

**Ozônio para COVID-19: descontaminação/desinfecção de superfícies.
Revisão sistemática rápida.**

Carolina de Oliveira Cruz Latorraca, Rafael Leite Pacheco, Paola Zucchi

NATS-SPDM

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste estudo.

São Paulo, 9 de maio de 2020.

RESUMO

Contexto: A aplicação de ozônio para descontaminação/desinfecção em diferentes superfícies está sendo considerada como intervenção no contexto da pandemia de COVID-19. **Objetivos:** Identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança da aplicação de ozônio para a desinfecção de superfícies durante a pandemia de COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida. **Resultados:** As estratégias de busca nas bases de dados identificaram 138 referências. Após o processo de seleção, dois estudos com desenhos inadequados para responder à pergunta desta revisão foram incluídos (um estudo de opinião e um estudo experimental *in vitro*). Os estudos abordam de maneira descritiva a utilização do ozônio para descontaminação em diferentes materiais e fazem recomendações sobre esta intervenção no cenário da pandemia de COVID-19. Ressalta-se haver grande incerteza com relação a qualquer tipo de recomendação. **Conclusões:** Esta revisão rápida incluiu dois estudos com desenhos inadequados para avaliar os efeitos da do ozônio para descontaminação/esterilização de superfícies, pele e equipamentos de proteção no contexto da pandemia de COVID-19. São necessários estudos clínicos com foco em desinfecção de superfícies em contato direto e em ambientes reais com o SARS-CoV-2 para se aumentar a certeza da evidência para tal contexto.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; ozônio.

CONTEXTO

A lavagem e desinfecção das mãos, objetos e superfícies são as primeiras recomendações para prevenção da COVID-19 (SARS-CoV-2) [Organização Mundial da Saúde 2020]. Produtos químicos podem ter ação esterilizante e ajudar a manter áreas e superfícies descontaminadas já que as partículas de coronavírus no ar podem durar por horas e apresentam durações diferentes em variados materiais [Organização Mundial da Saúde 2016].

O ozônio é um produto químico com potencial desinfetante, porém sua utilização exige a necessidade de manter o ambiente com altos níveis de humidade. O ozônio pode ser utilizado/borrifado em diferentes tipos de materiais, como vidro, plástico, alumínio e o teflon [Organização Mundial da Saúde 2016].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, no entanto, não é possível esterilizar líquidos, tecidos e materiais a base de celulose, como as embalagens, com ozônio. Aparentemente, a combinação de ozônio com o peróxido de hidrogênio apresenta capacidade de penetração de camadas maior [Organização Mundial da Saúde 2016].

O uso de ozônio deve ser monitorado com indicadores sólidos para manter a integridade das superfícies. A esterilização e o contato com superfícies estéreis dependem de um ciclo de descontaminação que envolve limpeza, esterilização e monitoramento. A segurança e a eficácia do ozônio para a descontaminação de superfícies como a pele ainda precisam ser estudadas [Organização Mundial da Saúde 2016].

JUSTIFICATIVA

É necessário identificar e avaliar as evidências disponíveis para apoiar o uso da aplicação de ozônio para descontaminação de superfícies como tecidos, pele e equipamentos de proteção individual no contexto da pandemia da COVID-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de métodos de aplicação de ozônio para a desinfecção de superfícies no contexto da pandemia de COVID-19.

Pergunta estruturada: Os métodos de aplicação (borrifação) de ozônio para descontaminação de superfícies como a pele e tecidos são eficazes e seguros durante a pandemia de COVID-19?

MÉTODOS

Desenho e local

Revisão rápida produzida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina (NATS - SPDM). Esta revisão seguiu as recomendações para a elaboração de revisões sistemáticas do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019].

Crítérios para inclusão de estudos

Considerando o objetivo de fornecer evidências de forma rápida e mapear o conhecimento disponível, foram considerados todos os desenhos de estudo já que se esperava que poucos fossem encontrados. Os estudos incluídos deveriam analisar métodos de aplicação de ozônio em qualquer concentração, esquema ou duração, utilizado de forma isolada ou associada à outra intervenção, desde que haja a possibilidade de avaliar os efeitos isolados do ozônio no contexto da pandemia de COVID-19. Desfechos clínicos (como incidência de casos confirmados) e intermediários (como taxa de desinfecção e detecção viral nas superfícies) foram considerados.

Estudos que avaliaram a aplicação de ozônio em equipamentos inertes sem contato com o COVID-19 ou outros vírus respiratórios não foram considerados.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca nas seguintes bases de dados eletrônicas:

- MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), via PubMed
- Cochrane Library, via Wiley.
- Embase, via Elsevier.
- LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) via BVS (Biblioteca Virtual em Saúde)

Foi realizada busca na seguinte base de literatura cinzenta:

- Opengrey (opengrey.eu)

Foi realizada busca na seguinte base de estudos ainda não publicados em periódicos indexados:

- Medrxiv e bioRxiv (<https://www.medrxiv.org/search>)

Foi realizada busca manual adicional utilizando-se termos relevantes (ozônio e sinônimos) nas seguintes bases:

- Cochrane COVID-19 Study Register (<https://covid-19.cochrane.org/>)
- WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease (<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>)
- Eppi-Centre COVID-19: living map of the evidence (http://eppi.ioe.ac.uk/COVID19_MAP/covid_map_v10.html)

As buscas foram realizadas em 2 de maio de 2020. As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status (resumo ou texto completo) da publicação.

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências de estudos relevantes.

Seleção dos estudos

Dois revisores realizaram o processo de seleção dos estudos de forma independente e as divergências foram resolvidas por meio de consenso. Títulos e resumos das referências obtidas pelas estratégias de busca foram avaliados na primeira fase de seleção e os estudos escolhidos foram avaliados pelo texto completo uma segunda vez. Foi utilizada a plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016] para a seleção dos estudos.

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi planejada para ser realizada por dois revisores independentes e caso

houvesse divergências uma discussão para consenso entre os revisores seria realizada. Seriam utilizadas ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como seguem:

- Revisões sistemáticas: AMSTAR-2 [Shea 2019]
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I [Stern 2016]
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Stern 2016].
- Para os estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto seria utilizada a ferramenta de série de casos do Instituto Joanna Briggs [JBI 2017].

Não foi realizada a avaliação metodológica dos estudos incluídos devido ao baixo nível de evidência, já que ferramentas validadas adequadas para tais não existem.

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados de modo narrativo (síntese qualitativa).

RESULTADOS

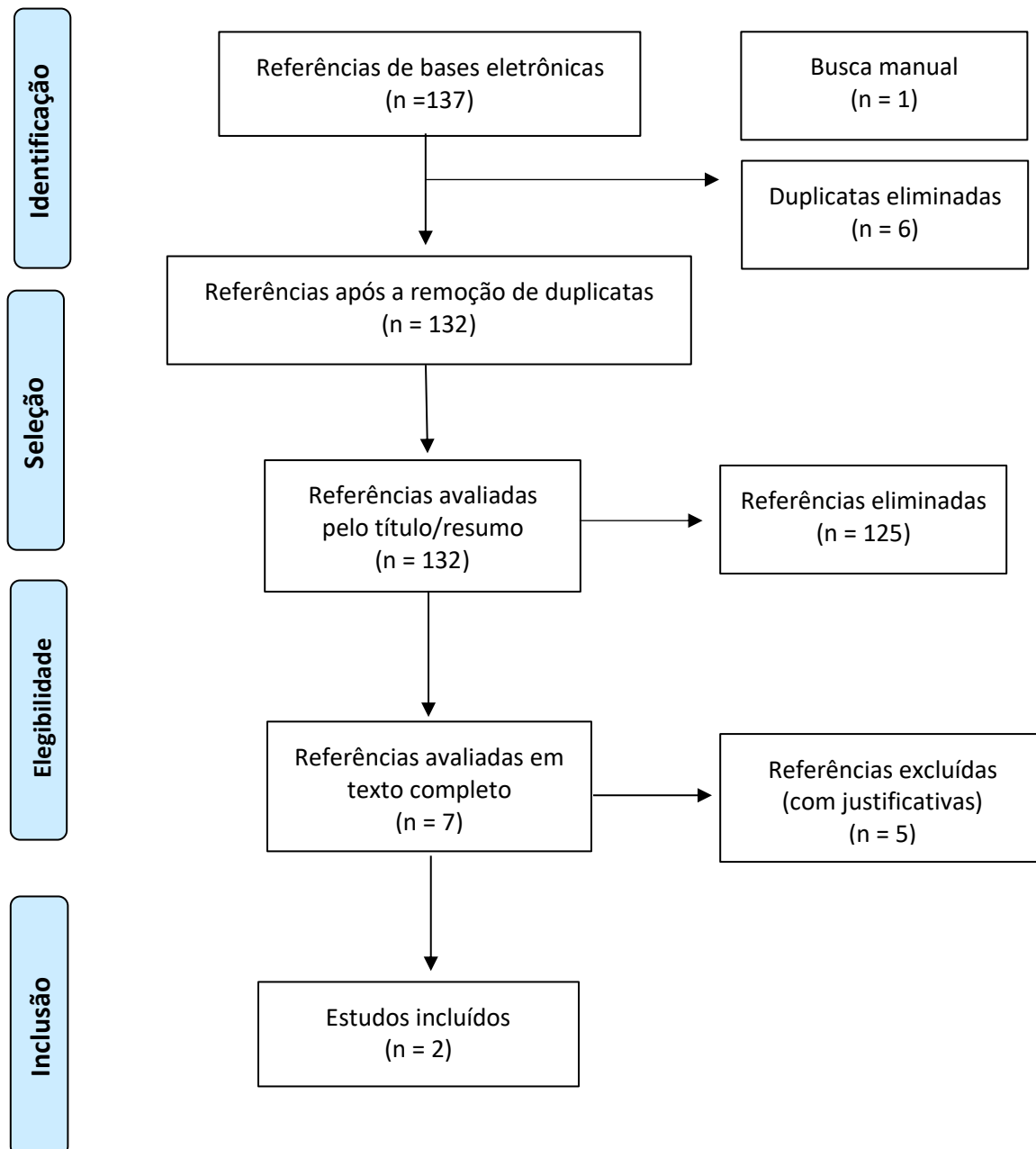
Resultados das buscas

As estratégias de busca nas bases de dados eletrônicas identificaram 137 referências (2 de maio de 2020) e 1 referência adicional foi encontrada pela busca manual. Após os processos de seleção, seis foram eliminadas por serem duplicatas (referências iguais obtidas em bases diferentes). Dos artigos avaliados, 125 não estavam de acordo com a pergunta PICO desta revisão rápida, portanto foram eliminados na primeira fase de seleção dos estudos (título e resumo).

Sete estudos foram selecionados para análise do texto completo (segunda fase da seleção). A elegibilidade de dois estudos foi confirmada e as razões para exclusão dos outros cinco estudos estão apresentadas no **Anexo 2**.

O processo de seleção dos estudos está apresentado no fluxograma na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção dos estudos.



Resultados dos estudos incluídos

Dois estudos foram identificados:

- Um estudo de opinião nos formatos de recomendação [Lopez 2020].
- Um estudo experimental ainda não revisado por pares e aguardando publicação [Lee 2020].

As características e os principais achados dos quatro estudos incluídos estão apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Características e principais achados dos estudos incluídos

Lopez 2020, El Salvador	Texto de opinião (recomendação)	COVID-19/	Autores sugerem que o ozônio e outras tecnologias são alternativas para a esterilização de equipamentos de proteção individual para profissionais em caso de falta de estoque ou inviabilidade de reposição dos equipamentos.
Lee 2020, China	Estudo experimental	HCov-229E como representante do SARS-CoV-2*	Estudo experimental avaliando a desinfecção de máscaras KF94 expostas ao HCov-229E. Os autores concluíram que o ozônio em contato com máscaras de proteção KF 94 por 1 minuto pode desinfetar as máscaras sem danificar o seu material ou integridade física.

*Este estudo foi incluído como fonte de evidência indireta para o SARS-CoV-2, pois se referem a outros coronavírus.

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos não pôde ser realizada devido aos desenhos dos estudos e a ausência de ferramentas de qualidade metodológica ou risco de viés para tais.

DISCUSSÃO

Esta revisão rápida identificou dois estudos com desenhos inadequados para avaliar os efeitos do ozônio para desinfecção / descontaminação de superfícies no contexto da pandemia de COVID-19.

A eficácia e a segurança da aplicação de ozônio para outros tipos de cenários não está contemplada nos objetivos desta revisão e a generalização de achados em contextos diferentes da pandemia de COVID-19 deve ser realizada com cuidado, devido às diferentes características dos vírus e dos métodos e concentrações de ozônio.

As formas de transmissão e duração das gotículas do SARS-CoV-2 no ar e em superfícies de diferentes materiais ainda estão em investigação [van Doremalen 2020], o que faz com que a necessidade de substâncias para a descontaminação

dessas superfícies, como maçanetas, carrinhos de supermercado, apoios para segurança no transporte público, de forma rápida, segura e eficaz sejam necessárias [Quinteros 2020].

A falta de equipamentos de proteção individual também aumentou a procura por tecnologias capazes de aumentar o tempo de utilização destes equipamentos por meio de sua desinfecção, principalmente máscaras n-95. A Organização Mundial da Saúde [OMS 2016] tem recomendações claras sobre utilizações de agentes como o ozônio para a reutilização de EPIs. Nesta recomendação, a OMS apresenta evidências de aplicação de ozônio em EPIs não expostos a patógenos ou a outros vírus, o que foge do escopo desta revisão.

Ressalta-se que a evidência apresentada na recomendação, limita-se a EPIs e as evidências para descontaminação direta de pessoas são muito escassas, principalmente quanto a segurança de tais procedimentos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou em 07 de março de 2020, uma nota técnica (nota técnica 38/2020) sobre estruturas de 'desinfecção de pessoas' por diversos agentes, incluindo o ozônio [ANVISA 2020]. As conclusões da nota técnica ressaltam a ausência de evidências e de recomendações de autoridades de saúde para o uso destes agentes na aplicação direta em pessoas.

A ANVISA também ressalta em outra nota técnica (nota técnica 26/2020) os eventos adversos relacionados aos produtos discutidos, incluindo o ozônio [ANVISA 2020b]. Sobre o ozônio em específico é ressaltado que: "a exposição leve a moderada ao gás ozônio produz sintomas do trato respiratório superior e irritação ocular (por exemplo, lacrimação, queimação dos olhos e garganta, tosse improdutiva, dor de cabeça, dor subesternal, irritação brônquica, gosto e cheiro acre). Exposições mais importantes, como as observadas em ambientes industriais, podem causar desconforto respiratório significativo com dispneia, cianose, edema pulmonar e hipotensão, podendo levar a óbito. O ozônio pode exacerbar o comprometimento das pequenas vias aéreas de adultos fumantes. O ozônio é um gás comburente que pode acelerar fortemente a ignição e aumentar os riscos de incêndio." [ANVISA 2020b]

As evidências encontradas por esta revisão sobre a utilização de ozônio para descontaminação/desinfecção de superfícies sejam elas equipamentos de proteção, pele ou gotículas no ar, devem ser interpretadas com cuidado devido à escassez de estudos com metodologia adequada para investigar a eficácia e a segurança do método. Vale ressaltar também, que a descontaminação de ambientes reais pode ser

diferente dos ambientes recriados nos estudos como o de Lee et al. 2020, principalmente quanto a segurança da sua utilização.

Qualquer tipo de recomendação sobre a utilização do ozônio em qualquer concentração e para qualquer material é baseada em nenhuma evidência ou evidência de muito baixa qualidade, portanto os efeitos do ozônio para este cenário são incertos e estudos de melhor qualidade metodológica são necessários.

CONCLUSÃO

Esta revisão rápida incluiu dois estudos com desenhos inadequados para avaliar os efeitos da do ozônio para descontaminação/esterilização de superfícies, pele e equipamentos de proteção no contexto da pandemia de COVID-19. São necessários estudos clínicos com foco em desinfecção de superfícies em contato direto e em ambientes reais com o SARS-CoV-2 para aumentar a certeza da evidência para tal contexto.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Técnica 38/2020 - COSAN/GHCOS/DIRE3/ANVISA: desinfecção de pessoas em ambientes públicos e hospitais durante a pandemia da Covid-19. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/coronavirus/regulamentos>. Acessado em 08 de março de 2020.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Técnica 26/2020 - COSAN/GHCOS/DIRE3/ANVISA: recomendações sobre produtos saneantes que possam substituir o álcool 70% na desinfecção de superfícies, durante a pandemia da Covid-19. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/coronavirus/regulamentos>. Acessado em 08 de março de 2020.

Chen C, Zhang X-J, Wang Y, Zhu L-X, Liu J. Wastewater disinfection during SARS epidemic for microbiological and toxicological control. Biomedical and environmental sciences: BES. 2006; 19(3):173-8. pmid: 16944772

Cui Y, Zhang Z-F, Froines J, Zhao J, Wang H, Yu S-Z, Detels R. Air pollution and case fatality of SARS in the People's Republic of China: an ecologic study. *Environmental health: a global access science source*. 2003; 2(1):15. doi: 10.1186/1476-069X-2-15

Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, Baeza J. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Revista española de anestesiología y reanimación*. 2020. doi: 10.1016/j.redar.2020.03.004

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. [Acessado em 1 de maio de 2020].

JBI. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. Checklist for Case Series. 2017. Disponível em: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf. [Acessado em 1 de maio de 2020].

Lee J, Bong C, Bea PK, Abafog AT, Baek SH, Shin Y-B, Park MS. Fast and easy disinfection of coronavirus-contaminated face masks using ozone gas produced by a dielectric barrier discharge plasma generator. 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20080317v1.article-info>. [Acessado em 3 de maio de 2020].

López A, Mejía R, Quinteros E. Desinfección del equipo de protección personal en la atención sanitaria de la pandemia covid-19. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Saúde, El Salvador. 2020. Disponível em: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/2c8kh>. [Acessado em 2 de maio de 2020]

Organização Mundial da Saúde e United Nations Children's Fund. Water, sanitation, hygiene, and waste management for the COVID-19 virus. 2020. Disponível em: WHO/2019-nCoV/IPC_WASH/2020.2 Acessado em 2 de maio de 2020.

Organização Mundial da Saúde e Organização Pan Americana da Saúde. Decontamination and reprocessing of medical devices for health-care facilities. 2016. Disponível em: <https://www.who.int/infection-prevention/publications/decontamination/en/> Acessado em 2 de maio de 2020.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Quinteros E, López A. Tiempo de vida del sars-covid-2 en superficies inertes y el uso de desinfectante como medida de prevención del covid-19. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Saúde, El Salvador. 2020. Disponível em: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/4ga2d> [Acessado em 2 de maio de 2020]

Sato H, Wananabe Y, Miyata H. Virucidal effect of ozone treatment of laboratory animal viruses. *Jikken dobutsu. Experimental animals*. 1990; 39(2):223-9. doi: 10.1538/expanim1978.39.2_223

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

Stern JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; *BMJ* 2016;355:i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>. [Acessado em 1 de maio de 2020].

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.

Xia T, Kleinheksel A, Lee EM, Qiao Z, Wigginton KR, Clack HL. Inactivation of airborne viruses using a packed bed non-thermal plasma reactor. *Journal of physics D: Applied physics*. 2019; 52(25):255201. doi: 10.1088/1361-6463/ab1466

ANEXOS

Anexo 1. Estratégias de busca

Base de dados	Estratégia
Cochrane Library via Wiley	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#4 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR (MERS-CoV) OR (MERS CoV) OR (MERS Virus) OR (MERS Viruses) OR (Virus, MERS) OR (Viruses, MERS) OR (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) OR (Middle East respiratory syndrome related coronavirus) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Virus) OR (SARS-Related Coronavirus) OR (Coronavirus, SARS-Related) OR (SARS Related Coronavirus) OR (SARS-CoV) OR (SARS-CoV-1) OR (SARS Cov 1) OR (Urbani SARS-Associated Coronavirus) OR (Coronavirus, Urbani SARS-Associated) OR (SARS-Associated Coronavirus, Urbani) OR (Urbani SARS Associated Coronavirus) OR (SARS Coronavirus) OR (Coronavirus, SARS) OR (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) OR (Severe acute respiratory syndrome related coronavirus) OR (SARS-Associated Coronavirus) OR (Coronavirus, SARS-Associated) OR (SARS Associated Coronavirus)</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Ozone] explode all trees</p> <p>#7 ozone* OR "O3" OR (Tropospheric Ozone) OR (Ozone, Tropospheric) OR (Low Level Ozone) OR (Level Ozone, Low) OR (Ozone, Low Level) OR (Ground Level Ozone) OR (Level Ozone, Ground) OR (Ozone, Ground Level) OR (Ozonised water)</p> <p>#8 #6 OR #7</p> <p>#9 #5 AND #8</p> <p>#10 #9 in Cochrane Reviews</p>
Medline via Pubmed	#1 "Coronavirus"[Mesh]

	<p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (SARS CoV 2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#3 "SARS Virus"[Mesh]</p> <p>#4 (Severe Acute Respiratory Syndrome Virus) OR (SARS-Related Coronavirus) OR (Coronavirus, SARS-Related) OR (SARS Related Coronavirus) OR (SARS-CoV) OR (SARS-CoV-1) OR (SARS Cov 1) OR (Urbani SARS-Associated Coronavirus) OR (Coronavirus, Urbani SARS-Associated) OR (SARS-Associated Coronavirus, Urbani) OR (Urbani SARS Associated Coronavirus) OR (SARS Coronavirus) OR (Coronavirus, SARS) OR (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) OR (Severe acute respiratory syndrome related coronavirus) OR (SARS-Associated Coronavirus) OR (Coronavirus, SARS-Associated) OR (SARS Associated Coronavirus)</p> <p>#5 "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"[Mesh]</p> <p>#6 (MERS-CoV) OR (MERS CoV) OR (MERS Virus) OR (MERS Viruses) OR (Virus, MERS) OR (Viruses, MERS) OR (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) OR (Middle East respiratory syndrome related coronavirus)</p> <p>#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6</p> <p>#8 "Ozone"[Mesh]</p> <p>#9 ozone* OR "O3" OR (Tropospheric Ozone) OR (Ozone, Tropospheric) OR (Low Level Ozone) OR (Level Ozone, Low) OR (Ozone, Low Level) OR (Ground Level Ozone) OR (Level Ozone, Ground) OR (Ozone, Ground Level) OR (Ozonised water)</p> <p>#10 #8 OR #9</p> <p>#11 #7 AND #10</p>
<p>Embase via Elsevier</p>	<p>#1 'coronaviridae'/exp OR 'coronaviridae' OR 'coronavirus, human'/exp OR 'coronavirus, human' OR 'human coronavirus'/exp OR 'human coronavirus'</p> <p>#2 'covid-19' OR 'covid' OR 'coronavirus'/exp OR 'coronavirus' OR 'sars-cov-2' OR 'coronaviruses' OR 'deltacoronavirus'/exp OR 'deltacoronavirus' OR 'deltacoronaviruses' OR 'munia coronavirus hku13' OR 'coronavirus hku15' OR 'coronavirus, rabbit' OR 'rabbit coronavirus' OR 'coronaviruses, rabbit' OR 'rabbit coronaviruses' OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12'</p>

	<p>#3 'severe acute respiratory syndrome'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome' OR 'sars'/exp OR sars OR 'sudden acute respiratory syndrome'/exp OR 'sudden acute respiratory syndrome' OR 'sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'coronavirus, sars-related' OR 'sars related coronavirus'/exp OR 'sars related coronavirus' OR 'sars-cov'/exp OR 'sars-cov' OR 'sars-cov-1' OR 'sars cov 1' OR 'urbani sars-associated coronavirus' OR 'coronavirus, urbani sars-associated' OR 'sars-associated coronavirus, urbani' OR 'urbani sars associated coronavirus' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'coronavirus, sars' OR 'severe acute respiratory syndrome-related coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome-related coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome related coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome related coronavirus' OR 'sars-associated coronavirus'/exp OR 'sars-associated coronavirus' OR 'coronavirus, sars-associated' OR 'sars associated coronavirus'/exp OR 'sars associated coronavirus'</p> <p>#4 'middle east respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus' OR 'mers coronavirus'/exp OR 'mers coronavirus' OR 'mers virus'/exp OR 'mers virus' OR 'mers-cov'/exp OR 'mers-cov' OR 'mers cov'/exp OR 'mers cov' OR 'mers viruses' OR 'virus, mers' OR 'viruses, mers' OR 'middle east respiratory syndrome-related coronavirus' OR 'middle east respiratory syndrome related coronavirus'</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 'ozone'/exp OR 'O3' OR 'ozone' OR 'ozone therapy'/exp OR 'ozone therapy' OR 'ozone treatment' OR 'ozone injection' OR 'tropospheric ozone' OR 'ozone, tropospheric' OR 'low level ozone' OR 'level ozone, low' OR 'ozone, low level' OR 'ground level ozone' OR 'level ozone, ground' OR 'ozone, ground level'</p> <p>#7 #5 AND #6</p> <p>#6 limit Embase NOT Medline</p>
Lilacs via BVSalud	<p>#1 MH:Coronavirus OR Coronavirus OR (SARS-CoV-2) OR (SARS CoV 2) OR (Coronavirus HKU11 de Bulbul) OR (Coronavirus HKU12 de Tordos) OR (Coronavirus HKU13 de Pássaros) OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus do Coelho) OR Deltacoronavirus OR (Bulbul coronavirus HKU11) OR Coronaviruses OR Deltacoronaviruses OR (Munia coronavirus HKU13) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Rabbit Coronaviruses) OR (Thrush coronavirus HKU12) OR (Coronavirus</p>

	<p>HKU13 de Pájaros) OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus del Bulbul HKU11) OR (Coronavirus del Conejo) OR (Coronavirus del Tordo HKU12) OR (Coronavirus del Zorzal HKU12) OR Deltacoronavirus OR MH:B04.820.504.540.150\$ OR MH:"Virus del SRAS" OR MH:"SARS Virus" OR MH:"Virus da SARS" OR (Virus del SRAS) OR (SARS Virus) OR (Virus da SARS) OR (Coronavirus Asociado a SARS) OR (Coronavirus Relacionado al Síndrome Respiratorio Agudo Severo) OR (SARS-CoV) OR (SARS CoV) OR (SARS-CoV-1) OR (SARS CoV 1) OR (Virus SARS) OR (Virus SRAG) OR (Virus de la Neumonía Asiática) OR (Virus del SRAG) OR (Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave) OR (Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo) OR (SARS Associated Coronavirus) OR (SARS Coronavirus) OR (SARS Related Coronavirus) OR (SARS-Associated Coronavirus) OR (SARS-Related Coronavirus) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Virus) OR (Severe acute respiratory syndrome related coronavirus) OR (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) OR (Urbani SARS Associated Coronavirus) OR (Urbani SARS-Associated Coronavirus) OR (CoV-SARS) OR (CoV-SRAG) OR (Coronavirus Asociado a SARS) OR (Coronavirus Relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave) OR (SRAG-CoV) OR (Virus SARS) OR (Virus da Pneumonia Asiática) OR (Virus da Síndrome Respiratória Aguda Grave) OR (Virus da Síndrome Respiratória Aguda Severa) OR MH:B04.820.504.540.150.113.937\$ OR MH:"Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio" OR MH:"Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus" OR MH:"Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio" OR (Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio) OR (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) OR (Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) OR (Coronavírus Relacionada à Síndrome Respiratória do Oriente Médio) OR (MERS Virus) OR (MERS-CoV) OR (MERS CoV) OR (Virus MERS) OR (MERS Viruses) OR (Middle East respiratory syndrome related coronavirus) OR (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) OR (Coronavirus Relacionado al Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) OR (Coronavirus causante del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) OR (Virus MERS) OR MH:B04.820.504.540.150.113.750\$</p> <p>AND</p> <p>MH:Ozônio OR MH:Ozone OR MH:Ozono OR "O3" OR Ozônio OR Ozone OR Ozono OR (Ground Level Ozone) OR (Low Level Ozone) OR</p>
--	---

	(Tropospheric Ozone) OR (Level Ozone, Ground) OR (Level Ozone, Low) OR (Ozone, Ground Level) OR (Ozone, Low Level) OR (Ozone, Tropospheric) OR MH:D01.362.670.600\$ OR MH:SP4.011.097.090\$ OR MH:SP4.021.202.133.784.820\$ OR MH:SP4.041.432.533.010.030.030\$ OR MH:SP8.473.654.587.447.365.353\$
Opengrey	"COVID-19" OR COVID OR Coronavirus OR (SARS-CoV-2) OR Coronaviruses OR Deltacoronavirus OR Deltacoronaviruses OR "Munira coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Virus) OR (SARS-Related Coronavirus) OR (SARS-CoV) OR (SARS-CoV-1) OR (MERS-CoV) OR (MERS CoV) OR (MERS Virus) OR (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus)

Anexo 2. Razões para os estudos excluídos pelo texto completo.

Estudo	Justificativa
Cui 2003	Estudo sobre efeitos gerais da poluição como fator de risco.
Xia 2019	Estudo sobre efeitos dos plasma não-térmico em vírus.
Quinteros 2020	Estudo sobre tempo e dinâmica do SARS-CoV-2 em superfícies diferentes.
Hernandez 2020	Estudo descritivo sobre ozônio e vitamina C como adjuvantes ao tratamento convencional para SARS-CoV-2.
Sato 1990	Estudo experimental sobre o efeito do ozônio em diferentes tipos de vírus (fora do contexto do COVID-19).