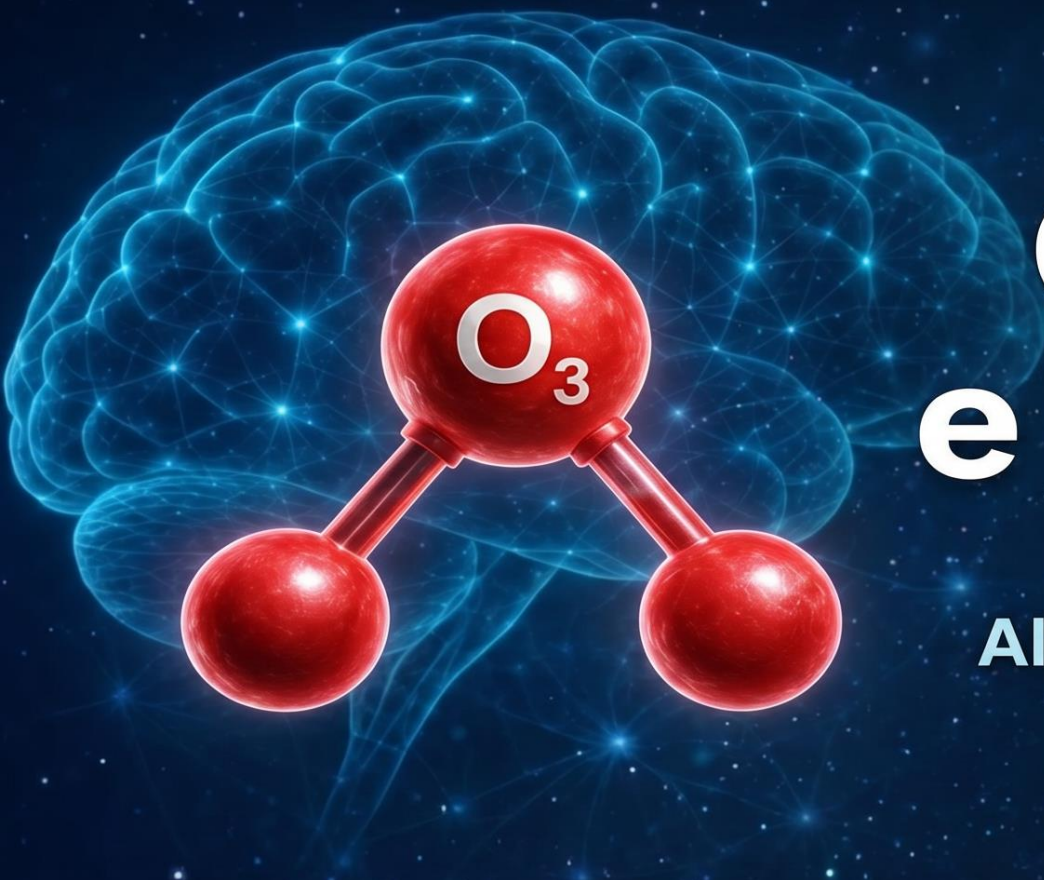




Ozonioterapia e Neuroproteção

Evidências no Deficit Cognitivo,
Alzheimer e Doenças Neurodegenerativas

Dr. Alain Dutra

Congresso Internacional de Ozonioterapia
e Práticas Integrativas

O Cenário do Deficit Cognitivo

PROJEÇÃO OMS DE DEMÊNCIA MUNDIAL

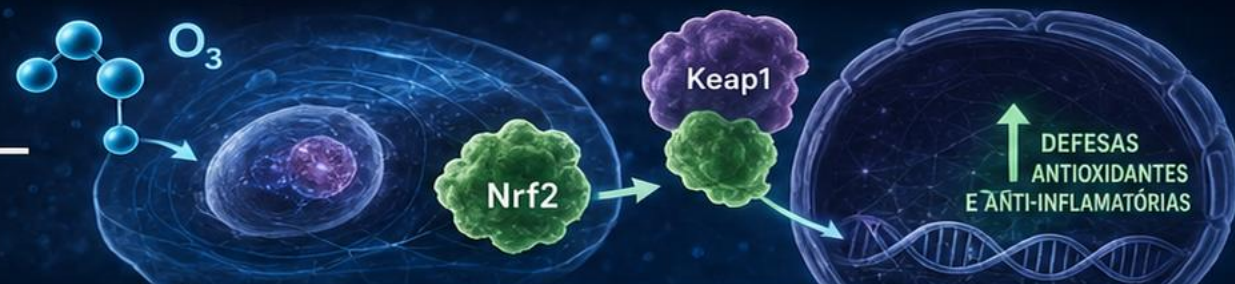


Objetivos da Apresentação



1

Mecanismos moleculares do O_3 médico em baixa dose — ênfase via **Nrf2/Keap1**.



2

Análise crítica da hierarquia de evidências — pré-clínica + clínica.



3

Diferenciar hormese terapêutica (10-80 $\mu\text{g/mL}$ sistêmico) vs. toxicidade (inalação crônica).



4

Aplicação prática — protocolos de ozonioterapia em deficit cognitivo.



O Paradoxo do Ozônio: Hormese



Inalação crônica 0,25 ppm × 4h/dia →

↑ α -sinucleína + ↑ NF- κ B + ↑ IL-17

(Valdés-Fuentes 2024, ratos n=72)



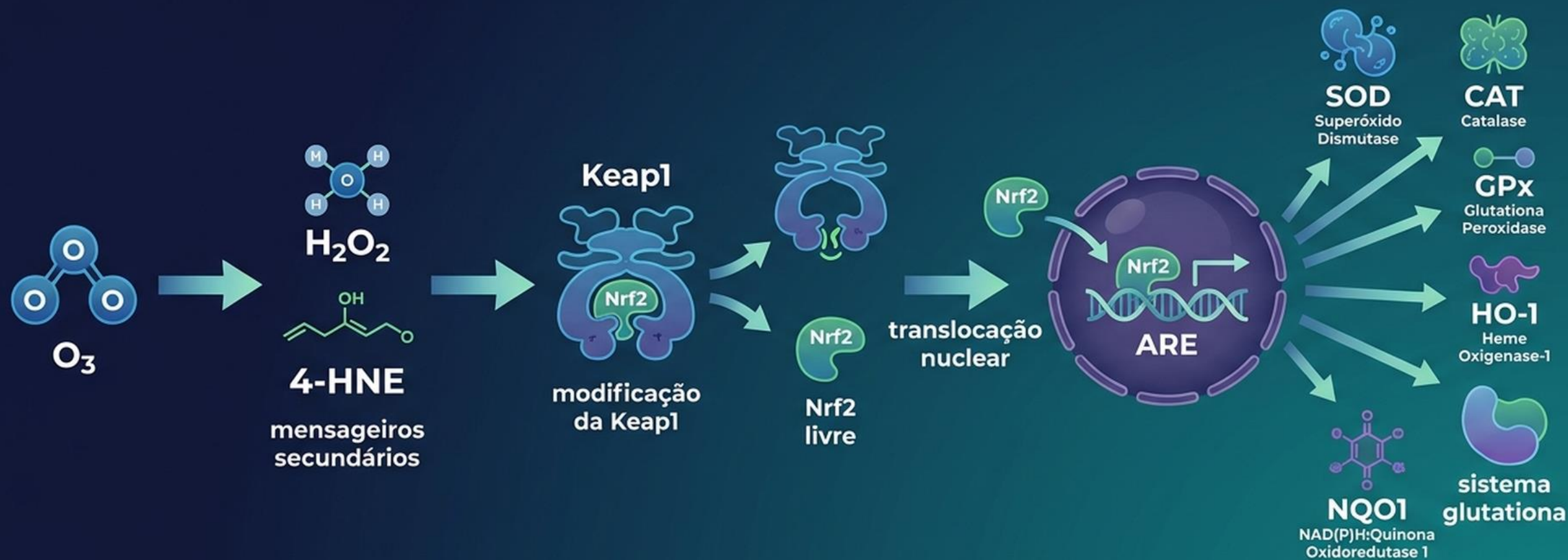
Bocci 2009 — *Med Res Rev*: o ozônio é forte oxidante E droga médica.

Fonte: Fuentes e colaboradores. (*International Journal of Molecular Sciences*)

Bocci. (*Medical Research*)



Mecanismo Central: Via Nrf2/Keap1



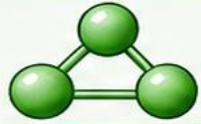
95%

(Ageing Research)
(International Journal of Molecular Sciences)



Mecanismo: Supressão da Neuroinflamação

O₃ baixa dose 10-80 µg/mL sistêmico



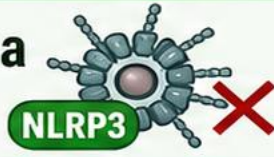
O₃



inibe NF-κB



inibe inflamassoma
NLRP3



↓ IL-1β + ↓ IL-6 + ↓ TNF-α



O₃ alta dose / inalação crônica



O₃



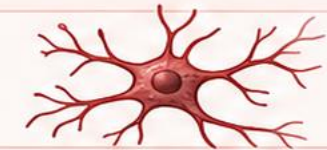
ativa NF-κB



neuroinflamação
crônica



micróglia ativada



Scassellati 2020 — NF-κB/NLRP3/TLR4: | mRNA OR=-5,25 | proteína OR=-4,85
(tamanhos de efeito massivos)



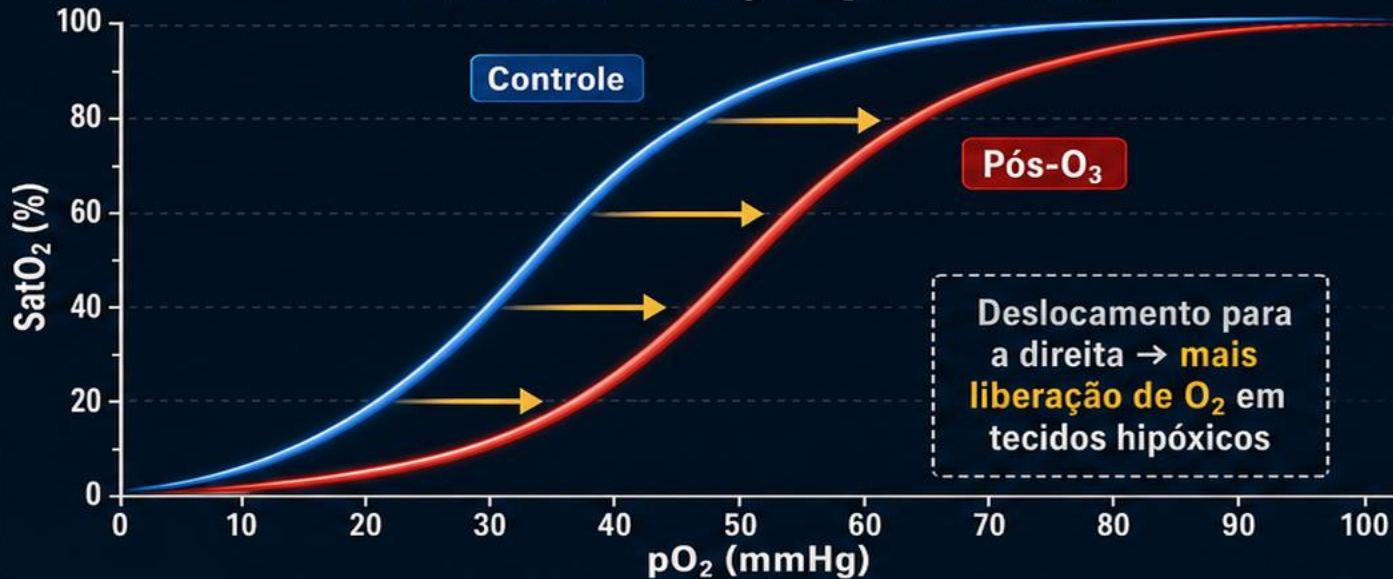
Confirmação *in vivo*: Demir 2026 — *Neurochem Res (Neurochemical Research)*

ratos epilepsia pós-traumática, O₃ IP 0,7 mg/kg × 3 dias →
↓ IL-1β, IL-6, TNF-α + melhora cognitiva (labirinto radial)

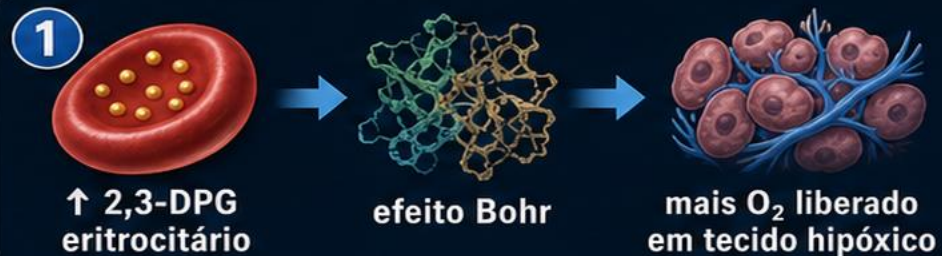


Mecanismo: Oxigenação Cerebral

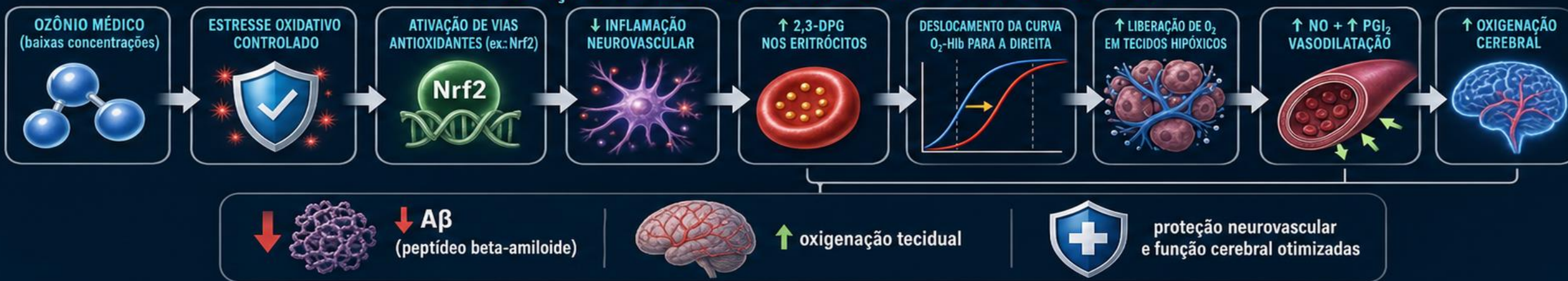
CURVA DE DISSOCIAÇÃO O₂-HEMOGLOBINA



MECANISMOS PRINCIPAIS



VIA DE AÇÃO DO OZÔNIO MÉDICO: CASCATA DE BENEFÍCIOS



Zhang et al. 2025 — *Medical Gas Research* 15(1):44-57 — também ↓ Aβ + ↑ oxigenação tecidual

Mecanismo: Autofagia e Depuração de A β /Tau

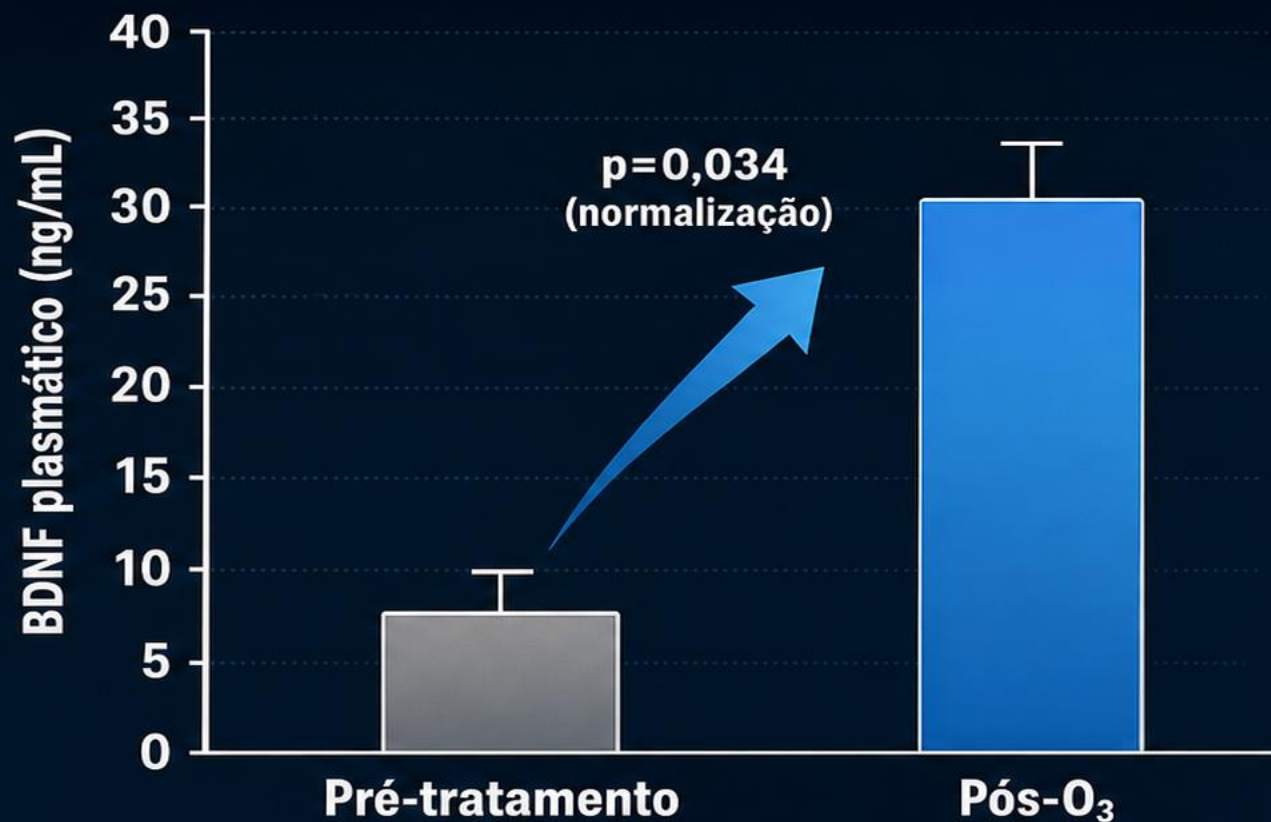


Autofagia comprometida no Alzheimer, Parkinson e Huntington — O₃ restaura o sistema de limpeza



Via p62-Keap1-Nrf2 (Scassellati 2021; Galié 2019 — Int J Mol Sci)

Mecanismo: Neurotrofismo (BDNF)



MoCA: $p=0,002$
95% recuperação clínica completa



BDNF é crítico para plasticidade sináptica, aprendizado e memória — reduzido em Alzheimer, depressão e envelhecimento

COMO O OZÔNIO NORMALIZA BDNF E PROMOVE NEUROTROFISMO



ECR n=140, brain fog pós-COVID — Russian J Physiology 2024;23(1):57-67

Estudos em Animais: 4 Modelos Principais

1. Alzheimer (APP/PS1)



Estudo:
Lin 2019, Neuroscience



Achado-chave:
↓ placas A β + ↑ memória
(Morris Water Maze)

2. Parkinson (rotenona)

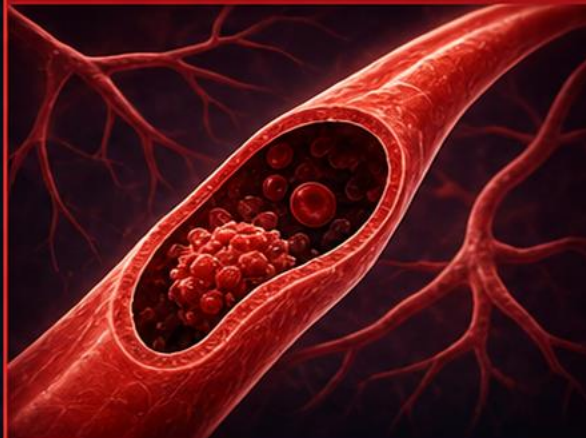


Estudo:
Kaplan Algin 2023,
n=48 ratos



Achado-chave:
Preservação de
neurônios TH+ na
substância negra

3. AVC/Isquemia-reperfusão



Estudo:
Zhu 2024,
J Chem Neuroanat



Achado-chave:
Bloqueio de ferroptose
via Nrf2/SLC7A11/GPX4
(causalidade
demonstrada)

4. Envelhecimento cerebral



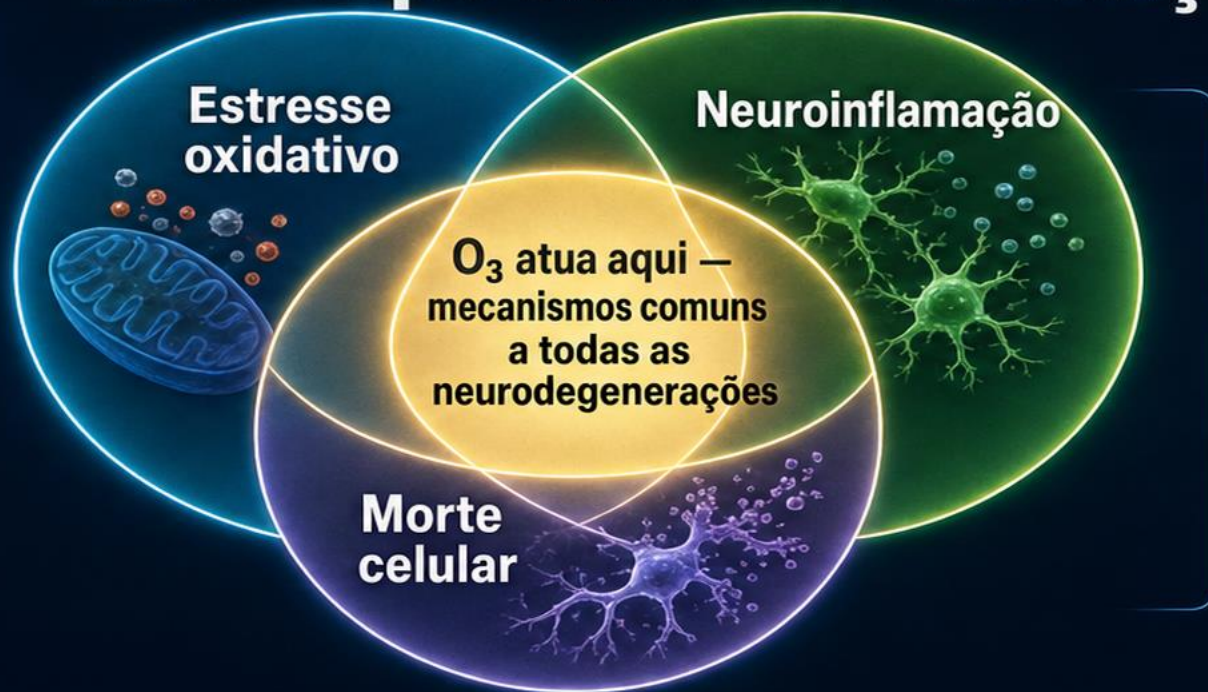
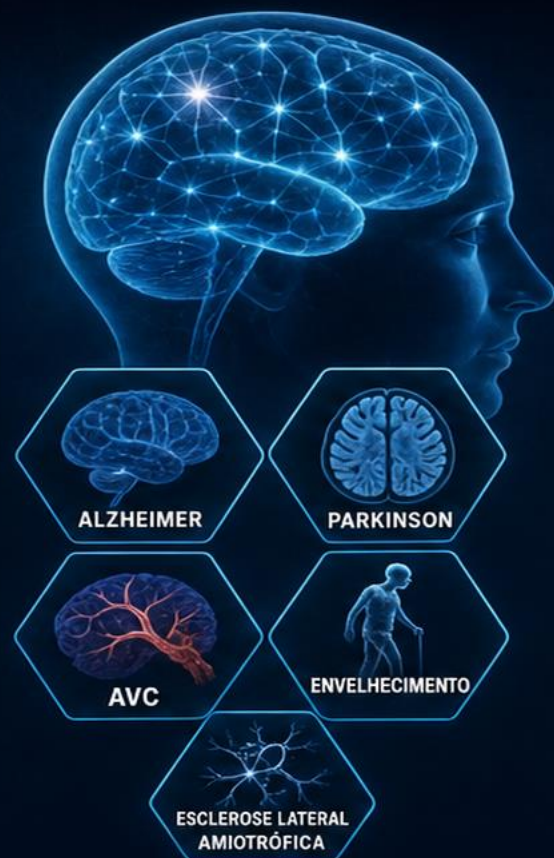
Estudo:
El-Mehi 2020,
Ann Anat



Achado-chave:
↓ MDA +
↑ GSH/SOD/CAT +
↑ neurogênese frontal

Convergência Mecanística + Modelos Complementares

Neuroproteção convergente, não específica de doença



MODELO COMPLEMENTAR 1

Privação sono REM — Yan 2022
(Iran J Basic Med Sci)

✓ proteção hipocampal via ↓ **Sema3A**

MODELO COMPLEMENTAR 2

Hipóxia-isquemia neonatal — Resitoglu 2018
(Bratisl Med J)

✓ ↓ apoptose neuronal + **cognição preservada**



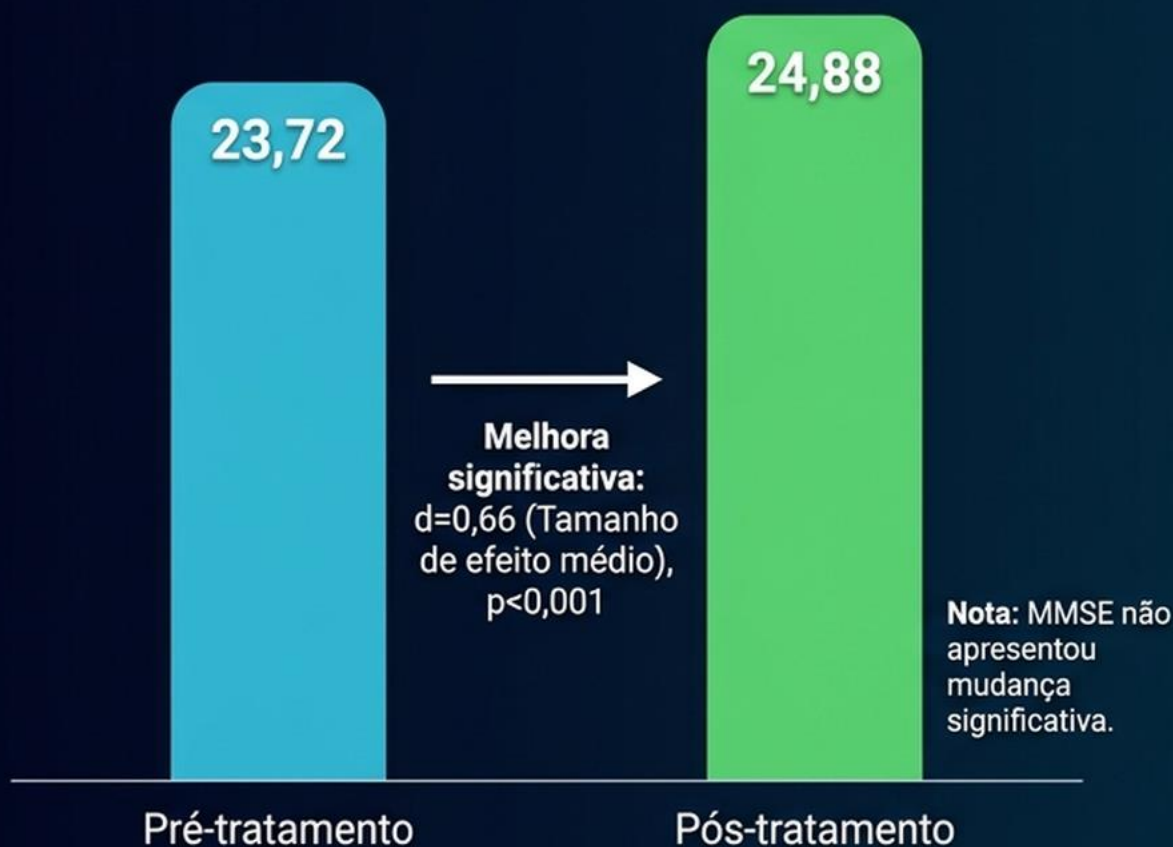
6 modelos pré-clínicos | assinatura mecanística comum



EVIDÊNCIAS CLÍNICAS: COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

Estudo de coorte retrospectiva com 174 pacientes | Protocolo: 10 sessões (2x/semana) por 5 semanas | Fonte: Micarelli et al., Neurology International, 2026

Avaliação Cognitiva Montreal (MoCA)



Proporção de Indivíduos Normósmicos (Função Olfatória)



Interpretação dos Resultados: Os dados indicam melhora significativa na função cognitiva (MoCA) e olfatória após 5 semanas de tratamento, sugerindo potencial atuação precoce na cascata neurodegenerativa.

Ozonioterapia reduziu NIHSS em 30% (d=0,8) e elevou Nrf2 sérico em ECR de 3 braços com 62 pacientes



CONFIRMAÇÃO TRANSLACIONAL DO MECANISMO



Nrf2 sérico ↑
+ HIF-1 sérico ↑
no grupo O₃ (p<0,05)



SOD/GSH-Px ↑



MDA ↓



PROTOCOLO:



100 mL sangue autólogo

+



100 mL O₂-O₃ a 45 µg/mL



IV, 1×/dia
× 5 dias



Sem toxicidade hepática/renal/cardíaca.

Evidências Clínicas: Pós-COVID e Fragilidade Cognitiva

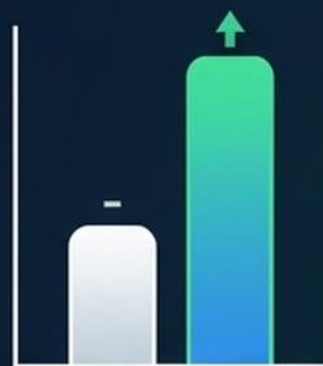
ECR Pós-COVID: BDNF Normalizado, MoCA Melhorado

Ozonioterapia Sistêmica + Tratamento Farmacológico

Grupo Ozônio

140 pac.

95%
Recuperação
Clínica Completa



Normalizado
($p = 0,034$)



Melhora
Significativamente
Maior
($p = 0,002$)

Grupo Ozônio

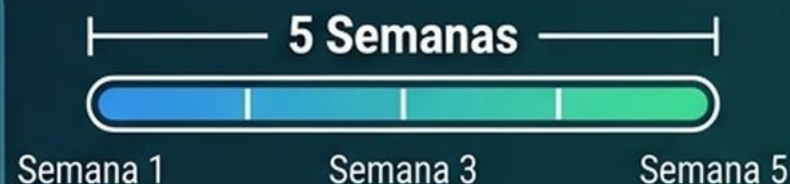
(Russian Journal)

ECR Italiano NCT06071611: Status e Protocolo

Fragilidade Cognitiva em Idosos (Financiado pelo Ministério da Saúde da Itália)



NCT06071611



Insuflação Retal
(150 cc Oxigênio-Ozônio
a 30 $\mu\text{g/mL}$)



3 Sessões
por Semana



Avaliação Cognitiva



Transcriptômica



Proteômica



Metabolômica



STATUS: Estudo Concluído



Resultados
Aguardados

(Journal of Personalized Medicine)

Hierarquia de Evidências

Nível 1: Meta-análises

e Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs)

Meta-análise de Scassellati 2020



Confirmando
Mecanismos

ECR Cheng 2025 (AVC agudo)



62
pacientes

ECR pós-COVID



140
pacientes

ECR italiano
Concluído,
não publicado



Nível 2: Estudos de Coorte e Observacionais

Coorte Retrospectivo
Micarelli 2026 (CCL)

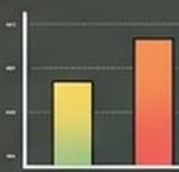
174
pacientes



Estudo em Cirurgia Cardíaca



Proteção Cognitiva
Perioperatória



Estudo Observacional
Molinari (Esclerose Múltipla)



54
pacientes



Nível 3: Estudos Pré- clínicos e Modelos Animais



Alzheimer



Parkinson



Isquemia



Envelhecimento



Privação
de Sono



Hipóxia Neonatal

Nível 4: Revisões, Opiniões de Especialistas, Diretrizes

Revisões Abrangentes



Diretrizes da ISCO3



Diretrizes da WFOT



Evidência Crescente e Convergente

Aprenda Saúde Funcional
Com Quem Pratica Há 29
Anos e Ensina Para 900 Mil
Pessoas



@dralaindutra



Casos Clínicos Ilustrativos

Perfil do Paciente 1 (CCL)



- Mulher de 72 anos
- Professora aposentada
- **Queixa:** Esquecimento progressivo há 2 anos
- **MoCA** inicial: 23 (Comprometimento Cognitivo Leve)

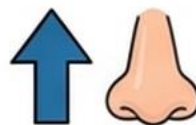


Protocolo



- Auto-hemoterapia ozonizada
- 10 sessões
- 2 vezes por semana
- Duração: 5 semanas

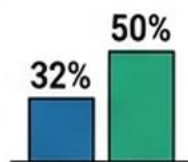
Desfecho



- MoCA subiu para 25
- Melhora olfatória: "Voltou a sentir o cheiro do café"

Representa dados de Micarelli 2026 (174 pacientes)

- MoCA melhorando com *d* de Cohen 0,66
- Normósmicos subindo de 32% para 50%



Perfil do Paciente 2 (AVC Agudo)



- Homem de 68 anos
- Hipertenso
- AVC isquêmico agudo
- **NIHSS** inicial: 12

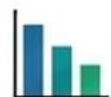


Protocolo



- Auto-hemoterapia ozonizada + Tratamento Padrão
- Uma vez ao dia durante 5 dias

Desfecho



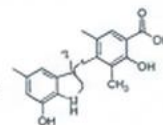
- NIHSS caiu para 8 (7º dia) e 6 (30º dia)



- Barthel subiu 25%
- MoCA melhorou 20%



- Marcadores de lesão neuronal caíram: NSE 25%, S100-beta 30%



- Representa ECR de Cheng 2025 (62 pacientes)
- Sem efeitos adversos

Perfil do Paciente 3 (Pós-COVID)



- Mulher de 45 anos
- Advogada
- 8 meses após COVID-19 grave
- **Queixa:** Brain fog persistente
- **MoCA** inicial: 24
- BDNF plasmático abaixo do normal



Protocolo



- Ozonioterapia sistêmica associada ao tratamento farmacológico
- Após 30 dias

Desfecho



- MoCA subiu para 27
- BDNF normalizou
- Relato: "Voltei a conseguir ler um contrato inteiro"



Representa ECR russo (140 pacientes)



- 95% de recuperação completa no grupo ozônio

Protocolos: Auto-Hemoterapia Maior

PARÂMETROS DO PROTOCOLO AHM

PARÂMETRO	VALORES RECOMENDADOS	REFERÊNCIAS/OBSERVAÇÕES
VOLUME DE SANGUE COLETADO	100 - 200 mL	Recipiente estéril, fechado, selado, resistente ao ozônio, com anticoagulante (Citrato de Sódio ou Heparina)
CONCENTRAÇÃO DE OZÔNIO	20 - 40 (a 50) $\mu\text{g/mL}$	Janela terapêutica ISCO3/WFOT: 10 - 80 $\mu\text{g/mL}$. Começar com 20, titular gradualmente.
FREQUÊNCIA DAS SESSÕES	2 - 3 por semana	Estudos Clínicos para Neuroproteção
CICLOS DE TRATAMENTO	2 - 3 ciclos de 10 - 20 sessões/ano	Para manutenção crônica (Ex: CCL, fragilidade cognitiva)

PASSOS PRÁTICOS E ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO



COLETA DE SANGUE

Coleta de 100-200 mL de sangue venoso com anticoagulante.



MISTURA COM OZÔNIO

Sangue misturado com ozônio na concentração desejada (20-50 $\mu\text{g/mL}$).



TITULAÇÃO GRADUAL

Início com 20 $\mu\text{g/mL}$, progredir para 40-50 $\mu\text{g/mL}$ nas primeiras sessões.



REINFUSÃO INTRAVENOSA

Sangue ozonizado reinfundido lentamente em 20-30 minutos.

ESTRATÉGIAS ESPECÍFICAS POR CONTEXTO



MANUTENÇÃO CRÔNICA / CCL / FRAGILIDADE COGNITIVA

2 - 3 sessões/semana, 10 sessões (Ex: Micarelli, 2x/sem).

Fonte: Micarelli



URGÊNCIA NEUROLÓGICA / AVC AGUDO

5 sessões diárias consecutivas (Ex: Cheng).

Fonte: Cheng

IMPORTANTE: Consulte sempre um profissional de saúde qualificado para protocolos individualizados. A auto-hemoterapia maior é um procedimento médico.

Protocolos: Insuflação Retal

Fluxo do Protocolo de Intervenção (5 Semanas)



Menos Invasiva



Sem Punção Venosa

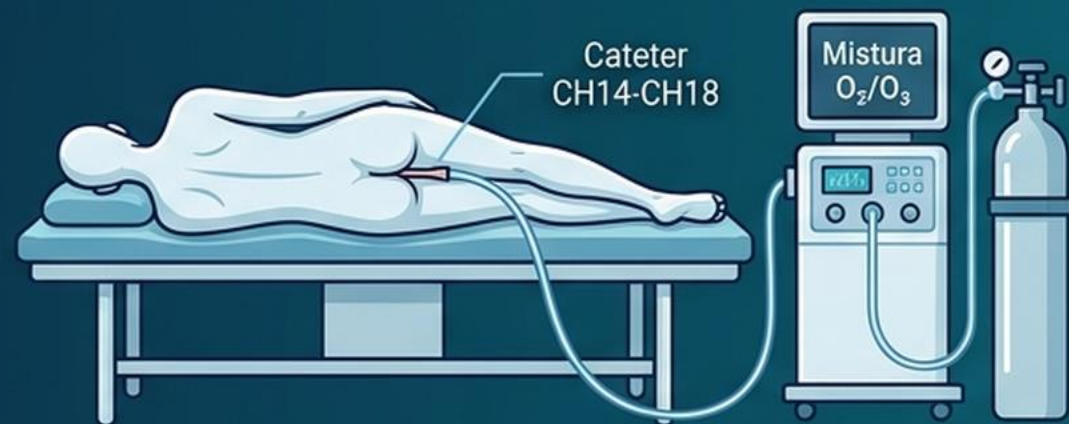


Custo Menor



Terapia Domiciliar

Ilustração do Procedimento e Parâmetros



Parâmetro	Volume da Mistura:	Concentração:	Duração da Insuflação:	Tempo de Retenção:
	150 cc	30 mcg/mL	5 a 10 minutos	30 minutos

Embasamento e Mecanismos (Eixo Intestino-Cérebro)



Fonte citada: Cheng e colaboradores, 2024 (Medical Gas Research)

- ✓ Redução da Inflamação Sistêmica
- ✓ Modulação da Microbiota Intestinal

Potencial para melhorar o déficit cognitivo via eixo intestino-cérebro.

JANELA TERAPÊUTICA E SEGURANÇA

TABELA DE FAIXAS DE DOSE



DADOS DE FROSINI, CITADOS POR ZHANG 2025

PERFIL DE SEGURANÇA EXCEPCIONAL

0,0007%

TAXA DE EVENTOS ADVERSOS REPORTADA

JACOBS 1982

CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS



DEFICIÊNCIA
DE G6PD
(FAVISMO)



HIPERTIREOIDISMO
DESCONTROLADO



DISTÚRBIOS
HEMORRÁGICOS
ATIVOS



GRAVIDEZ
(FALTA DE DADOS)



PROIBIÇÕES ABSOLUTAS: INALAÇÃO DIRETA DE OZÔNIO



INJEÇÃO INTRAVENOSA DIRETA DE GÁS



PRECAUÇÕES OBRIGATÓRIAS: TESTE DE G6PD, STATUS ANTIOXIDANTE, OXIGÊNIO MEDICINAL EXCLUSIVO, GERADORES CALIBRADOS.



Ozonioterapia vs. Tratamentos Convencionais

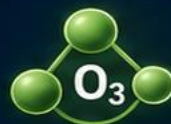


	 Inibidores AChE (donepezila)	 Anti-amiloide (lecanemab/donanemab)	 Ozonioterapia
 Mecanismo	sináptico (↑ ACh na fenda)	imunoclearance de Aβ (alvo único)	multimodal upstream (Nrf2 + NF-κB + mitocôndria + perfusão + autofagia + BDNF)
 Benefício clínico	modesto e temporário	27% no CDR-SB (≈0,5 ponto em escala de 18 — marginal)	melhora cognitiva mensurável (MoCA d=0,66-0,7)
 Eventos adversos	GI severos (náusea/vômito/diarreia) + insônia	ARIA 12,6% edema + 17,3% micro-hemorragias	0,0007% (WFOT)
 Custo	moderado	US\$ 26 mil/ano	baixo



OZONIOTERAPIA POTENCIALIZA TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

Ao melhorar a perfusão cerebral e a integridade da barreira hematoencefálica, o ozônio pode potencializar a entrega e a eficácia dos medicamentos convencionais. A combinação pode ser sinérgica.



BHE íntegra
+ perfusão cerebral



Melhor entrega
de medicamentos



Maior eficácia
terapêutica

**DENTRO DO ReCODE (BREDESEN),
OZÔNIO ENDEREÇA MÚLTIPLOS
SUBTIPOS DA DOENÇA**

**TIPO 1
INFLAMATÓRIO**



Via Nrf2 e NF-κB
reduz inflamação
neurotóxica

**TIPO 3
TOXINAS**



Apoia detoxificação e
reduz carga tóxica

**TIPO 4
VASCULAR**



Melhora perfusão
cerebral e saúde
vascular

**SUPORE
NEUOTRÓFICO**



Aumenta BDNF e
promove plasticidade
e sobrevivência neuronal

UMA ÚNICA INTERVENÇÃO, MÚLTIPLOS BENEFÍCIOS

- ✓ Ação multimodal upstream
- ✓ Baixo risco e alta segurança (0,0007%)
- ✓ Baixo custo
- ✓ Compatível e complementar aos tratamentos convencionais
- ✓ Encaixa naturalmente em protocolos multimodais como o ReCODE



Complementar — não substitutiva. Dentro do ReCODE (Bredesen), endereça Tipo 1 inflamatório + Tipo 3 toxinas + Tipo 4 vascular simultaneamente.

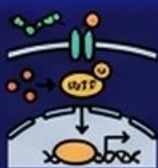
LACUNAS E REGULAMENTAÇÃO



MENSAGENS PARA LEVAR PARA CASA



O ozônio médico em baixa dose é neuroprotetor, não neurotóxico. A chave está na dose (10-80 $\mu\text{g/mL}$) e na via sistêmica. Inalação é sempre tóxica.



Mecanismo central: Ativação da via Nrf2/Keap1 (OR 1,71; $p < 0,00001$ na meta-análise). Atua também em NF-kB, perfusão cerebral, BDNF e autofagia.



Evidência clínica em humanos confirmada. ECRs em AVC isquêmico e pós-COVID. Coorte (n=174) com melhora cognitiva e olfatória. ECR em fragilidade cognitiva concluído.



Protocolos simples e seguros: Auto-hemoterapia maior ou insuflação retal. Segurança excepcional (0,0007% eventos adversos). Contraindicações bem definidas.



É complementar, não substitutiva. Em protocolos multimodais, endereça inflamação, perfusão, detoxificação e neurotrofismo simultaneamente. Custo-efetividade incomparável.

The background is a dark teal gradient. It features several faint, glowing white illustrations: DNA double helices on the left and right sides, and various molecular structures with nodes and connecting lines in the upper and lower portions.

PERGUNTAS

DR. ALAIN DUTRA