemas neuro-hormonais e imuno-inflamatórios.

Segundo Mann et al. (2004), evidências clínicas e experimentais sugerem que os mediadores inflamatórios, como $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-18 e IL-6 , desempenham um papel na progressão da doença na IC em virtude dos efeitos tóxicos diretos que essas moléculas exercem no coração e na circulação periférica. Concentrações fisiopatologicamente relevantes dessas moléculas imitam muitos aspectos do chamado fenótipo de IC em animais experimentais, incluindo disfunção do VE, dilatação do VE, ativação da expressão gênica fetal, hipertrofia e apoptose de miócitos cardíacos. Assim, de forma análoga ao papel proposto para os neuro-hormônios na IC, os mediadores inflamatórios representam outra classe distinta de moléculas biologicamente ativas que podem contribuir para a progressão da IC. Além disso, a ativação do sistema imune em pacientes com IC sistólica está associada ao aumento das concentrações circulantes e teciduais de citocinas inflamatórias, ativação do sistema complemento e presença de autoanticorpos específicos para uma variedade de antígenos cardíacos. A lesão miocárdica secundária a várias etiologias (infecções ou infarto do miocárdio, por exemplo) leva à exposição de antígenos miocárdicos, que estimulam o sistema imunológico com ativação das células B, levando à produção de imunoglobulinas; ativação das células T, resultando na síntese de citocinas e ativação do sistema complemento que, entre outras funções, ativa uma cascata de reações que levam à eliminação de patógenos, inflamação e ativação do sistema imune adaptativo. Dessa forma, imunoglobulinas circulantes, citocinas e fatores do complemento ativados levam à lesão miocárdica e subsequente disfunção ventricular (RAMASUBBU; OLIVEIRA; TORRE-AMIONE, 2006). Esses mesmos pesquisadores relatam que a superexpressão de citocinas na IC foi demonstrada por níveis elevados de interleucina IL-1 , IL-6 e $\text{TNF-}\alpha$, sendo esta última a mais amplamente estudada, parecendo se correlacionar com a gravidade da IC e como marcador prognóstico. Além disso, a administração e a superexpressão de $\text{TNF-}\alpha$ em modelos animais demonstraram resultar em disfunção ventricular. Apesar desses dados convincentes, até o momento os bloqueadores dos receptores de $\text{TNF-}\alpha$ não mostraram benefício clínico em pacientes com IC. Talvez o direcionamento seletivo de uma única citocina seja uma estratégia muito restrita quando, na verdade, outros componentes do sistema imunológico parecem estar ativados na IC, como: a ativação do sistema humoral promovendo níveis aumentados de anticorpos contra proteínas miocárdicas (miosina, adrenorreceptores β I, receptores colinérgicos muscarínicos, α -miosina e difosfato de adenosina que é um transportador de trifosfato de adenosina) e a ativação do sistema complemento que juntos podem fornecer um caminho claro para

a destruição progressiva do tecido cardíaco (RAMASUBBU; OLIVEIRA; TORRE-AMIONE, 2006).

Desta forma, a modulação dessa resposta imune e inflamatória representa um alvo terapêutico que pode trazer benefícios clínicos em pacientes com doenças crônicas, como a IC. O ozônio, em concentrações terapêuticas, ativa o sistema redox, reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias como a $\text{IL-1}\beta$ e o $\text{TNF-}\alpha$, modula o sistema $\text{NF}\kappa\text{B}$, reduz a agregação plaquetária e estimula a liberação de vários fatores de crescimento, o que se traduz em uma importante modulação da resposta inflamatória (modulação da proteção celular endógena contra várias espécies reativas e aumento na transcrição do DNA de enzimas antioxidantes) e restauração das características reológicas adequadas da microcirculação que reduz o impacto do sistema de coagulação na resposta inflamatória (PANDOLFI et al., 2024). Desta forma, graças a essas características, a ozonioterapia pode ser útil na prevenção e tratamento da cardiopatia isquêmica e na reabilitação pós-infarto. Dados recentes relataram que estimular a função de redoxinas por baixas doses de ozônio, neutraliza o dano oxidativo associado à reestenose intra-stent e uma reendotelização pobre em casos de angioplastia coronariana (BARONE et al., 2016).

Segundo Mann (2002), a ozonioterapia, além da modulação da resposta inflamatória, restabelece as características hemorreológicas na microcirculação, o que reduz o impacto do sistema coagulativo na resposta inflamatória, que pode se traduzir em isquemia tecidual. O potencial do ozônio em abordar alterações isquêmicas na função cardiovascular parte de evidências anteriores sobre o efeito do ozônio na perfusão cerebral e na sua capacidade de modular a fisiologia endotelial (MOLINARI et al., 2016; LINTAS et al., 2013). O ozônio reduz o impacto dos danos causados pela lesão de isquemia/reperfusão e, segundo Yu et al. (2021), um possível mecanismo envolve a ativação da via da Janus quinase 2/transdutor de sinal e ativador da sinalização da transcrição 3 (JAK2/STAT3) pelo ozônio, o que leva à regulação positiva da expressão da proteína de choque térmico 70 (HSP70), reduzindo a taxa de apoptose de cardiomiócitos, que seria induzida por lesão de isquemia/reperfusão e consequente disfunção mitocondrial. Tais autores também consideram que o ozônio pode reduzir o dano induzido pela isquemia por meio da regulação positiva do fator de hipóxia induzível pelo fator 1α ($\text{HIF-1}\alpha$).

Estudo com coelhos demonstraram que o coração foi protegido pelo pré-condicionamento com ozônio, com a regulação positiva do $\text{HIF-1}\alpha$ induzido por hipóxia, promovendo aumento na frequência cardíaca, na pressão de enchimento do VE e na expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina 10, enquanto a troponina T, a troponina I, a creatina quinase-MB, a interleucina 6, a área miocárdica infartada, a taquicardia ventricular e a fibrose ventricular foram todas reduzidas (WANG et al., 2022). Buyuklu et al. (2017) sugeriram que o efeito da

ozonioterapia na atividade cardíaca também estaria relacionado no contexto da redução da fração de ejeção da insuficiência cardíaca. Esses autores relataram o tratamento de 40 pacientes que apresentavam fração de ejeção do VE de 35% com 20 a 50 µg/mL de ozônio via auto-hemoterapia maior (AHTM), por pelo menos cinco semanas, e os compararam com um número igual de controles saudáveis não tratados com ozônio. Após o tratamento com ozônio, os volumes sistólico e diastólico finais do VE foram reduzidos, o nível de antioxidantes plasmáticos e de óxido nítrico (NO) sérico aumentaram, e o de malondialdeído (MDA) reduziu. O papel do NO é bem conhecido na lesão isquêmica miocárdica, como sendo cardioprotetor (TRICARICO et al., 2020) e o ozônio é capaz de induzir a expressão de NO por meio da indução da NO sintase endotelial (eNOS) que, por sua vez, desencadeia o recrutamento de células progenitoras endoteliais (DI FILIPPO et al., 2010) e células estaminais cardíacas (MEHANNA et al., 2022), o que pode promover a proliferação de novos cardiomiócitos.

Conclusões

O presente relato de caso sugere que a terapia com ozônio em baixas doses em pacientes cardiopatas com ICCE em estágio D por descompensação da doença mixomatosa valvar mitral, por meio da modulação inflamatória e imune, promove o restabelecimento das funções cardíacas, redução da dilatação das câmaras cardíacas esquerdas e menor necessidade do uso do tratamento medicamentoso convencional. Tais resultados estimulam a busca por pesquisas mais aprofundadas sobre os mecanismos envolvidos na ozonioterapia dentro da Cardiologia Veterinária e a possibilidade do estabelecimento de novos marcadores terapêuticos e prognósticos, sob a ótica da modulação imune e inflamatória.

Referências

- BARONE, A. et al. Ozonotherapy protects from in-stent coronary neointimal proliferation. Role of redoxins. **International Journal of Cardiology**, Amsterdã, v. 223, p. 258–261, 30 jul. 2016.
- BOCCI, V. A. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. **Archives of Medical Research**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 425–435, 1 maio 2006.
- BOCCI, V. **Ozone**: a new medical drug. Dordrecht, the Netherlands: Springer, 2011.
- BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Ozone: A New Therapeutic Agent in Vascular Diseases. **American Journal Cardiovascular Drugs**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 73–82, abr. 2011.
- BUYUKLU, M. et al. Beneficial Effects of Ozone Therapy on Oxidative Stress, Cardiac Functions and Clinical Findings in Patients with Heart Failure Reduced Ejection Fraction. **Cardiovascular Toxicology**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 426–433, 17 jan. 2017.
- CHUNG, E. S. et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor- α , in Patients With Moderate-to-Severe Heart Failure. **Circulation**, [S. l.], v. 107, n. 25, p. 3133–3140, jul. 2003.
- DI FILIPPO, C. et al. Oxygen/ozone protects the heart from acute myocardial infarction through local increase of eNOS activity and endothelial progenitor cells recruitment. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [S. l.], v. 382, n. 3, p. 287–291, 8 ago. 2010.
- GÜNAL, Y. D. et al. The effect of ozone on the acute phase of intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. **Ulus Trama Acil Cerrahi Derg**, [S. l.], v. 26, n. 5, p. 651–656, set. 2020.
- JUCHNIEWICZ, H.; LUBKOWSKA, A. Oxygen-Ozone (O₂-O₃) Therapy in Peripheral Arterial Disease (PAD): A Review Study. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, [S. l.], v. Volume 16, p. 579–594, jun. 2020.
- KEENE, B. W. et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, [S. l.], v. 33, n. 3, p. 1127–1140, 11 abr. 2019.
- LINTAS, G. et al. Time and time-frequency analysis of near-infrared signals for the assessment of ozone autohemotherapy long-term effects in multiple sclerosis. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY, 35., 2013, [S. l.]. **Anais** [...]. [S. l.]: IEEE, 2013. p. 6171–6174.
- MADDOX, T. M. et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 83, n. 15, 1 mar. 2024.
- MANN, D. L. et al. Targeted Anticytokine Therapy in Patients With Chronic Heart Failure. **Circulation**, [S. l.], v. 109, n. 13, p. 1594–1602, 6 abr. 2004.
- MANN, D. L. Inflammatory Mediators and the Failing Heart. **Circulation Research**, [S. l.], v. 91, n. 11, p. 988–998, 29 nov. 2002.
- MEHANNA, R. A. et al. Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. **World Journal of Stem Cells**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 1–40, 26 jan. 2022.
- MOLINARI, F. et al. Cerebrovascular pattern improved by ozone autohemotherapy: an entropy-based study on multiple sclerosis patients. **Medical & Biological Engineering & Computing**, [S. l.], v. 55, n. 8, p. 1163–1175, 12 out. 2016.
- PANDOLFI, S. et al. Insights into the use of oxygen-ozone therapy in ischemic cardiopathy and cardiovascular disease: a role for mitochondria? **Medical Gas Research**, [S. l.], v. 14, n. 4, 28 mar. 2024.
- RAMASUBBU, K.; OLIVEIRA, G.; TORRE-AMIONE, G. Novel Therapies for Heart Failure: Focus on Anti-Inflammatory Strategies. **Congestive Heart Failure**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 153–161, may. 2006.
- TRICARICO, G. et al. Ozone influences migration and proliferation of neural stem cells in vitro. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 739, p. 135390–135390, 15 set. 2020.
- WANG, R. et al. Ozone preconditioning protects rabbit heart against global ischemia-reperfusion injury in vitro by up-regulating HIF-1 α . **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 150, p. 113033–113033, 29 abr. 2022.
- YU, S. et al. Ozone protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury: Regulating the heat shock protein 70 (HSP70) expression through activating the JAK2/STAT3 Pathway. **Bioengineered**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 6606–6616, 1 jan. 2021.