



<https://doi.org/10.56344/2675-4827.v6n2a2025.7>

Óleo de copaíba associado a ozonioterapia no tratamento do melanoma experimental em camundongos

Copaiba oil associated with ozone therapy in the treatment of experimental melanoma in mice

Amanda Alves Dall'Agnol¹, Helena Rucinato Oliveira¹, Izadora Rodrigues Nunes Machado¹, João Vitor Fortaleza Teixeira Ficher¹, Cristiane Tefé da Silva², José Roberto Cunha Júnior³, Karina Furlani Zoccal⁴, Vanessa Leiria Campo⁵, Ana Rosa Crisci⁶

Resumo: O melanoma é um dos tipos mais graves de câncer de pele devido ao seu potencial metastático, sendo frequente no Brasil e no mundo. O presente estudo investigou a ação terapêutica do óleo de copaíba associado à ozonioterapia em melanoma induzido experimentalmente. O óleo de copaíba foi utilizado em sua forma isolada, o ácido poliáltico. Ambos os tratamentos foram escolhidos devido a suas propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes. O experimento realizado com 32 camundongos da linhagem Balb/c, machos e fêmeas, durou 26 dias. Os animais receberam inoculação das células tumorais B16-F10 pela via subcutânea e foram divididos em quatro grupos tratados diariamente: grupo 1, controle apenas com injeção do tumor; grupo 2, ozonioterapia; grupo 3, ácido poliáltico; grupo 4, associação dos dois tratamentos. A ozonioterapia foi aplicada por injeção subcutânea, enquanto o ácido poliáltico foi administrado por gavagem. Os resultados foram avaliados pela medição do tumor, análise histopatológica dos órgãos e do tumor e contagem de leucócitos no lavado peritoneal. A combinação de ácido poliáltico e ozonioterapia demonstrou eficácia antitumoral, reduzindo o volume tumoral e diminuindo os leucócitos no grupo tratado apenas com ozonioterapia. No entanto, não houve redução no recrutamento de neutrófilos nos grupos tratados com ácido poliáltico e não foram observadas metástases. O estudo conclui que a associação desses tratamentos

¹ Acadêmicos do curso de Biomedicina do Centro Universitário Barão de Mauá. Contato: amandaalvesdallagnolbm@gmail.com

² Pós-doutorado no Laboratório de Cardiologia Celular e Molecular no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Docente do Centro Universitário Barão de Mauá.

³ Especialista em Marketing Estratégico pelo Instituto Universitário Cândido Mendes, IUCAM/RJ. Docente do Centro Universitário Barão de Mauá.

⁴ Pós-doutorado com ênfase em Imunologia pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP. Docente do Centro Universitário Barão de Mauá.

⁵ Pós-doutorado em Química Medicinal e Glicoimunologia na FCFRP-USP. Docente do Centro Universitário Barão de Mauá.

⁶ Mestre em Bioengenharia pela USP. Docente do Centro Universitário Barão de Mauá. Contato: ana.crisci@baraodemaua.br

apresenta potencial, mas são necessárias investigações clínicas para definir protocolos mais adequados, considerando o tipo de câncer e as características clínicas dos pacientes oncológicos.

Palavras-chave: Óleo de copaíba; Ozonioterapia; Melanoma; Ácido poliáltico.

Abstract: Melanoma is one of the most severe types of skin cancer due to its metastatic potential, being common in Brazil and worldwide. The present study investigated the therapeutic action of copaiba oil associated with ozonotherapy in experimentally induced melanoma. Copaiba oil was used in its isolated form, polyaltic acid. Both treatments were chosen for their anti-inflammatory and healing properties. The experiment conducted with 32 Balb/c strain mice, both males and females, lasted 26 days. The animals were inoculated with B16-F10 tumor cells subcutaneously and divided into five groups treated daily: group 1, control received only tumor injection; group 2, received ozonotherapy; group 3, received polyaltic acid; group 4, received the combination of both treatments. Ozonotherapy was applied via subcutaneous injection, while polyaltic acid was administered by gavage. The results were evaluated by tumor measurement, histopathological analysis of organs and tumor, and leukocyte count in peritoneal lavage. The combination of polyaltic acid and ozonotherapy demonstrated antitumor efficacy, reducing tumor volume and decreasing leukocytes in the group treated only with ozonotherapy. However, no reduction in neutrophil recruitment was observed in the groups treated with polyaltic acid and no metastases were found. The study concludes that the combination of these treatments holds potential, but clinical investigations are needed to establish more suitable protocols, considering the type of cancer and the clinical characteristics of oncological patients.

Keywords: Copaiba oil; Ozone therapy; Melanoma; Polyaltic acid.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte e um importante obstáculo para o aumento da expectativa de vida, em todos os países do mundo (Sung *et al.*, 2021). Entre 2000 e 2023, os óbitos por melanoma no Brasil cresceram, com aumento acentuado a partir de 2015. O Sudeste (45,8%) e o Sul (33,5%) concentraram a maioria dos casos. Homens (57,2%) foram mais afetados que mulheres (42,7%), especialmente na faixa etária de 60 a 69 anos (21%). A maioria das vítimas era branca (80,9%), refletindo fatores demográficos e de risco. A mortalidade aumentou gradualmente ao longo do tempo, influenciada por maior exposição solar, avanços diagnósticos e, possivelmente, pela pandemia de COVID-19, que impactou o acesso aos cuidados de saúde, especialmente nos anos mais recentes da análise (Grillo *et al.*, 2025).

Para o sexo masculino, os países mais incidentes estão na Nova Zelândia, na Austrália, na América do Norte e nos países do Oeste Europeu. Para o sexo feminino, locais como Nova Zelândia, Austrália e países do Norte e Oeste da Europa apresentam maior número de casos de melanoma (Ferlay *et al.*, 2021; Sung *et al.*, 2021).

Esse tipo de câncer de pele pode ser desencadeado por diversos fatores, como a radiação ultravioleta natural e não natural e os bifenilos policlorados, os quais tendem a induzir lesões no DNA e ocasionar danos acumulativos. Além disso, considera-se que o crescimento desordenado das células pode estar associado a sexo, ocupação e idade, uma vez que indivíduos idosos são os mais acometidos. (Wild; Weiderpass; Stewart, 2020). Outro importante fator que deve ser citado é a predisposição hereditária, sendo estimado em 5 a 10% dos casos (Abbas; Aster; Kumar, 2018).

Diante do exposto, se faz necessário o estudo de novas terapias que possam minimizar os efeitos colaterais, que sejam de fácil obtenção e de baixo custo para os tratamentos de neoplasias. O óleo de copaíba, por exemplo é muito utilizado na medicina popular e, mais recentemente, com maior interesse pela comunidade científica, devido a suas propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antiparasitárias, cicatrizantes e larvicidas, principalmente contra as larvas de *Aedes aegypti* e *Anopheles darlingi*. Referindo sua ação antiparasitária contra formas amastigotas de *Leishmania amazonenses*, *Schistosoma mansoni* e *Trypanosoma cruzi*. É obtido através de pequenos cortes na casca do caule de árvores do gênero *Copaifera* spp, cujos seus exemplares são abundantes nas regiões Centro-Oeste e Norte do Brasil (Lima *et al.*, 2021).

O óleo resina de copaíba é composto principalmente por diterpenos (ácido caurenoico, ácido poliáltico e ácido copálico) e sesquiterpenos (cariofileno, α-copaeno, zingibereno, β-bisaboleno e bergamoteno) (Albuquerque *et al.*, 2017), sendo o ácido poliáltico usado nesse estudo, no qual foi avaliado seu potencial antitumoral. Além de suas propriedades medicinais, outros fatores que colaboraram para seu uso em novas terapias, são sua fácil obtenção, abundância das copaibeiras, baixo custo de produção do óleo e simples administração, podendo ser oral ou tópica.

Enquanto a ozonioterapia é um tratamento complementar, baseado na introdução da combinação entre 5% - 0,05% de ozônio e 95% - 99,95% de oxigênio. O ozônio detém propriedades analgésicas, antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e cicatrizantes. Estudos mostram que a ozonioterapia pode ser uma terapia coadjuvante em adição aos tratamentos convencionais de câncer. São relatadas aplicações intratumoral, intrarretal, intraperitoneal, além da autohemoterapia maior e menor como possíveis vias de administração da Mistura Oxigênio Ozônio (MOO) em tratamentos oncológicos (Waked, Nagib e Omar, 2013; Megele *et al.*, 2018).

Uma vez que o ozônio está inserido no organismo, efetua-se reação com componentes da membrana celular, estimulando a formação de ozonídeos, compostos derivados capazes de modular diversas atividades do organismo. A dosagem é determinada através da multiplicação entre o volume (mL) e a concentração do gás ($\mu\text{g}/\text{NmL}$). Para que a dose de ozônio garanta um tratamento seguro e tenha efeito terapêutico, deve estar abaixo de 50 $\mu\text{g}/\text{NmL}$, pois a aplicação de concentrações inapropriadas pode levar a graves efeitos colaterais, como necrose tecidual (Muniz, 2023; International Scientific Committee of Ozone Therapy, 2020). Estudos indicam que a ozonioterapia pode induzir um estado redox controlado, estimulando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) em níveis subcitotóxicos, o que resulta na ativação de vias de sinalização associadas à fagocitose, degranulação e liberação de mediadores inflamatórios. Esse efeito pode contribuir para uma resposta imune mais eficiente contra células tumorais ou microrganismos (Rocks *et al.*, 2019). Os neutrófilos têm emergido como elementos centrais na biologia tumoral, desempenhando funções que vão além de seu papel tradicional na imunidade inata. Evidências crescentes demonstram que essas células podem exercer tanto efeitos pró-tumorigênicos, favorecendo a progressão e disseminação do câncer por meio da modulação do microambiente tumoral e da atuação como células supressoras derivadas de mieloides (MDSCs), quanto efeitos antitumorigênicos, especialmente em contextos de imunoterapia mediada por anticorpos. Essa dualidade ressalta a complexidade e heterogeneidade de sua ação, que varia de acordo com o tipo e o estágio da neoplasia. Além disso, a presença de neutrófilos no sangue periférico e no tecido tumoral é reconhecida como um

importante marcador prognóstico e de resposta terapêutica, reforçando seu potencial como alvo em estratégias de imunomodulação (Treffers *et al.*, 2016). Assim, compreender os mecanismos que regulam a plasticidade funcional dos neutrófilos no câncer pode abrir novas perspectivas para otimizar abordagens terapêuticas e melhorar os desfechos clínicos dos pacientes oncológicos.

No presente estudo, foi realizado uma associação entre o ácido poliáltico (AcP), isolado do óleo de copaíba, com a ozonioterapia, com a finalidade de avaliar seu potencial terapêutico contra o melanoma induzido experimentalmente em camundongos.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Para avaliar a atividade antitumoral do composto, foram utilizados trinta e cinco camundongos adultos machos e fêmeas (22-27g), da linhagem Balb/c provenientes do Biotério do Centro Universitário Barão de Mauá de Ribeirão Preto (CBM). Os camundongos foram mantidos com livre acesso a água e alimento. Todos os procedimentos foram executados de acordo com as normas éticas estabelecidas pelo Código Brasileiro de Experimentação Animal (Número do Protocolo: 536/24).

Isolamento e preparo do ácido poliáltico

O composto ácido poliáltico (AcP), isolado do óleo de copaíba, proveniente do gênero *Copaifera*, foi identificado na Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, São Paulo e cedido pela Prof^a Dr^a Vanessa L. Campo.

Foram diluídos 10,6 µL de ácido em 1.989,4 µL de água destilada, sendo administração, via gavagem, 100 µL da diluição (Fig. 1B).

Cultura Celular

Foi realizado o cultivo de células da linhagem do melanoma B16-F10 em meio de cultura RPMI e após atingirem a fase de crescimento exponencial, foram contadas até atingirem a concentração de 10^6 células/mL em solução salina 0,9%. Esta etapa foi realizada em colaboração na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, São Paulo.

Desenho Experimental

Os camundongos foram tricotomizados em suas regiões dorsais com o auxílio de uma máquina de barbear Panasonic (em torno de 1.5 cm de diâmetro). Inicialmente, no primeiro dia de experimento, os animais receberam a inoculação das células B16-F10 em uma concentração de 10^6 células/0.1 mL em 0.9% PBS na região dorsal. Os animais foram acompanhados durante vinte e seis dias com o objetivo de avaliar o índice de mortalidade e tamanho do tumor. Após a inoculação do melanoma nos camundongos, grupos de animais foram tratados ou não diariamente com o AcP, por via oral, e ozônio, via subcutânea, ficando divididos da seguinte forma:

- Grupo 1 (G1): Recebeu somente a injeção do tumor (v.sc.) (grupo controle positivo);
- Grupo 2 (G2): Recebeu a injeção do tumor (v.sc.) e ozônio (sc.);
- Grupo 3 (G3): Recebeu a injeção do tumor (v.sc.) e tratamento via oral do AcP;
- Grupo 4 (G4): Recebeu a injeção do tumor (v.sc.), tratamento via oral do AcP e ozônio (sc.);

Os animais foram avaliados a cada dois dias em relação ao tamanho do tumor, quando o mesmo se apresentou visível e palpável, através do paquímetro digital (Fig. 1E).

Ozonioterapia

A ozonioterapia foi realizada através da administração via subcutânea de 1mL da mistura de ozônio e oxigênio com concentração de 20 μ g/mL próximo ao dorso do

animal (Fig. 1C), com auxílio da agulha calibre 0,3×13mm e empregando gerador de ozônio Ozonyx Medical San (Fig. 1D).

Coleta de lavado peritoneal

Após a eutanásia dos animais, 3 mL de PBS estéril foram injetados dentro da cavidade peritoneal, sendo massageada suavemente. O Lavado da Peritoneal (LP) foi coletado individualmente e conservado em gelo. Para contagem do número total de células presentes no LP, foram retiradas 20 μ L de cada amostra, que foram diluídas em 380 μ L de solução de Turk. A contagem total foi realizada em Câmara de Neubauer, e a contagem diferencial foi feita pela coloração por Panótico.

Coleta de tumor

Após a coleta do lavado peritoneal, o tumor (Fig. 1H/I), foi retirado para os procedimentos histopatológicos de rotina.

Análise Estatística

Os resultados obtidos nos diferentes experimentos foram analisados por teste ANOVA seguido do pós-teste de comparações Múltiplas de Newman Keuls. Para comparação entre duas amostras não pareadas, será utilizado o test t-Student. A significância estatística será considerada para valores de $p < 0.05$.

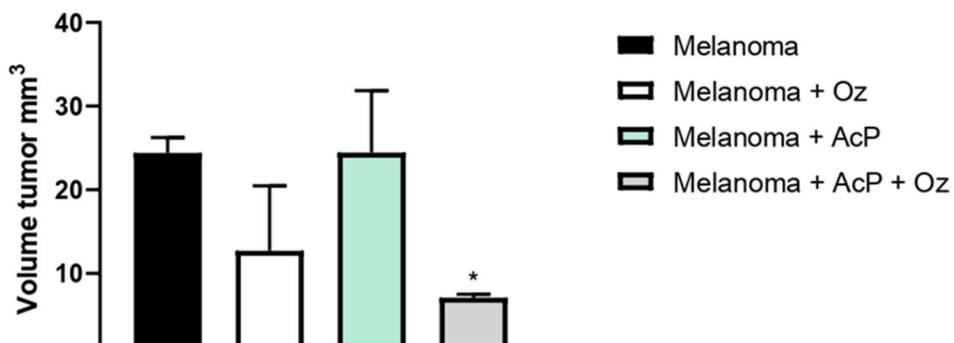
Figura 1- Procedimentos Metodológicos:



(A) Inoculação das células tumorais. (B) Gavagem com ácido poliáltico. (C) Aplicação do ozônio. (D) Equipamento do ozônio. (E) Medida do tumor (paquímetro). (F) Coleta do lavado peritoneal. (G) Eutanásia. (H / I) Coleta do tumor. Fonte: Autoria própria.

RESULTADOS

Os resultados da associação do ácido poliáltico, derivado do óleo de copaíba, com a ozonioterapia sob atividade antitumoral em modelo animal, demonstraram significância ($p<0,05$) para a diminuição no crescimento tumoral *in vivo*. A injeção subcutânea de 10^6 células B16-F10/0,1mL solução salina 0,9 % resultou em um crescimento tumoral que atingiu um pico aos vinte e seis dias. A administração de 100 μL de ácido poliáltico, diluído em água, e injeção de 1mL de gás ozônio com concentração de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ reduziu significativamente o volume tumoral a partir do decimo quarto dia após a inoculação. A medição do volume tumoral possibilita o monitoramento do desenvolvimento da doença para verificação da eficácia do tratamento realizado. A figura 1 demonstra que o volume do tumor dos animais que receberam apenas às células tumorais diminuiu com o tratamento da associação de ácido poliáltico + ozonioterapia após 26 dias de tratamento, conforme descrito em material e métodos ($p<0,05$).

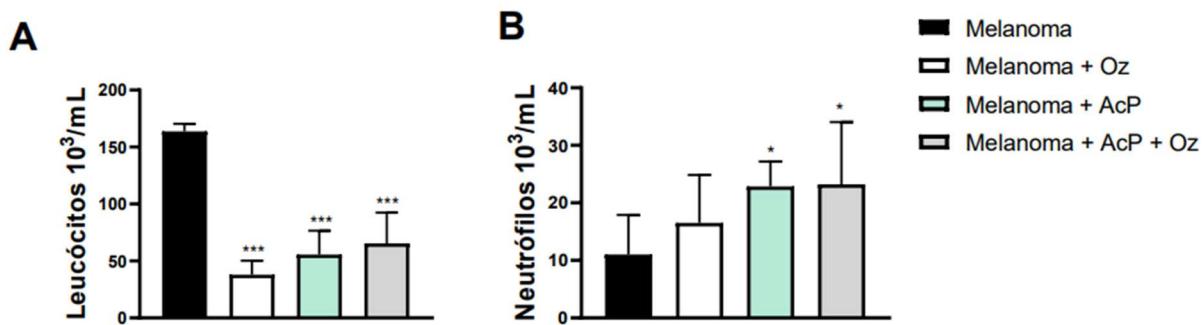


Fonte: Autoria própria.

Figura 1 – Volume do tumor cutâneo medido nos diferentes grupos experimentais. Observa-se a variação do crescimento tumoral entre os grupos tratados e o controle. O experimento foi conduzido uma única vez, com 6 animais por grupo. *Melanoma *versus* Melanoma + AcP + Oz. Essas diferenças foram consideradas significativas com $p < 0,05$, segundo ANOVA unidirecional com pós-teste de Bonferroni.

Avaliação dos leucócitos na cavidade peritoneal

A resposta à injeção do composto AcP + Oz em camundongos foi estudada, no intuito de avaliar o comportamento dos tratamentos frente ao melanoma. Os animais receberam ou não AcP e/ou Oz como forma de tratamento, conforme descrito em materiais e métodos. Após o protocolo experimental, como esperado, observamos maior recrutamento de leucócitos nos animais que receberam apenas o tumor, quando comparado com os animais que foram tratados (Figura 2A). No entanto, quando os animais receberam o tumor e foram tratados apenas com AcP ou AcP em combinação com ozônio demonstramos aumento no recrutamento de neutrófilos em comparação com os animais que apenas receberam a injeção do tumor, conforme demonstrado na figura 2B. Não observamos diferenças estatísticas entre os grupos em relação às células mononucleares (dados não mostrados).



Fonte: Autoria própria.

Figura 2 - AcP+Oz modula a inflamação induzida pelo tumor em modelo Murino. Camundongos Balb/c receberam a injeção do melanoma e foram tratados ou não com Oz e/ou AcP, conforme descrito em material e métodos. A contagem de leucócitos (A) e neutrófilos (B) foram avaliados após 26 dias de experimento. O experimento foi conduzido uma vez com seis camundongos. *Melanoma versus Melanoma+AcP or Melanoma+AcP+Oz; ***Melanoma versus Melanoma+Oz or Melanoma+AcP or Melanoma+AcP+Oz. Essas diferenças foram consideradas significativas com $p < 0,05$, segundo ANOVA unidirecional com pós-teste de Bonferroni.

Histopatologia

A maior parte dos camundongos apresentou crescimento tumoral, em alguns animais a massa tumoral estava relativamente aumentada, ao passo que outros tinham um pequeno tumor na região da inoculação. Não foram observadas metástases no pulmão, rim, fígado e coração. Contudo, não foi possível realizar a contagem das mitoses.

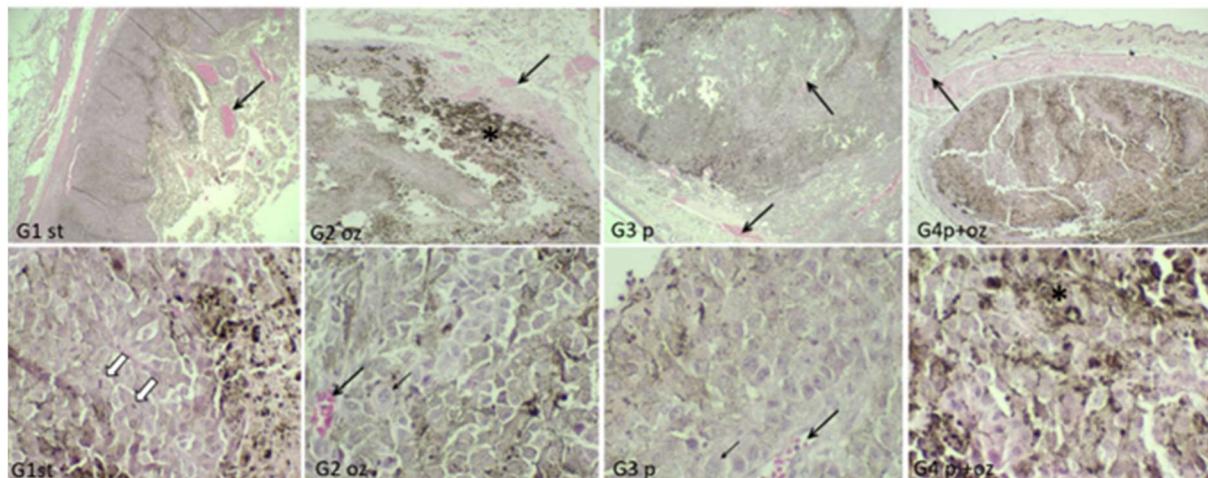
No grupo 1, sem tratamento para o melanoma, encontrou-se uma intensa vascularização (seta preta) e inúmeras mitoses (seta branca).

No grupo 2, tratado apenas com ozônio, observou-se intensa vascularização, células tumorais (seta preta fina) e algumas células com melanina (asterisco).

No grupo 3, tratamento apenas com ácido poliáltico, encontraram-se poucos vasos no tumor (seta preta) e células tumorais (seta preta fina).

No grupo 4, tratado com a associação do ácido poliáltico com o ozônio, observou-se vasos em menor quantidade (seta preta) e algumas células com melanina.

Figura 2: Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos do melanoma.



Em G1 st: melanoma sem tratamento; Em G2 oz: melanoma tratado com ozônio; Em G3 p: melanoma tratado com ácido poliáltico; Em G4 p+oz: melanoma tratado com ácido poliáltico e ozônio.

Aum. 4x e 400x coloração H.E. Fonte: Autoria própria.

DISCUSSÃO

A presente investigação teve por finalidade avaliar os efeitos antitumorais de uma possível terapia, mediante associação do óleo de copaíba e ozonioterapia, por análise histopatológica e contagem de células brancas no lavado peritoneal dos animais, comparando os grupos de animais com melanoma, uma das terapias sozinhas e outro grupo com a associação.

Estudos referentes aos efeitos antitumorais de possíveis terapias têm relevância, pois alguns mecanismos de sua ação ainda são desconhecidos, podendo provocar resultados inesperados.

Os resultados do presente estudo demonstram que a associação do ácido poliáltico, isolado do óleo de *Copaifera*, quando administrada por via oral e injeção de ozônio gasoso a camundongos da linhagem Balb/c, reduz o crescimento da linhagem

celular de melanoma B16-F10 injetada por via subcutânea, bem como o número de metástases pulmonares, hepáticas, renais e cardíacas.

No estudo de Barbosa *et al.* (2023), usando o teste da placa quente em camundongos adultos da linhagem Balb/c com administração via intraperitoneal de ácido poliáltico na dose de 100 mg/kg e 200 mg/kg, verificou-se a ação analgésica do composto e obteve redução do recrutamento de neutrófilos. Porém, o presente estudo não alcançou tal redução.

No estudo realizado por Lima *et al.* (2003) foi feita injeção subcutânea de 2×10^6 células B16-F10, em camundongos C57/Black 6 machos, 7 a 8 semanas de idade. Os animais foram divididos em dois grupos, um grupo PBS e outro tratado com Resina de Óleo de *Copaifera multijuga*, 2 g/Kg de peso corporal, em um volume final de 0,1 mL. O tratamento também foi por via oral dos animais com o óleo ou PBS sendo realizado nos dias 3, 5, 7, 10, 12 e 14 após a inoculação das células tumorais. No décimo sétimo dia, os camundongos foram eutanasiados, o tumor e os pulmões foram recolhidos para quantificar o volume do tumor e a metástase pulmonar. Observou-se redução significativa no volume tumoral com o tratamento, a inibição do crescimento do tumor sólido foi de cerca de 58% e a redução no peso do tumor foi de 76%. Além disso, houve uma redução significativa no número de nódulos pulmonares em comparação com o grupo controle. Tais resultado são semelhantes ao obtido neste trabalho, porém sem a associação com o ozônio e a análise do pulmão.

Van Der Linden (2021) realizou experimento com 25 camundongos albinos Swiss, inoculando carcinoma de Ehrlich e tratando-os com ozonioterapia intrarretal e cisplatina. Os animais foram divididos em quatro grupos: controle positivo; mistura Ozônio Oxigênio via insuflação retal; 2,5 mg/kg de cisplatina por via oral + mistura Ozônio Oxigênio via insuflação retal e controle negativo. Após a eutanásia, foram coletados sangue, para análise hematológica, e tumor, pulmões, baço, rins e fígado, para análise histopatológica. Seus resultados demonstraram a ação coadjuvante da ozonioterapia para redução do peso tumoral, porém não houve diferença significativa em relação aos leucócitos.

Luongo *et al.* (2017) em seu estudo, também descreveu a ozonioterapia como um coadjuvante viável em pacientes oncológicos que recebem radioquimioterapia,

concluindo que a ozonioterapia potencializa a radioquimioterapia, além de reduzir os efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, infecções oportunistas, úlceras bucais, queda de cabelo e fadiga, levando a um maior bem-estar e qualidade de vida para os pacientes.

Em contrapartida, no presente trabalho, os resultados da associação do ácido poliáltico, derivado do óleo de copaíba, com a ozonioterapia sob atividade antitumoral em modelo animal, demonstraram significância ($p<0,05$) para a diminuição do volume tumoral. Para o grupo de camundongos com melanoma que não receberam tratamento, houve aumento dos leucócitos, já para o grupo com melanoma tratado apenas com ozonioterapia, houve diminuição das células brancas ($p<0,0001$). Para o grupo tratado com a associação de ácido poliáltico e ozonioterapia foi observada neutrofilia ($p<0,05$).

No corte histopatológico do tumor foram observadas intensa vascularização e inúmeras mitoses em G1; intensa vascularização, células tumorais e algumas células com melanina em G2; poucos vasos no tumor e células tumorais em G3; menor quantidade de vasos e algumas células com melanina em G4, diferindo dos resultados obtidos por Van Der Linden (2021), o corte histopatológico do tumor observou-se infiltração do tumor no tecido adiposo periférico.

Os achados desta pesquisa utilizando óleo de copaíba associado a ozonioterapia, como aquelas utilizadas pelos autores descritos acima, condizem no que se refere a ação antitumoral do óleo de copaíba e ação coadjuvante da ozonioterapia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com os dados obtidos pelo experimento, no tempo e no número de aplicações, é possível afirmar que houve redução do volume do tumoral cutâneo e uma diminuição dos leucócitos em camundongos submetidos a associação do ácido poliáltico, isolado do óleo de copaíba, com ozonioterapia, o que sugere uma potencial eficácia no que se refere a atividade antitumoral do ácido poliáltico e ação coadjuvante da ozonioterapia.

O melanoma é um tipo de câncer de pele complexo e há incerteza quanto a estimulação ou inibição de seus mediadores imunológicos, quando há associação de ácido poliáltico e ozonioterapia. Diante disso, ressalta-se a importância da realização de investigações clínicas, controladas, espécie-específico, para que sejam estabelecidos protocolos adequados de associação do ácido poliáltico e ozonioterapia de acordo com o tipo de câncer de pele e o quadro clínico do paciente oncológico.

Conflitos de interesse: Os autores declaram que não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; ASTER, J. C.; KUMAR, V. Robbins. **Patologia Básica**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.

ALBUQUERQUE, K.C. *et al.* Brazilian Amazon traditional medicine and the treatment of difficult to heal leishmaniasis wounds with Copaifera. **Evidence-Based Complement.** Alternative Med., v.2017, p.1-9, 2017. DOI:10.1155/2017/8350320. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/8350320>. Acesso em: 16 out. 2024.

BARBOSA N. D. V. F. *et al.* Avaliação do ácido poliáltico derivado do óleo de copaíba sob atividade analgésica em modelo animal. **Revista Interdisciplinar de Saúde e Educação**, v. 4, n. 3, p. 259-263, 16 nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.59>. Disponível em: <https://periodicos.baraodemaua.br/index.php/cse/article/view/725>. Acesso em: 20 out. 2024.

FERLAY, J. *et al.* Cancer statistics for the year 2020: an overview. **International Journal of Cancer**, Nova Iorque, v. 149, n. 4, p. 778-789, 05 abr. 2021. DOI: 10.1002/ijc.33588. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.33588>. Acesso em: 26 abr. 2024.

GRILLO, A.C.A. *et al* Óbitos por Melanoma no Brasil entre 2000 a 2023. **Ciências da Saúde**, v. 29 . DOI: 10.69849/revistaft/ch10202504161956 Disponível em : <https://revistaft.com.br/obitos-por-melanoma-no-brasil-entre-2000-a-2023>.Acesso em: 21 set.2025.

INTERNATIONAL SCIENTIFIC COMMITTEE OF OZONE THERAPY. **Madrid declaration on ozone therapy**. 2020. Disponível em: <https://isco3.org/madrid-declaration-on-ozone-therapy-3rd-edition-isco3/>. Acesso em: 23 abr. 2024.

LIMA, C. A. S. et al. Atualizações sobre as Propriedades Medicinais do Óleo de Copaíba (*Copaifera* spp.): uma Revisão Bibliográfica. **UNICIÊNCIAS**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 100–106, 2021. DOI: 10.17921/1415-5141.2021v25n2p100-106. Disponível em: <https://uniciencias.pgsscogna.com.br/uniciencias/article/view/9567>. Acesso em: 25 abr. 2024.

LIMA, S. R. M. et al. In vivo and in vitro studies on the anticancer activity of *Copaifera multijuga hayne* and its fractions. **Phytotherapy Research**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 9, p. 1048-1053, 27 out. 2003. DOI: 10.1002/ptr.1295. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1295>. Acesso em: 30 abr. 2024.

LUONGO, M. et al. Possible therapeutic effects of ozone mixture on hypoxia in tumor development. Nápoles: **International Institute Of Anticancer Research**, v. 37, n. 2425435, 08 fev. 2017. DOI: 10.21873/Anticanres.11334. Disponível em: <https://ar.iiarjournals.org/content/37/2/425/tab-article-info>. Acesso em: 18 out. 2024.

MEGELE, R.; RIEMENSCHNEIDER, M.J.; DODOO-SCHITTKO, F.; FEYRER, M.; KLEINDIENST, A. Intra-tumoral treatment with oxygen-ozone in glioblastoma: A systematic literature search and results of a case series. **Oncology Letters**, v. 16, n. 5, p. 5813-5822, 2018.

MUNIZ, T. M. Q. **Aplicação subcutânea da ozonioterapia no processo de reparação tecidual em modelo experimental de feridas cutâneas em ratos**. 2023. 46 f. TCC (graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Brasil, São Paulo, 2023. Disponível em: <https://repositorioacademico.universidadebrasil.edu.br/handle/123456789/791>. Acesso em: 23 abr. 2024.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 71, n. 3, p. 209-249, Fev. 2021. DOI: 10.3322/caac.21660. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>. Acesso em: 26 abr. 2024.

VAN DER LINDEN, L. A. **Avaliação do efeito da ozonioterapia e cisplatina em modelo experimental de camundongos com carcinoma de Ehrlich**. 2021. 51 f. Dissertação (mestrado) - Curso de Ciência Veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2021. Disponível em: <http://www.tede2.ufrpe.br:8080/tede2/handle/tede2/8886>. Acesso em: 18 out. 2024.

WAKED IS, NAGIB SH, OMAR MT. A single blinded randomized controlled clinical trial on the efficacy of ozone therapy on breast cancer-related lymphedema *Cancer and Clinical Oncology*, v. 2, p. 93-106, 2013.