

## APLICAÇÕES E IMPLICAÇÕES DO OZÔNIO NA INDÚSTRIA, AMBIENTE E SAÚDE

Manoel J. A. Lima<sup>a</sup>, Erika P. Felix<sup>a</sup> e Arnaldo A. Cardoso<sup>b,\*</sup><sup>a</sup>Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 81280-340 Curitiba – PR, Brasil<sup>b</sup>Departamento de Química Analítica, Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, 14800-060 Araraquara – SP, Brasil

Recebido em 26/11/2020; aceito em 29/03/2021; publicado na web em 28/04/2021

OZONE APPLICATIONS AND IMPLICATIONS FOR INDUSTRY, ENVIRONMENT, AND HEALTH. Stratospheric ozone is an efficient filter for ultraviolet radiation, which damages organisms' lives exposed to sunlight. In the troposphere, ozone is essential to oxidate volatile organic compounds, but its effects are harmful to animals and plants, particularly humans. The high reactivity of ozone with some organic compounds makes it a promising agent for several applications, such as microbiological control and the medical field. However, their contact with surfaces containing unsaturated substances and other compounds can result in the formation of products that are harmful to human health or distort the organoleptic and structural properties of food. The results available in the literature are often divergent as to their safety and economic viability. Despite this, there are many cases of dermatological applications, and as sanitizing agents in several environments. Antiviral and bactericide properties were that guided the expansion of ozone application in the current coronavirus pandemic (COVID-19). However, more studies should be carried out to improve its effectiveness, considering possible damages resulting from these applications.

Keywords: public health; sanitizing agent; ozone therapy; photochemical pollution.

## INTRODUÇÃO

A troposfera (camada da atmosfera com cerca de 10 a 15 km acima do nível do mar) é constituída por uma variedade de gases e partículas, os quais podem ser emitidos diretamente (primários) ou formados como produto de reações químicas na atmosfera (secundários). Eles são denominados poluentes atmosféricos quando se apresentam em níveis de concentração que os tornem nocivos à saúde humana e danosos aos materiais, animais e vegetais.<sup>1</sup> Os poluentes primários e secundários podem ocasionar efeitos deletérios aos organismos vivos; esse é o caso do ozônio (O<sub>3</sub>), que embora seja potencialmente danoso sozinho, sua ação aumenta na presença de compostos orgânicos voláteis (COVs) e dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>), moléculas precursoras que favoreceram sua formação na troposfera.<sup>2-5</sup>

O ozônio, em altas concentrações, é um gás de coloração levemente azulada. No estado líquido, fase em que assume caráter explosivo, é azul, enquanto no estado sólido, apresenta a cor violeta-escuro. Seus pontos de fusão e ebulição são respectivamente -192 °C e -112 °C. Possivelmente, o odor pungente do ozônio ajudou na sua descoberta. Em experimentos envolvendo eletricidade e faíscas elétricas, conduzidos pelo químico Martinus van Marum em 1785, foi relatado um odor peculiar, que em 1839 Christian Friedrich Schönbein chamou de “ozônio”, palavra de origem grega que significa cheirar.<sup>6</sup> Seu odor bastante forte, possibilita sua detecção por olfato até mesmo em concentrações inferiores a 0,5 ppm em volume de ar.<sup>7</sup> O ozônio é um gás altamente oxidante (E<sup>0</sup> = 2,1 V) e possui a capacidade de clivar ligações duplas entre carbonos (>C=C<). Essas características o tornam excelente no tratamento de efluentes e como agente desinfetante para obtenção de água potável. O ozônio e o cloro estão entre os agentes mais usados em processos para obtenção de água potável no mundo. Os principais métodos utilizados para produção de ozônio são baseados em descarga elétrica, irradiação ultravioleta (UV) ou por efeito corona; este último tem sido o mais usado.<sup>8</sup> No ambiente, o ozônio está presente em maior quantidade

na estratosfera, onde é responsável pela absorção de grande parte dos raios ultravioleta do sol, que são danosos aos animais e vegetais. Preservar o ozônio na estratosfera é essencial para a vida na Terra. Entretanto, sua presença na troposfera em concentrações elevadas, pode ter efeitos nocivos aos organismos vivos e ocasionar problemas ao ambiente.<sup>9-11</sup> Estudos demonstraram que o O<sub>3</sub> é responsável por grande parte da poluição fotoquímica, ocasionando danos mesmo em concentrações abaixo dos atuais limites preconizados pelas agências ambientais.<sup>10,12</sup> Além disso, há evidências de que os efeitos da exposição ao O<sub>3</sub> podem ser intensificados na presença de outros componentes atmosféricos. Existem também relatos baseados na comparação entre os prejuízos causados pelo O<sub>3</sub> ou por atmosferas contendo misturas de aerossóis e NO<sub>2</sub>, sugerindo um efeito sinérgico na presença de outros poluentes, mesmo em níveis conhecidamente não prejudiciais para a substância isolada.<sup>13,14</sup>

Para pessoas sem morbidades, a variabilidade na concentração de ozônio pode ser imperceptível; no entanto, para grupos susceptíveis, como asmáticos, idosos, cardíacos,<sup>15</sup> entre outros, pode acarretar em graves efeitos colaterais.<sup>16</sup> Estudos detalhados feitos por cerca de 14 anos, em 95 comunidades urbanas dos Estados Unidos da América (EUA), mostraram os dados de mortalidade relacionados com a concentração de ozônio troposférico.<sup>17</sup> Os autores afirmaram que um aumento de 10 ppb em uma exposição a curto prazo ao ozônio, pode contribuir com 0,52% na mortalidade. Outros autores avaliaram dados de cidades europeias e verificaram que uma exposição a 25,5 ppb estava relacionada com um aumento na mortalidade de até 2,9%.<sup>18</sup>

A importância da qualidade do ar tem resultado em preocupação junto aos órgãos legisladores pelo mundo. Na União Europeia (UE), o valor alvo para a concentração máxima média móvel de ozônio em 8 horas é de 120 µg m<sup>-3</sup>, enquanto a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelece 100 µg m<sup>-3</sup>.<sup>19,20</sup> A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA, *United States Environmental Protection Agency*) estabelece um valor máximo de 0,070 ppm (ca. 137 µg m<sup>-3</sup>).<sup>21</sup> No Brasil, o Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) estabelece 140 µg m<sup>-3</sup> como máxima concentração

\*e-mail: arnaldo.cardoso@unesp.br

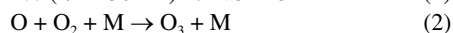
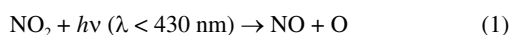
média móvel de ozônio durante 8 horas, com perspectiva de reduzir esse valor para  $100 \mu\text{g m}^{-3}$ .<sup>22</sup>

Apesar da alta letalidade do ozônio, quando inalado mesmo em baixas concentrações, seu uso tem sido sugerido para solucionar diversos problemas do mundo moderno. Isso decorre, possivelmente, das suas qualidades como agente germicida, bactericida e de limpeza química, além do baixo custo, portabilidade e facilidade de operação dos ozonizadores. Equipamentos residenciais para purificação de água e desodorizantes de ambientes são comumente encontrados no comércio. Porém, sua aplicação que mais tem crescido é em tratamentos médicos e odontológicos. Em 2016, a “Food and Drug Administration” proibiu o uso medicinal de ozônio, afirmando tratar-se de um gás tóxico, sem aplicação médica conhecida, mesmo como terapia auxiliar, e também desaconselha seu uso como germicida.<sup>23</sup> No Brasil, o Ministério da Saúde inclui a ozonioterapia dentre as práticas integrativas e complementares que são custeadas pelo Sistema Único de Saúde. A Portaria N° 702, 21 de março de 2018 do Ministério da Saúde, descreve essa prática como “de baixo custo, **segurança comprovada** e reconhecida, que utiliza a aplicação de uma mistura dos gases oxigênio e ozônio, por diversas vias de administração (...). A molécula de ozônio é **molécula biológica**, presente na natureza e produzida pelo organismo sendo que o ozônio medicinal, nos seus diversos mecanismos de ação, representa um estímulo que contribui para a melhora de diversas doenças, uma vez que pode ajudar a **recuperar de forma natural** a capacidade funcional do organismo humano e animal”. Observação: os destaques foram dados pelos autores deste artigo.

Durante o ano de 2020, impulsionado pela necessidade de respostas rápidas e eficientes para desinfetar ambientes de possíveis contaminações com o novo coronavírus (COVID-19), têm-se buscado alternativas diversas para os procedimentos de descontaminação de materiais e ambientes. A produção de câmaras ou túneis para pulverização de ozônio em humanos e/ou equipamentos de proteção, a higienização de automóveis e de ambientes fechados, ou até mesmo um traje para descontaminação têm sido desenvolvidos. No entanto, pouca atenção tem sido dada a toxicidade do ozônio, formação de subprodutos, nível de concentração segura e precauções necessárias. A literatura é bastante extensa e controversa em relação a estes pontos. Nesse sentido, a presente revisão visa ampliar a discussão sobre a real necessidade do emprego indiscriminado do ozônio, especialmente a que coloca a população em contato direto com essa substância ou seus subprodutos. Outro aspecto a ser considerado é o risco/ganho efetivo, ao empregar este poderoso oxidante em diversos processos.

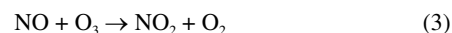
## OZÔNIO NA TROPOSFERA

Diversos oxidantes podem ser encontrados no ar ambiente, sendo os principais:  $\text{O}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{HO}^\bullet$ ,  $\text{HO}_2^\bullet$ ,  $\text{NO}_3^\bullet$  e nitrato de peroxiacetil (PAN). O  $\text{O}_3$  está envolvido diretamente ou indiretamente em diversas cadeias de oxidação primárias que ocorrem na atmosfera para formação desses oxidantes.<sup>9</sup> A geração do ozônio na troposfera ocorre através da interação de  $\text{NO}_2$  com a radiação eletromagnética (entre 295 e 430 nm), formando óxido nítrico ( $\text{NO}^\bullet$ ) e oxigênio atômico ( $\text{O}^\bullet$ ), que ao reagir com oxigênio molecular ( $\text{O}_2$ ) produz  $\text{O}_3$ , conforme equações (1) e (2), em que M é uma molécula que absorve o excesso de energia (geralmente  $\text{N}_2$  ou  $\text{O}_2$ ).<sup>24,25</sup>



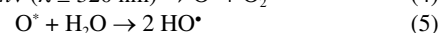
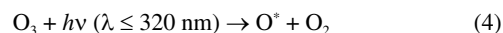
Em atmosferas limpas, o  $\text{NO}_2$  é formado por meio da reação de oxidação do NO pelo  $\text{O}_3$ , de modo que sua fotodecomposição (equação 1), a formação do  $\text{O}_3$  (equação 2) e seu posterior consumo,

através da reação com NO (equação 3), resultam em um estado estacionário.<sup>26,27</sup>

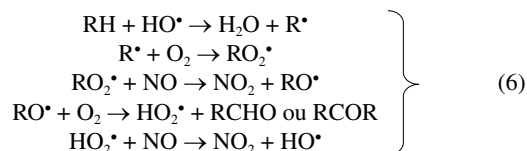


O aumento na concentração de  $\text{O}_3$  na troposfera deve-se à presença de quantidades significativas de  $\text{NO}_x$  e COVs, os quais são emitidos a partir de fontes antrópicas diversas e também são liberados de forma natural pela vegetação. Esses compostos competem com o ozônio na oxidação do NO para formação do  $\text{NO}_2$ .<sup>28</sup> Como resultado, o equilíbrio fotoestacionário é quebrado e a concentração do ozônio aumenta, principalmente quando a relação entre COVs/ $\text{NO}_x$  tende a excessos de COVs.<sup>29</sup>

O  $\text{O}_3$  formado promove diversas cadeias de reações atmosféricas. A principal reação é iniciada pela fotólise do ozônio em presença de vapor d'água, gerando radicais hidroxil (equação 5).<sup>24,28</sup>



A contribuição dos radicais  $\text{HO}^\bullet$  na oxidação dos COVs, que resulta na conversão do NO a  $\text{NO}_2$  e, conseqüentemente, no incremento na concentração de  $\text{O}_3$ , pode ser descrita em um modelo simplificado na sequência de reações radiculares (equação 6).



Os COVs (RH) entram na cadeia de oxidação pela reação com os radicais  $\text{HO}^\bullet$ , iniciadores das reações que, posteriormente, resultam na formação do  $\text{O}_3$ . Os radicais orgânicos formados ( $\text{R}^\bullet$ ) geram radicais peróxi ( $\text{RO}_2^\bullet$  e  $\text{HO}_2^\bullet$ ), os quais são responsáveis pela oxidação do NO a  $\text{NO}_2$ . Concentrações altas de COVs resultam na maior produção de  $\text{O}_3$  na troposfera, pois os radicais peróxi formados atuam como oxidantes de NO, aumentando, desta forma, a concentração da molécula precursora de  $\text{O}_3$  na troposfera ( $\text{NO}_2$ ) e minimizando a principal via de eliminação do ozônio formado (equação 3), que envolve a conversão do NO a  $\text{NO}_2$ .<sup>9</sup> O aumento do ozônio na troposfera é consequência dessas reações e produto da emissão indiscriminada de COVs e NO por atividades antrópicas. Estudos sobre o ozônio troposférico relatam que aos fins de semana, devido ao menor fluxo de veículos movidos a diesel (reconhecido emissor de  $\text{NO}_x$ ), ocorre um aumento nas concentrações de  $\text{O}_3$ , o que mostra o papel importante do NO no consumo de ozônio e formação do  $\text{NO}_2$ .<sup>29-31</sup> Intrusões estratosféricas de ozônio na troposfera também são bem documentadas na literatura, podendo atingir o solo, elevando substancialmente a sua concentração no ambiente.<sup>32,33</sup> O resultado é que os padrões de qualidade do ar podem ser ultrapassados em um curto intervalo de tempo. Esses fenômenos não são difíceis de acontecer e são mais frequentes em locais de altitude elevada.<sup>33</sup>

## O PODER OXIDANTE DO OZÔNIO EM MEIO AQUOSO

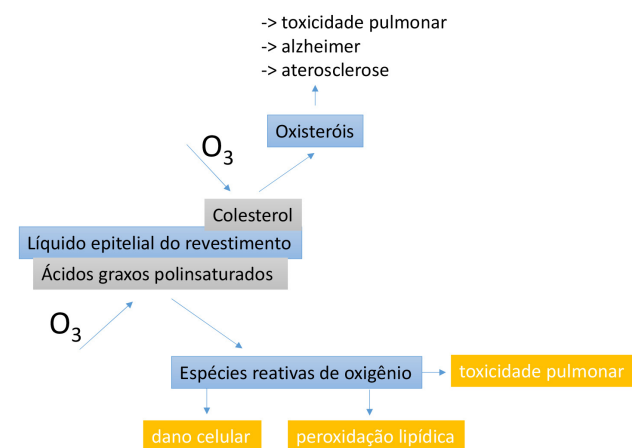
O ozônio é moderadamente solúvel em água ( $12 \text{ mg dm}^{-3}$ ;  $25^\circ\text{C}$ ), além de formar uma solução pouco estável na sua forma dissolvida. Parte dele é perdido por evaporação e outra parte por reações em cadeia com moléculas de água. Inicialmente, o ozônio reage com os íons  $\text{OH}^-$  da água para formar os radicais  $\text{HO}_2^\bullet$  e  $\text{O}_2^\bullet$  (equação 7), que subsequentemente participam de uma série de reações radiculares em cadeia. O radical hidroxila ( $\text{HO}^\bullet$ ) e as moléculas de ozônio dissolvidas



são: lesões celulares (principalmente na região alveolar), morte das células pulmonares e aumento das taxas de replicação (hiperplasia), decréscimo na atividade pulmonar, inflamação das vias respiratórias e aparecimento de sintomas como tosse, dor no peito, dificuldade em realizar movimentos inspiratórios profundos e, por vezes, acompanhado de cefaleia e náuseas.<sup>55</sup> Dentre os efeitos crônicos, os mais estudados são a incidência de asma e o câncer de pulmão.<sup>56</sup>

Relatos da literatura mostram que a exposição prolongada ao O<sub>3</sub>, via inalação, danifica o sistema respiratório e órgãos extrapulmonares.<sup>57</sup> Lesões epiteliais induzidas por O<sub>3</sub> são também amplamente discutidas e os principais resultados apontam para danos e alterações morfológicas nas células epiteliais pulmonares.<sup>58</sup> Além disso, a permeabilidade alveolar (danificação da superfície epitelial) foi confirmada pelo aparecimento de células de Clara na corrente sanguínea, visto que essas células estão originalmente presentes na superfície do pulmão.<sup>10,59</sup> Esses dados são preocupantes, uma vez que indicam a permeação do ozônio através do epitélio, mostrando que a atividade antioxidante pode não ser suficientemente efetiva em sua neutralização. Resultados recentes indicam que até mesmo concentrações 40 vezes menores que as consideradas seguras pelas agências ambientais, em um intervalo de tempo de 2h (*i.e.*, 0,05 e 0,005 ppm), influenciam negativamente o sistema respiratório, desencadeando uma série de anomalias e resposta inflamatória em camundongos.<sup>12</sup>

O efeito do ozônio em contato com a pele também já foi avaliado por diversos autores e os estudos confirmaram a perda dos antioxidantes presentes na pele, através de um intenso estresse oxidativo.<sup>60</sup> Esses efeitos podem ser intensificados em pessoas que vivem em países tropicais com alta incidência de raios solares, onde a radiação UV e a presença de O<sub>3</sub> são significativas. O contato do O<sub>3</sub> com os fluidos epiteliais promove a ozonólise (via mecanismo de Criegee),<sup>51,53</sup> ao reagir com os ácidos graxos insaturados e colesterol, podendo gerar espécies reativas de oxigênio.<sup>51,52</sup> Essas espécies promovem a formação de aldeídos e radicais livres por meio da peroxidação lipídica (hidroxi-5-oxo-5,6-secoolestan-6-al (colesterol secoaldeído), produto majoritário), que está relacionada aos diagnósticos da doença de Alzheimer, aterosclerose e também a toxicidade pulmonar (Figura 1).<sup>61,62</sup> Prior W. A.<sup>51</sup> relata que provavelmente os danos causados pelo O<sub>3</sub> correspondam a no máximo 50 % dos efeitos totais (toxicidade direta), e que as espécies geradas durante a oxidação (*i.e.*, aldeídos, peróxido de hidrogênio e outras) são responsáveis pela outra parte.



**Figura 1.** Esquema da interação do ozônio com fluidos epiteliais e principais efeitos. Informações baseadas nas referências.<sup>51,52,61-63</sup>

Deve ser destacado que grupos de pessoas sensíveis (por exemplo, idosos e indivíduos com problemas cardiovasculares, asmáticos ou com doenças que comprometam o sistema respiratório) são afetados

diretamente pela variabilidade da qualidade do ar e estão mais susceptíveis aos efeitos devastadores da presença do O<sub>3</sub>, seja por exposição pontual ou crônica.<sup>57</sup> Esses fatores aumentam os níveis de internação, além de estarem relacionados aos óbitos, devido ao agravamento de quadros clínicos mais críticos. Nesse sentido, estudos relacionam a presença de O<sub>3</sub> no ambiente com o indevido crescimento dos pulmões e o decréscimo da função pulmonar. Efeitos adversos são relatados até para prematuros, que possuem maior risco de problemas respiratórios e parecem ser substancialmente mais vulneráveis aos efeitos da poluição.<sup>16</sup>

## Ambiente

O ozônio está entre os poluentes atmosféricos com maior potencial fitotóxico, ao lado do SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, fluoretos e PAN.<sup>64</sup> Diversos fatores podem aumentar ou diminuir a ação do ozônio, como espécie, idade e balanço nutricional do vegetal.<sup>65</sup> A região mais afetada são os estômatos presentes nas folhas, pois são responsáveis pelas trocas gasosas no vegetal e possivelmente atuam como sumidouro para o ozônio troposférico.<sup>66</sup> Por esse motivo, os efeitos desse poluente concentram-se nas folhas, ocorrendo perda de cor em vários níveis e, até mesmo, necrose dos tecidos.<sup>67-69</sup> Folhas de coníferas expostas a 30 ppb de ozônio, durante 4 horas, apresentaram manchas esbranquiçadas (descoramento), pigmentação e necrose da sua porção mais pontiaguda. Em espécies comerciais, como alface, tabaco e orquídeas, a ação do ozônio implica diretamente em prejuízos econômicos. Em culturas de uva, batata e milho, pode resultar em lesões aparentes nas folhas, mas não no produto final.<sup>65</sup>

O ozônio provoca danos a diversos materiais, especialmente aqueles constituídos por compostos contendo ligações insaturadas, como borrachas e corantes. O ozônio promove o ataque oxidativo às ligações duplas (>C=C<), resultando em uma borracha quebradiça ou descolorando tintas.<sup>55</sup> O problema é particularmente crítico para obras de arte, que causam grandes prejuízos econômicos.<sup>70-72</sup>

## USOS DO OZÔNIO

O ozônio, devido ao seu comprovado efeito oxidante, é capaz de eliminar fungos, bactérias e outros microrganismos que afetam o homem. Possui uma ampla aplicação como desinfetante, conservante, agente de branqueamento, em indústrias têxteis, alimentícias etc.<sup>73,74</sup> Os primeiros usos do ozônio em processos de desinfecção eram quase que exclusivamente destinados ao tratamento de águas e esgotos.<sup>53</sup> A sua desvantagem como agente desinfetante para produção de água potável está relacionada com a sua alta reatividade e, consequentemente, com seu curto tempo de vida pós-tratamento. Apesar disso, alguns países optaram por utilizar ozônio em estações de tratamento. As vantagens da cloração, usada em países como o Brasil, são o menor custo e o poder residual do cloro pós-tratamento, que pode chegar até a torneira do usuário. Possivelmente, a aplicação de ozônio em ambientes controlados e seguros de empresas de tratamento de águas ajudou na propaganda de ozonizadores para uso doméstico. Esses equipamentos não possuem qualquer especificação sobre a quantidade mínima de água que deve ser “ozonizada”, fato que pode resultar em grande perda de ozônio para o ambiente. Logo outras aplicações foram incorporadas para ampliar o uso dos ozonizadores, como descrito em informações do produto “perfeito para remover odores e mau cheiro de geladeira, cozinha, quartos, guarda roupas, banheiros para eliminar mofo etc.”

## Ozonioterapia

No início do século XX surgiu a ozonioterapia, que consiste em explorar possíveis efeitos farmacológicos e clínicos benéficos

associados ao ozônio. As aplicações iniciais eram voltadas para tratamentos de feridas e infecções cutâneas provocadas por bactérias anaeróbicas, sendo uma alternativa aos métodos tradicionais que não apresentavam os efeitos desejáveis. No início da Primeira Guerra Mundial, um hospital militar em Londres testou o ozônio como desinfetante para feridas. O gás foi aplicado diretamente nas feridas por até 15 minutos. O efeito positivo, que resultou na eliminação de bactérias, ficou comprometido pelos danos negativos ao tecido humano.<sup>75</sup> Apesar das evidências contrárias aos usos do ozônio relatadas na literatura,<sup>51,52,61,62</sup> o “pai” da terapia com ozônio, Velio Bocci, comenta que a ozonioterapia não é aplicada em larga escala e acompanhada de estudos científicos devido ao baixo interesse econômico da indústria, o que torna o emprego de ozônio não rentável para esse setor.<sup>76-78</sup> A hipótese dos adeptos a esta prática é de que o estresse oxidativo induzido tenha uma vida útil curta, o que não resultaria em danos. Isto é bastante controverso, já que não é só o tempo o principal fator de uma transformação, mas a reatividade intrínseca do material; porém, cabe ressaltar a necessidade da realização de estudos para confirmação dessas suposições. No que diz respeito aos efeitos do ozônio em aplicações sobre a pele, vários estudos foram publicados ao longo dos anos. Bocci e colaboradores<sup>79</sup> descreveram que a exposição do corpo humano ao ozônio, exceto o pescoço e a cabeça, durante 20 min em uma câmara com cerca de  $0,90 \mu\text{g mL}^{-1}$  do gás, não apresentou efeitos agudos ou crônicos. Nesse experimento, foi notado um aumento da pressão sistólica, aumento sistemático de produtos de peroxidação lipídica (normalizados após 24h) e dificuldade em tolerar maiores tempos de exposição, de acordo com metade dos indivíduos que receberam o tratamento.<sup>79</sup> Por outro lado, existem relatos de ações benéficas para pacientes com isquemia crônica dos membros, quando eles são submetidos ao contato com ozônio em baixas concentrações e curto intervalo de tempo.<sup>60,77</sup>

Os pesquisadores exploraram uma série de estratégias para aplicação do ozônio sobre áreas com difícil cicatrização ou até mesmo infestadas por patógenos. Água ultrapura e óleos recém ozonizados são os mais usados para atuarem como veículos do gás.<sup>80</sup> No caso dos óleos, os autores relatam que a reação do ozônio com substratos insaturados leva à formação de derivados ozonizados terapeuticamente ativos. A administração destes líquidos é, geralmente, realizada pela exposição cutânea. O uso de óleo e/ou água ozonizada são relatados para tratamento de feridas em pé diabético,<sup>81,82</sup> antifúngico, antimicrobiano,<sup>83</sup> cicatrizante<sup>84</sup> e outros.<sup>80</sup> São poucos os casos reportados na literatura de efeitos colaterais decorrentes do uso de óleos ozonizados; entretanto, há relato de dermatite perioral, provavelmente induzida pelo uso desse tipo de óleo.<sup>85</sup>

Aplicações da ozonioterapia na área odontológica, para auxiliar na desinfecção e na cicatrização de feridas, além de outras finalidades, têm sido reportadas com sucesso.<sup>86,87</sup> O efeito dos óleos ozonizados como bactericidas foram comprovados em experimentos *in vitro*; no entanto, quando testados, esses óleos não apresentaram sequer traços de ozônio. Por outro lado, testes mostraram grandes quantidades de formaldeído, reconhecido bactericida, porém de uso proibido por ser carcinogênico.<sup>88</sup> O formaldeído é formado pela reação das cadeias insaturadas do óleo com o ozônio durante o processo de produção.<sup>89</sup> Há relatos também do tratamento de patologias da mucosa vaginal,<sup>90</sup> possivelmente resultado da atuação do formaldeído. Outra aplicação bastante difundida da ozonioterapia é a auto-hemoterapia. Esse procedimento consiste em retirar uma quantidade de sangue, misturar com o ozônio e, em seguida, reinjetar o sangue ozonizado no paciente.<sup>78</sup> Os autores relatam que, no passado, acidentes ocorreram pela administração errônea de ozônio gasoso diretamente na corrente sanguínea, provocando embolia pulmonar. No entanto, eles caracterizam o processo de auto-hemoterapia como seguro e sem efeitos colaterais, pois segundo os adeptos desse tratamento,

ocorre exposição a uma dose precisamente controlada e segura.<sup>76</sup> Os autores desses trabalhos apontam diversos benefícios do emprego dessa técnica para tratamento de doenças inflamatórias crônicas, patologias cardiovasculares e outras enfermidades.<sup>76-78,91</sup>

## Indústria alimentícia

A indústria alimentícia tem procurado no ozônio qualidades como agente desinfetante e conservante, explorando sua característica oxidante forte e rápida degradação, sem deixar resíduos.<sup>92</sup> A dissolução do ozônio em água, gelo, ou até mesmo em câmaras gasosas tem sido relatada como agente bactericida, melhorando qualidades sensoriais e/ou conservante (aumento da vida útil) em espécies marinhas frescas,<sup>93,94</sup> frutas e vegetais,<sup>95</sup> produtos lácteos,<sup>73,96</sup> entre outros.<sup>97</sup> Relatos da literatura sugerem que concentrações adequadas de ozônio poderiam ser usadas não só para remover odores característicos de frutos do mar, mas também para mascarar alimentos impróprios para consumo. Diferentes concentrações de ozônio foram relatadas para o processamento de espécies marinhas, com faixa de  $0,05$  a  $12,0 \text{ mg L}^{-1}$ , em diferentes tempos de contato e temperaturas.<sup>97</sup> Apesar dos resultados promissores, a alta reatividade do ozônio precisa ser considerada na conservação dos produtos do mar. Ele reage com fosfolípidios, ácidos graxos poliinsaturados e proteínas, formando compostos variados como aldeídos, álcoois, corpos cetônicos, peróxidos e outros.<sup>98-100</sup> Além disso, são bem conhecidos os riscos da oxidação de brometo (Br), espécie comum em organismos marinhos, a bromato ( $\text{BrO}_3^-$ ). Esse íon com o Br (nox +5) possui restrições quanto a sua ingestão, devido ao potencial carcinogênico dessa espécie.<sup>92,101</sup> É evidente que produtos alimentícios tratados com ozônio requerem um acompanhamento de análises químicas até o consumo. No entanto, os vendedores e fabricantes de ozonizadores, além de *blogs* correlacionados, não mencionam esse fato por falta de conhecimento ou por falta de legislação sobre isso.

O ozônio gasoso tem sido usado também para combater a presença de micotoxinas em silos que armazenam grãos como milho, amendoim, cevada e outros.<sup>102-104</sup> Nesse tipo de aplicação, concentrações letais em humanos são relatadas (*i.e.*, 50 ppm).<sup>103,105</sup> Essa estratégia pode ser aparentemente eficiente eliminando os fungos dos grãos, além de ser descrita como segura para o operador que fica distante do local. De forma similar a outros alimentos, os efeitos como oxidação de proteínas, despolimerização de amilopectinas, aumento na concentração de grupos carboxílicos<sup>98,106,107</sup> e alterações nas características reológicas e térmicas são aspectos importantes que devem ser considerados em trabalhos que fomentam o uso de ozônio.<sup>99</sup>

A aplicação de ozônio em produtos lácteos também tem sido relatada<sup>96,108</sup> e, apesar dos resultados promissores, algumas amostras de queijo desenvolveram um sabor desagradável quando expostas ao ozônio, o que inviabilizou sua comercialização.<sup>100</sup> Na maioria das aplicações industriais, principalmente as que utilizam o ozônio na fase gasosa, um controle rigoroso dos processos deve ser estabelecido. O uso de sistemas que detectam a presença do ozônio em concentrações maiores que  $0,1 \text{ mg L}^{-1}$  é aconselhável.<sup>73</sup> Trabalhos de revisão recentes trazem várias aplicações, além das citadas aqui.<sup>74,109</sup>

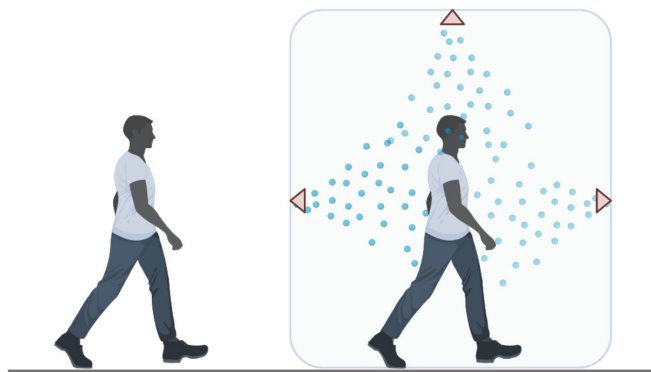
A complexa química envolvida nas reações do ozônio em contato com compostos orgânicos naturais resulta em uma variedade de produtos, tornando difícil a compreensão dos efeitos. O contato direto do gás com superfícies contendo gorduras, polímeros, espécies orgânicas ou inorgânicas, pode gerar subprodutos bastante instáveis e/ou tóxicos, ou até mesmo danos nas propriedades do alimento. Em geral, observa-se que os trabalhos que relatam a ozonização como estratégia para higienizar ou conservar os alimentos não tem cuidado de relatar a importância do monitoramento das espécies provenientes desse tratamento. Constata-se apenas uma preocupação

em aferir a manutenção das características reológicas e térmicas, além dos aspectos organolépticos, que são fundamentais na valorização do produto. Já quando o uso do ozônio é para aplicação em seres humanos, essas reações sequer são mencionadas como uma possibilidade.

### Ozônio e pandemia do coronavírus

A pandemia do coronavírus (COVID-19) se apresentou como uma enfermidade global, pouco conhecida e sem um tratamento eficaz para eliminação do vírus. Como ocorre nestes casos, “especialistas” sugerem curas sem comprovação científica. Como esperado, o ozônio entra neste rol de substâncias para cura ou higienização. Aparentemente, aplicações de ozônio em pacientes infectados não ultrapassaram a fase de sugestão. Mas o uso de ozônio em câmaras em formato de túneis para higienização de humanos foi amplamente difundido e usado pelo país. O fato obrigou a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), em 7 de maio de 2020, a publicar uma nota técnica N° 38/2020/SEI/COSAN/GHCOS/DIRE3/ANVISA, para tratar da grande disseminação de publicidade em relação à utilização de estruturas (câmaras, cabines ou túneis) para desinfecção de pessoas, em diversas regiões do país.<sup>110</sup> As conclusões do documento são: i) até o momento, não foram encontradas evidências científicas de que o uso dessas estruturas para desinfecção sejam eficazes no combate ao SARS-CoV-2, ii) a Anvisa somente recomenda a utilização de saneantes sobre superfícies inanimadas, de modo que a borrifação sobre seres humanos dá uso diverso àquele que foi originalmente aprovado; e iii) a borrifação de saneantes sobre seres humanos tem potencial para causar lesões dérmicas, respiratórias, oculares e alérgicas, podendo o responsável da ação responder penal, civil e administrativamente.

Mesmo contrariando os princípios da norma técnica, fabricantes com experiência na produção de câmaras juntaram-se a fornecedores de geradores de ozônio e montaram os primeiros protótipos, buscando atender possíveis demandas por soluções imediatistas. Os equipamentos produzidos, normalmente, funcionam pela aspiração de água contida em um tanque que recebeu uma carga de ozônio. A água é convertida em uma névoa no interior de uma câmara ou cabine por onde a população deve atravessar (Figura 2). As cabines apresentam laudos comprovando a eficácia do ozônio como desinfetante de vírus e bactérias, mas sem qualquer menção sobre possíveis efeitos a saúde de pessoas debilitadas. A recomendação técnica do fabricante sugere tempo de exposição máximo entre 10 e 30 segundos e a concentração, na saída do gerador, com cerca de 35 ppm de ozônio. Porém, não existem estudos que indiquem qual



**Figura 2.** Representação do sistema em formato de túnel para desinfecção de humanos usando névoa contendo desinfetantes como o ozônio. (Created with BioRender.com)

a concentração média do ozônio na fase gasosa no interior dessas câmaras ou qual a concentração do ozônio dissolvido nas gotículas da névoa formada.

A desinfecção de seres humanos por câmaras apresenta diversas falhas de segurança, pois não são consideradas as diferenças nas faixas etárias da população, assim como pessoas com saúde debilitada. De acordo com alguns trabalhos publicados na literatura, uma mistura de  $O_3$  e  $O_2$  apresenta potencial para ser usada para minimizar as complicações causadas pela COVID-19.<sup>111-114</sup> Os estudos apontam uma diminuição no estresse oxidativo, que é prejudicial aos tecidos pulmonares, levando a um reestabelecimento das atividades antioxidantes. Entretanto, cabe alertar que embora pareça promissor, mais estudos são necessários, antes da aprovação e implementação ampla de tais procedimentos. O monitoramento das espécies formadas, durante e após a exposição ao ozônio, também deverá ser realizado, assim como os efeitos, considerando curto, médio e longo prazos. Somente assim, será possível comprovar que os benefícios em utilizar o  $O_3$  são maiores que os danos que ele é capaz de ocasionar, conforme reportado na literatura.

### CONCLUSÕES

O ozônio é um gás com um grande potencial de uso para melhorar a segurança biológica, porque é capaz de aniquilar um amplo espectro de patógenos que podem colocar em risco os seres humanos. Ele reage com uma variedade de compostos orgânicos naturais e pode ser um aliado do homem na destruição de compostos indesejáveis que afligem a sociedade moderna na forma de poluentes. Essas propriedades sugerem que o ozônio possui um grande potencial para aplicações diversas. Porém, também são o maior indicativo que a manipulação do ozônio requer cuidados especiais para evitar o contato do gás com seres humanos, animais e plantas. A manipulação do ozônio deve ser feita por pessoas bem treinadas e mantidas todas as condições de segurança. Urge a necessidade de uma regulamentação para o uso do ozônio, baseadas não só no objetivo do uso, mas também na segurança individual e coletiva do usuário e da população, assim como ocorreu com elementos radioativos e antibióticos, que embora sejam amplamente utilizados, seus riscos foram minimizados por regulamentações específicas.

### AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Os autores agradecem o apoio financeiro das agências de fomento FAPESP e CNPq.

### REFERÊNCIAS

- Seinfeld, J. H.; *Contaminacion atmosférica: fundamentos físicos e químicos*; Instituto de Estudios de Administracion Local: Madri, 1978.
- Seinfeld, J. H.; *Atmospheric chemistry and physics of air pollution*; John Wiley & Sons: New York, 1986.
- Ichinose, T.; Sagai, M.; *Toxicology* **1989**, 59, 259.
- Gelzleichter, T. R.; Witschi, H.; Last, J. A.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1992**, 112, 73.
- Gelzleichter, T. R.; Witschi, H.; Last, J. A.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1992**, 116, 1.
- Rubin, M. B.; *Bull. Hist. Chem.* **2001**, 26, 40.
- De Novais, V. L. D.; *Ozônio: aliado e inimigo*, 1<sup>st</sup> ed., Ed. Scipione: São Paulo, 1998.
- Kunz, A.; Freire, R. S.; Rohwedder, J. J. R.; Duran, N.; Mansilla, H.; Rodríguez, J.; *Quim. Nova* **1999**, 22, 425.

9. Wayne, R. P.; *Chemistry of atmospheres*, 3<sup>rd</sup> ed., Oxford: New York, 2000.
10. Mudway, I. S.; Kelly, F. J.; *Mol. Aspects Med.* **2000**, *21*, 1.
11. Ruidavets, J. B.; Cournot, M.; Cassadou, S.; Giroux, M.; Meybeck, M.; Ferrières, J.; *Circulation* **2005**, *111*, 563.
12. Aulakh, G. K.; Brocos Duda, J. A.; Guerrero Soler, C. M.; Snead, E.; Singh, J.; *Physiol. Rep.* **2020**, *8*, e14463.
13. World Health Organization. Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide, disponível em: <http://www.euro.who.int/document/e79097.pdf>, acessada em abril 2021.
14. Liu, F.; *Environ. Sci. Technol.* **1998**, *32*, 32A.
15. Ruidavets, J.-B.; Cournot, M.; Cassadou, S.; Giroux, M.; Meybeck, M.; Ferrières, J.; *Circulation* **2005**, *111*, 563.
16. Mortimer, K. M.; Tager, I. B.; Dockery, D. W.; Neas, L. M.; Redline, S.; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2000**, *162*, 1838.
17. Bell, M. L.; Mcdermott, A.; Zeger, S. L.; Samet, J. M.; *Forestry* **2004**, *292*, 2372.
18. Touloumi, G.; Katsouyanni, K.; Zmirou, D.; Schwartz, J.; Spix, C.; Ponce De Leon, A.; Tobias, A.; Quenel, P.; Rabchenko, D.; Bacharova, L.; Bisanti, L.; Vonk, J. M.; Ponka, A.; *Am. J. Epidemiol.* **1997**, *146*, 177.
19. <https://www.who.int/airpollution/publications/aqg2005/en/>, acessada em abril 2021.
20. <https://www.eea.europa.eu/themes/air/air-quality-concentrations/air-quality-standards>, acessada em abril 2021.
21. <https://www.epa.gov/criteria-air-pollutants/naaqs-table#3>, acessada em abril 2021.
22. Resolução N. 491, de 19 de Novembro de 2018, <http://www2.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=740>, acessada em abril 2021.
23. U.S. Food and Drug Administration, Maximum acceptable level of ozone, [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?fr=801.415#:~:text=\(1\) In such a manner,C \(77 deg, acessada em abril 2021.](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?fr=801.415#:~:text=(1) In such a manner,C (77 deg,)
24. Finlayson-Pitts, B. J.; Pitts, Jr, J. N.; *Atmospheric chemistry: fundamentals and experimental techniques*; 1<sup>st</sup> ed.; Wiley: New York, 1986.
25. Baird, C.; Cann, M.; *Química Ambiental*; 4<sup>th</sup> ed.; Bookman: Porto Alegre, 2011.
26. Moore, J. W.; Moore, E. A.; *Environmental chemistry*; Academic Press: New York, 1976.
27. Parrish, D.D.; Ryerson, T.B.; Holloway, J.S.; Trainer, M.; Fehsenfeld, F. C.; *Atmos. Environ.* **1999**, *33*, 5147.
28. Chan, L. Y.; Liu, H. Y.; Lam, K. S.; Wang, T.; Oltmans, S. J.; Harris, J. M.; *Atmos. Environ.* **1998**, *32*, 159.
29. Geraldino, C. G. P.; Arbilla, G.; da Silva, C. M.; Corrêa, S. M.; Martins, E. M.; *Environ. Monit. Assess.* **2020**, *192*.
30. Teixeira, E. C.; de Santana, E. R.; Wiegand, F.; Fachel, J.; *Atmos. Environ.* **2009**, *43*, 2213.
31. Arbilla, G.; Martins, E. M.; Moreira, A.; Moreira, L. F. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 308.
32. Wang, Y.; Wang, H.; Wang, W.; *Atmosphere (Basel)* **2020**, *11*.
33. Langford, A. O.; Brioude, J.; Cooper, O. R.; Senff, C. J.; Alvarez, R. J.; Hardesty, R. M.; Johnson, B. J.; Oltmans, S. J.; *J. Geophys. Res. Atmos.* **2012**, *117*, 1.
34. Silva, L. M. da; Jardim, W. F.; *Quim. Nova* **2006**, *29*, 310.
35. Khadre, M. A.; Yousef, A. E.; Kim, J.-G.; *J. Food Sci.* **2001**, *66*, 1242.
36. Stern, A. C.; *Air pollution: measuring, monitoring, and surveillance of air pollution*, 3<sup>rd</sup> ed., Academic Press: San Diego, 1976.
37. Sachdev, S. L.; Lodge, J. P.; West, P. W.; *Anal. Chim. Acta* **1972**, *58*, 141.
38. Bader, H.; Hoigné, J.; *Water Res.* **1981**, *15*, 449.
39. Felix, E. P.; De Souza, K. A. D.; Dias, C. M.; Cardoso, A. A.; *J. AOAC Int.* **2006**, *89*, 480.
40. Felix, E. P.; Filho, J. P.; Garcia, G.; Cardoso, A. A.; *Microchem. J.* **2011**, *99*, 530.
41. Felix, E. P.; Cardoso, A. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 296.
42. Garcia, G.; Allen, A. G.; Cardoso, A. A.; *J. Environ. Monit.* **2010**, *12*, 1325.
43. Garcia, G.; Allen, A. G.; Cardoso, A. A.; *Water, Air, Soil Pollut.* **2014**, *225*, 1836.
44. Cerrato-Alvarez, M.; Frutos-Puerto, S.; Miró-Rodríguez, C.; Pinilla-Gil, E.; *Microchem. J.* **2020**, *154*, 104535.
45. Cerrato-Alvarez, M.; Miró-Rodríguez, C.; Pinilla-Gil, E.; *Sens. Actuators, B: Chem.* **2018**, *273*, 735.
46. Komhyr, W. D.; *Ann. Geophys.* **1969**, *25*, 203.
47. Hůnová, I.; Stoklasová, P.; Schovánková, J.; Kulasová, A.; *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2016**, *23*, 377.
48. Hagenbjörk, A.; Malmqvist, E.; Mattisson, K.; Sommar, N. J.; Modig, L.; *Environ. Monit. Assess.* **2017**, *189*, 161.
49. <https://www.skcltd.com/products2/passive-samplers/ozone-test-strips.html>, acessada em abril 2021.
50. <https://www.skcltd.com/products2/gas-detection-tubes/gastec-colour-detector-tubes/gastec-colour-detector-tubes-o.html>, acessada em abril 2021.
51. Pryor, W. A.; *Free Radicals Biol. Med.* **1994**, *17*, 451.
52. Ballinger, C. A.; Cueto, R.; Squadrito, G.; Coffin, J. F.; Velsor, L. W.; Pryor, W. A.; Postlethwait, E. M.; *Free Radicals Biol. Med.* **2005**, *38*, 515.
53. Mahmoud, A.; Freire, R. S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 198.
54. Kley, D.; Kleinmann, M.; Sanderman, H.; Krupa, S.; *Environ. Pollut.* **1999**, *100*, 19.
55. Campbell, I. M.; *Energy and the atmosphere: a physical-chemical approach*; 2<sup>nd</sup> ed.; John Wiley: New York, 1986.
56. Beck, J. P.; Krzyzanowski, M.; Koffi, B.; Tropospheric ozone in the European Union: the consolidated report, disponível em <http://reports.eea.eu.int/TOPO8-98/en/page001.html>, acessada em abril 2021.
57. Peden, D. B.; Setzer, R. W.; Devlin, R. B.; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1995**, *151*, 1336.
58. Guth, D. J.; Warren, D. L.; Last, J. A.; *Toxicology* **1986**, *40*, 131.
59. Broeckaert, F.; Arsalane, K.; Hermans, C.; Bergamaschi, E.; Brustolin, A.; Mutti, A.; Bernard, A.; *Lancet* **1999**, *353*, 900.
60. Valacchi, G.; Fortino, V.; Bocci, V.; *Br. J. Dermatol.* **2005**, *153*, 1096.
61. Sathishkumar, K.; Haque, M.; Perumal, T. E.; Francis, J.; Uppu, R. M.; *FEBS Lett.* **2005**, *579*, 6444.
62. Sathishkumar, K.; Gao, X.; Raghavamenon, A. C.; Parinandi, N.; Pryor, W. A.; Uppu, R. M.; *Free Radicals Biol. Med.* **2009**, *47*, 548.
63. Smith, L. L.; *Lipids* **1996**, *31*, 453.
64. Siciliano, B.; Dantas, G.; da Silva, C. M.; Arbilla, G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 523.
65. Boubel, R. W.; Fox, D. L.; Turner, D. B.; Stern, A. C.; *Fundamentals of air pollution*; 3<sup>rd</sup> ed.; Academic Press: California, 1994.
66. Fuhrer, J.; *Environ. Pollut.* **2000**, *109*, 359.
67. Guerra, J. C.; Rodriguez, S.; Arencibia, M. T.; Garcia, M. D.; *Chemosphere* **2004**, *56*, 1157.
68. Ashmore, M.; Emberson, L.; Karlsson, P. E.; Pleijel, H.; *Atmos. Environ.* **2004**, *38*, 2213.
69. Gravano, E.; Bussotti, F.; Strasser, R. J.; Schaub, M.; Novak, K.; Skelly, J.; Tani, C.; *Physiol. Plant.* **2004**, *121*, 620.
70. Grosjean, D.; Whitmore, P. M.; Cass, G. R.; *Environ. Sci. Technol.* **1988**, *22*, 292.
71. Salmon, L. G.; Cass, G. R.; Bruckman, K.; Haber, J.; *Atmos. Environ.* **2000**, *34*, 3823.
72. Grontoft, T.; Henriksen, J. F.; Seip, H. M.; *Atmos. Environ.* **2004**, *38*, 59.
73. Varga, L.; Szigeti, J.; *Int. J. Dairy Technol.* **2016**, *69*, 157.
74. Kim, J.-G.; Yousef, A. E.; Khadre, M. A.; *Adv. Food Nutr. Res.* **2003**, *45*, 167.

75. Stoker, G.; *Lancet* **1916**, 188, 712.
76. Bocci, V.; Zanardia, I.; Valacchi, G.; Borrelli, E.; Travagli, V.; *Cardiovasc. Hematol. Disord. Targets* **2015**, 15, 127.
77. Bocci, V.; *OZONE A New Medical Drug*; Springer: Amsterdam, 2005.
78. Bocci, V.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2006**, 216, 493.
79. Bocci, V.; Borrelli, E.; Valacchi, G.; Luzzi, E.; *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* **1999**, 80, 549.
80. Ugazio, E.; Tullio, V.; Binello, A.; Tagliapietra, S.; Dosio, F.; *Molecules* **2020**, 25, 1.
81. Wainstein, J.; Feldbrin, Z.; Boaz, M.; Harman-Boehm, I.; *Diabetes Technol. Ther.* **2011**, 13, 1255.
82. Kushmakov, R.; Gandhi, J.; Seyam, O.; Jiang, W.; Joshi, G.; Smith, N. L.; Khan, S. A.; *Med. Gas Res.* **2018**, 8, 111.
83. Borges, G. Á.; Elias, S. T.; da Silva, S. M. M.; Magalhães, P. O.; Macedo, S. B.; Ribeiro, A. P. D.; Guerra, E. N. S.; *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* **2017**, 45, 364.
84. Kim, H. S.; Noh, S. U.; Han, Y. W.; Kim, K. M.; Kang, H.; Kim, H. O.; Park, Y. M.; *J. Korean Med. Sci.* **2009**, 24, 368.
85. Aerts, O.; Leysen, J.; Horst, N.; Lambert, J.; Goossens, A.; *Contact Dermatitis* **2016**, 75, 123.
86. Tiwari, S.; Avinash, A.; Katiyar, S.; Aarthi Iyer, A.; Jain, S.; *Saudi J. Dent. Res.* **2017**, 8, 105.
87. Nagayoshi, M.; Fukuizumi, T.; Kitamura, C.; Yano, J.; Terashita, M.; Nishihara, T.; *Oral Microbiol. Immunol.* **2004**, 19, 240.
88. IARC Classifies Formaldehyde as Carcinogenic; *Oncol. Times* **2004**, 26, 72 (DOI: 10.1097/01.cot.0000292246.11180.99).
89. Guinesi, A. S.; Andolfatto, C.; Idomeo, B. F.; Arnaldo, A. C.; Juliano, P. F.; Roberta, V. F.; *Braz. Dent. J.* **2011**, 22, 37.
90. Tara, F.; Zand-kargar, Z.; Rajabi, O.; Berenji, F.; Akhlaghi, F.; Shakeri, M. T.; Azizi, H.; *Alternative Therapies, Health and Medicine* **2016**, 22.
91. Di Paolo, N.; Bocci, V.; Salvo, D. P.; Palasciano, F.; Biagioli, M.; Meini, S.; Galli, F.; Ciari, I.; Maccari, F.; Cappelletti, F.; Di Paolo, M.; Gaggiotti, E.; *Int. J. Artif. Organs* **2005**, 28, 1039.
92. Özoğul, Y. In *Innovative Technologies in Seafood Processing*; McClements, D. J.; Kosker, A. R., Durmus, M., Ucar, Y., eds.; CRC Press: Boca Raton, 2019.
93. Sopher, C. D.; Battles, G. T.; Knueve, E. A.; *Ozone Sci. Eng.* **2007**, 29, 221.
94. Crapo, C.; Himelbloom, B.; Vitt, S.; Pedersen, L.; *J. Aquat. Food Prod. Technol.* **2008**, 8850, 125.
95. Pandiselvam, R.; Sunoj, S.; Manikantan, M. R.; Kothakota, A.; Hebbar, K. B.; *Ozone Sci. Eng.* **2017**, 39, 115.
96. Eglezos, S.; Dykes, G. A.; *J. Food Prot.* **2018**, 81, 795.
97. Gonçalves, A. A.; *J. Aquat. Food Prod. Technol.* **2016**, 25, 210.
98. Violleau, F.; Pernot, A. G.; Surel, O.; *J. Cereal Sci.* **2012**, 55, 392.
99. Chan, H. T.; Leh, C. P.; Bhat, R.; Senan, C.; Williams, P. A.; Karim, A. A.; *Food Chem.* **2011**, 126, 1019.
100. Matheson, K. J.; Boyer, A. J.; Warren, D. H.; *J. Dairy Sci.* **1927**, 10, 53.
101. Cotruvo, J. K. F.; *WHO Guidelines for drinking-water quality* **2005**, 3, 13.
102. Tiwari, B. K.; Brennan, C. S.; Curran, T.; Gallagher, E.; Cullen, P. J.; O'Donnell, C. P.; *J. Cereal Sci.* **2010**, 51, 248.
103. Kells, S. A.; Mason, L. J.; Maier, D. E.; Woloshuk, C. P.; *J. Stored Prod. Res.* **2001**, 37, 371.
104. Diao, E.; Hou, H.; Chen, B.; Shan, C.; Dong, H.; *Food Chem. Toxicol.* **2013**, 55, 519.
105. Mendez, F.; Maier, D. E.; Mason, L. J.; Woloshuk, C. P.; *J. Stored Prod. Res.* **2002**, 39, 33.
106. Sandhu, H. P. S.; Manthey, F. A.; Simsek, S.; *Carbohydr. Polym.* **2012**, 87, 1261.
107. Wang, Y.; King, J. M.; Xu, Z.; Losso, J.; Prudente, A.; *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 7942.
108. Smith, N.; Wilson, A.; Gandhi, J.; Vatsia, S.; Khan, S.; *Med. Gas Res.* **2017**, 7, 212.
109. Karaca, H.; Velioglu, Y. S.; Nas, S.; *Toxin Rev.* **2010**, 29, 51.
110. ANVISA, Nota Técnica N° 38/2020, <https://coronavirus.rs.gov.br/upload/arquivos/202006/12142016-nota-tecnica-28-anvisa-2020-desinfeccao-de-pessoas.pdf>, acessada em abril 2021.
111. Franzini, M.; Valdenassi, L.; Ricevuti, G.; Chirumbolo, S.; Depfenthart, M.; Bertossi, D.; Tirelli, U.; *Int. Immunopharmacol.* **2020**, 88, 106879.
112. Izadi, M.; Cegolon, L.; Javanbakht, M.; Sarafzadeh, A.; Abolghasemi, H.; Alishiri, G.; Zhao, S.; Einollahi, B.; Kashaki, M.; Jonaidi-Jafari, N.; Asadi, M.; Jafari, R.; Fathi, S.; Nikoueinejad, H.; Ebrahimi, M.; Imanizadeh, S.; Ghazale, A. H.; *Int. Immunopharmacol.* **2021**, 92.
113. Tascini, C.; Sermann, G.; Pagotto, A.; Sozio, E.; De Carlo, C.; Giacinta, A.; Sbrana, F.; Ripoli, A.; Castaldo, N.; Merelli, M.; Cadeo, B.; Macor, C.; De Monte, A.; *Intern. Emerg. Med.* **2020**, 1, 1.
114. Wu, J.; Tan, C. S.; Yu, H.; Wang, Y.; Tian, Y.; Shao, W.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Shao, H.; Ni, G.; Shen, J.; Galoforo, A. C.; Wu, Q.; Ming., D.; *The Innovation* **2020**, 1, 100060.