

BENEFÍCIOS DA OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS NOS PÉS EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS

Francisco Walyson da Silva Batista¹ , Thiago Moura de Araújo^{1,*} , Maria Girlane Sousa Albuquerque Brandão² , Vanessa Aguiar Ponte³ 

RESUMO

Objetivo: Identificar os benefícios da ozonioterapia no tratamento de úlceras nos pés de pessoas com diabetes *mellitus*. **Métodos:** Revisão de literatura realizada nas bases de dados CINAHL, *Cochrane Library*, LILACS, PUBMED, SciELO, SCOPUS e *Web of Science*, no período de abril a maio de 2020. Em cada base de dados, os descritores controlados foram delimitados nos Descritores em Ciências da Saúde e *Medical Subject Headings*, definidas as palavras-chaves: Ozônio (*Ozone*) e Pé Diabético (*Diabetic foot*), com auxílio do operador booleano AND. **Resultados:** Houve a seleção de 14 estudos primários. A maioria dos estudos possui nível II de evidência, publicados em inglês, em distintos periódicos, oriundos de diversas partes do mundo. Foram identificados 15 benefícios da ozonioterapia para o tratamento de úlceras nos pés, com predomínio de aumento do tecido de granulação e intensificação no progresso do reparo tecidual. **Conclusão:** O uso da ozonioterapia apresentou diversos benefícios no progresso do reparo tecidual de úlceras nos pés em pessoas com diabetes, aumentando o tecido de granulação, promovendo atividades antissépticas e bactericidas e prevenindo o estresse oxidativo.

DESCRITORES: Ozônio. Pé diabético. Terapêutica. Estomaterapia.

BENEFITS OF OZONE THERAPY IN THE TREATMENT OF FOOT ULCERS IN PEOPLE WITH DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Objective: To identify the benefits of ozone therapy in the treatment of foot ulcers in people with diabetes mellitus. **Method:** Literature review carried out in the CINAHL, *Cochrane Library*, LILACS, PUBMED, SciELO, SCOPUS and *Web of Science* databases in the period between April and May 2020. In each database, the controlled descriptors were delimited in the Science Descriptors of Health and Medical Subject Headings, keywords defined: Ozone (*Ozone*), Diabetic Foot (*Diabetic foot*), with the help of the Boolean operator AND. **Results:** 14 primary studies were selected. Most studies have level II evidence, published in English, in different journals, from different parts of the world. 15 benefits of ozone therapy for the treatment of foot ulcers were identified, with a predominance of increased granulation tissue and intensification in the progress of tissue repair. **Conclusion:** The use of ozone therapy has shown several benefits in the progress in tissue repair of foot ulcers in people with diabetes, increased granulation tissue, promoted antiseptic and bactericidal activities, preventing oxidative stress.

DESCRIPTORS: Ozone. Diabetic foot. Therapeutics. Stomatherapy.

1. Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira – Instituto de Ciências da Saúde – Redenção (CE), Brasil.
2. Universidade de São Paulo – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – Ribeirão Preto (SP), Brasil.
3. Universidade Federal do Ceará – Departamento de Enfermagem – Fortaleza (CE), Brasil.

*Autor correspondente: thiagomoura@unilab.edu.br

Editora de Seção: Manuela de Mendonça F Coelho

Recebido: Abr. 2021, 25 | Aceito: Jun. 2021, 11

Como citar: Batista FWS; Araújo TM; Brandão MGSA; Ponte VA. Benefícios da ozonioterapia no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com diabetes *mellitus*. ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther., 2021, 19: e1821. https://doi.org/10.30886/estima.v19.1090_PT

BENEFICIOS DE LA OZONOTERAPIA EM EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS DEL PIE EN PERSONAS COM DIABETES MELLITUS

RESUMEN

Objetivo: Identificar los beneficios de la ozonoterapia en el tratamiento de las úlceras del pie en personas con diabetes mellitus. **Método:** Revisión de la literatura realizada en las bases de datos CINAHL, Cochrane Library, LILACS, PUBMED, SciELO, SCOPUS y Web of Science en el período de abril a mayo de 2020. En cada base de datos los descriptors controlados se delimitaron en los Descriptores de Ciencias Salud y Medicina. Encabezados de material, palabras claves definidas: ozono (ozono), pie diabético (pie diabético), con la ayuda del operador booleano AND. **Resultados:** Hubo una selección de 14 estudios primarios. La mayoría de los estudios tienen evidencia de nivel II, publicada en inglés, en diferentes revistas, de diferentes partes del mundo. Se identificaron 15 beneficios de la ozonoterapia para el tratamiento de las úlceras del pie, con predominio del aumento del tejido de granulación e intensificación en el avance de la reparación tisular. **Conclusión:** El uso de la ozonoterapia present varios beneficios en el avance en la reparación tisular de las úlceras del en personas con diabetes, aumento del tejido de granulación, promovió actividades antisépticas y bactericidas, previniendo el estrés oxidativo.

DESCRIPTORES: Ozono. Pie diabético. Terapia. Estomaterapia.

INTRODUÇÃO

A terapia com ozônio, também denominada de ozonioterapia, é um recurso terapêutico que utiliza como principal componente a molécula de ozônio, podendo sua aplicação ser combinada com oxigênio em diferentes concentrações. Manipulado desde a segunda guerra mundial, o ozônio tem sido apontado como terapia adjuvante para tratamento de feridas¹.

Essa terapia é regulamentada por órgãos de vigilância sanitária de vários países, como Alemanha, China, Cuba, Espanha, Grécia, Portugal, Rússia e Turquia². No Brasil, a ozonioterapia é regulamentada por um Projeto de Lei do Senado Federal (227/2017), que autoriza a prescrição de ozonioterapia como tratamento de caráter complementar dentro do Sistema Único de Saúde (SUS)³.

O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), por meio do Parecer normativo nº 001 de 2020, reconheceu e regularizou a ozonioterapia como prática complementar executável por enfermeiros, sob condição de que sejam qualificados. O órgão orienta que o profissional alcance 120 horas em cursos na temática. Na enfermagem, a tecnologia pode ser aplicada na melhoria dos resultados para tratar lesões de diversas etiologias, assim, eleva a qualidade da assistência ao paciente acometido com lesões de pele⁴.

Uma classe de lesão que pode ser tratada com esse tipo de terapia adjuvante é a úlcera nos pés em pessoas com diabetes *mellitus* (DM), a qual pode envolver diversas alterações sensoriais, motoras e deformações nos pés, podendo agravar e condicionar necroses e/ou infecções graves, fruto de ações incorretas e deficitárias na prevenção dessa condição clínica⁵. As úlceras nos pés são a principal causa de internações hospitalares dentro do grupo das pessoas acometidas com o DM, conseqüentemente, é a doença que promove gastos mais elevados aos serviços de saúde, e risco de amputações não traumáticas e até a morte⁶. O número estimado de mortes resultante de diabetes e suas complicações em 2019 é 4,2 milhões de pessoas. Índice assustador que exprime a equivalência de uma morte a cada 8 segundos⁷.

Assim, o tratamento de úlceras nos pés em pessoas com DM pode se beneficiar da ação adjuvante da ozonioterapia, uma vez que a tecnologia apresenta propriedades oxidantes e desinfetantes¹. Estudos clínicos realizados no Irã e Rússia identificaram redução de infecção e amputações nos pés de pessoas com DM que realizaram tratamento com ozônio^{8,9}.

Conhecer os benefícios de novas tecnologias e aprimorar os protocolos já existentes pode vir a contribuir na diminuição dos índices de amputações causadas pelas complicações do DM, sendo o pé diabético uma das causas mais relevantes.

A ozonioterapia como tecnologia adjuvante é um marco importante para a saúde. Conhecer seus benefícios e a melhor forma de aplicação em úlceras nos pés é primordial. Isso gera otimização no manuseio da tecnologia, assistência de melhor

qualidade e avanços significativamente importantes para o campo científico, despertando curiosidade e ponderações epistemológicas a serem investigadas pela comunidade científica. Este estudo tem por objetivo identificar os benefícios da ozonioterapia no tratamento de úlceras nos pés de pessoas com DM.

MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de Revisão Integrativa de literatura (RI). Nesse tipo de estudo é utilizada abordagem metodológica, na qual se pretende realizar uma revisão para compreensão integral do fenômeno examinado. Realiza-se combinação de dados da literatura e outras deliberações, como: definição, revisão de teorias e análise de questionamentos sobre problemas de modelos peculiares¹⁰. O *corpus* textual foi construído mediante produções científicas que reportam benefícios da aplicação de ozonioterapia no tratamento de úlceras por pé diabético.

Referencial metodológico

A revisão integrativa seguiu seis etapas: I) Construção do problema de pesquisa; II) Triagem da amostra a partir de descritores; III) Coleta de informações relevantes; IV) Análise das informações relacionadas ao tema pesquisado; V) Apreciação e interpretação dos resultados coletados; e VI) Exposição dos dados¹¹.

Percurso metodológico

Nesse processo utilizou-se a estratégia PICO: sendo P referente à população, paciente ou problema (pessoas com úlceras por pé diabético), I de intervenção (tratamento com ozonioterapia), o elemento O se refere ao desfecho (efeitos benéficos da ozonioterapia no tratamento da lesão de interesse desse estudo), já o elemento C, de comparação entre intervenção ou grupo, não foi utilizado devido ao tipo de revisão¹². Diante disso, a questão norteadora deste estudo, traçada sobre o método PICO, é: “Quais os benefícios da ozonioterapia no tratamento de úlceras por pé diabético?”.

Fonte de extração dos dados

O levantamento bibliográfico ocorreu entre abril e maio de 2020. Para a busca dos estudos primários foram consultadas sete bases de dados: CINAHL (EBSCO), *Cochrane Library* (COCHRANE), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Library Of Medicine* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Sciverse Scopus* (SCOPUS), *Web of Science*, diretamente em seus sites de busca ou pelo Portal de Periódicos CAPES. Em cada base de dados, os descritores controlados foram delimitados nos Descritores em Ciências da Saúde (DESC) e *Medical Subject Headings* (MESH), e definidas as palavras-chaves: Ozônio (*Ozone*) e Pé Diabético (*Diabetic foot*). Para as bases de dados LILACS e SciELO foi utilizada a estratégia de busca “*Ozônio AND Pé diabético*”. Nas bases de dados CINAHL, COCHRANE, PUBMED, SCOPUS e Web of Science, a estratégia utilizada foi “*Ozone AND Diabetic foot*”.

Coleta dos dados

Não houve delimitação nas datas de publicação dos estudos, que sucedeu em busca atemporal. Os critérios de elegibilidade delimitados foram estudos primários, que abordavam procedimentos terapêuticos no tratamento de úlceras de pés diabético com ozonioterapia, disponibilizados gratuitamente na íntegra e publicados nos idiomas espanhol, inglês e português. Foram excluídas as publicações que não atenderam à questão norteadora do estudo, estudos com lesões de outras etiologias, artigos

de revisão, estudos com espécies animais ou *in vitro*, repetidos, teses, dissertações, carta ao editor ou artigos indisponíveis nas bases de dados. A extração dos dados dos estudos primários foi executada com o subsídio de instrumento elaborado e submetido à validação aparente e de conteúdo¹³.

O nível de evidência foi definido conforme classificação: nível I – metanálise de estudos controlados e randomizados; nível II – estudo experimental; nível III – estudo quase experimental; nível IV – estudo descritivo/não experimental ou com abordagem qualitativa; nível V – relato de caso ou experiência; nível VI – consenso e opinião de especialistas¹⁴.

A análise dos dados da revisão integrativa foi elaborada na forma descritiva. Cada estudo incluído foi analisado minuciosamente pelos autores e duas tabelas síntese foram elaboradas, contendo as seguintes informações: na primeira tabela contém o título dos artigos, base de dados de origem, citação do autor, com ano e país de produção, objetivo do estudo, amostra, tipo de estudo e nível de estudo; na segunda, a organização é feita por nome de autor(es), ano de publicação, frequência de aplicação da ozonioterapia, forma de aplicação e resultado principal encontrado pela pesquisa.

Aspectos éticos

Todas as produções científicas utilizadas na pesquisa foram devidamente citadas e referenciadas, em respeito aos direitos autorais.

RESULTADOS

Foram identificados, pela busca inicial, 210 registros nas bases de dados selecionadas. Após leitura do título e resumo foram excluídos 168 artigos que não respondiam aos critérios de elegibilidade, por apresentarem temática divergente.

Foram selecionados 42 artigos para leitura de título e resumo. Houve exclusão de 14 artigos por duplicidade e, assim, foram selecionados 28 artigos para leitura completa. Entre os 28 estudos avaliados como elegíveis na íntegra, 12 estavam incompletos e/ou inacessíveis, 1 artigo foi realizado com modelo animal e outro estava incoerente diante da questão norteadora do estudo, os quais foram excluídos. Destarte, 14 estudos primários compuseram a amostra desta RI, conforme fluxograma descrito na Fig. 1.

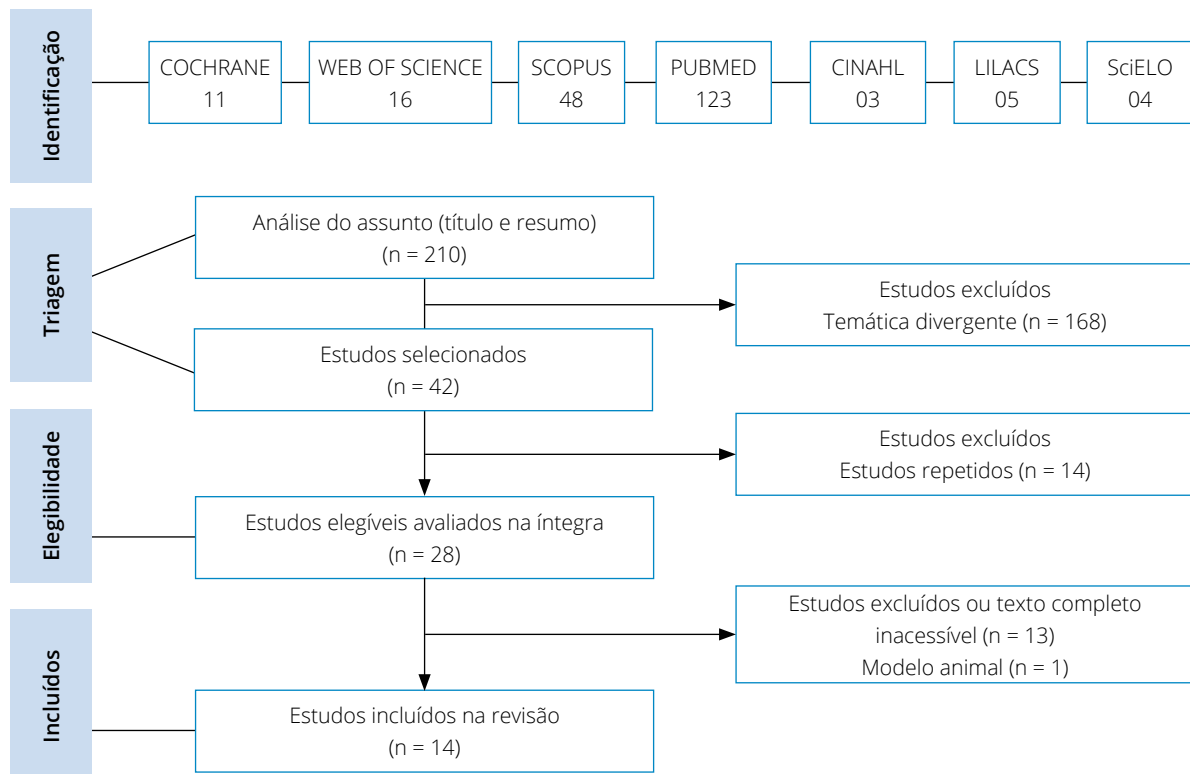


Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos segundo o PRISMA. Redenção (CE) – 2021.

Foram incluídos na análise final 14 estudos com 1.148 pessoas com úlceras por pé diabético, os quais tiveram objetivo de identificar a segurança e/ou eficácia da ozonioterapia no tratamento de úlceras nos pés. A maioria dos estudos possui nível II de evidência, publicados em inglês (n = 9) em distintos periódicos, oriundos de diversas partes do mundo, os quais estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização dos estudos incluídos na revisão. Redenção (CE) – 2021.

Nº	Título (Base de dados)	Autores (Ano)/ País	Objetivo	Amostra	Tipo de Estudo/NE
1	<i>Comprehensive treatment of diabetic hallux gangrene with lower extremity vascular disease: A case report (WEB OF SCIENCE)</i>	Gao et al., 2019 ⁵ /China	Descrever o caso de um paciente diabético com gangrena no hálux e doença vascular dos membros inferiores, tratada com desbridamento cirúrgico, ozonioterapia e cirurgia intervencionista vascular.	01 paciente	Estudo de caso/ V
2	<i>Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing (COCHRANE LIBRARY)</i>	Izadi et al., 2019 ⁸ /Irã	Identificação da segurança e eficácia do ozônio na cura de úlceras nos pés em pacientes com diabetes.	200 pacientes	Ensaio clínico randomizado/ II
3	<i>Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia (LILACS)</i>	Martínez et al., 2019 ⁶ /Cuba	Determinar a evolução de úlceras diabéticas nos pés com tratamento misto Heberprot-P® e terapia com ozônio.	323 pacientes	Estudo retrospectivo e descritivo/ IV
4	<i>Ozone Therapy in the Comprehensive Treatment of Diabetic Foot Syndrome (SCOPUS)</i>	Teuvov et al., 2017 ⁹ /Rússia	Avaliar a eficácia da aplicação de soluções ozonizadas no tratamento complexo da síndrome do pé diabético.	37 pacientes	Ensaio clínico randomizado/ II
5	<i>Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus (SCOPUS)</i>	Rosul; Patskan, 2016 ¹⁷ /Ucrânia	Estudar a eficácia do uso de ozônio na terapia complexa em pacientes com pé diabético.	47 pacientes	Ensaio clínico randomizado/ II
6	<i>Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque (LILACS)</i>	Barrios et al., 2015 ¹⁸ /Cuba	Descrever o modelo de atendimento a pacientes com pé diabético utilizado na consulta.	113 pacientes	Estudo retrospectivo descritivo/ IV
7	<i>Beneficios de la intervención con ozonoterapia em pacientes con pie diabético neuroinfeccioso (SciELO)</i>	Duarte et al., 2014 ¹⁹ /Cuba	Avaliar os benefícios da intervenção com ozônio em pacientes diabéticos tipo 2 que sofrem de pé diabético neuroinfeccioso.	150 pacientes	Ensaio clínico randomizado/ II
8	<i>Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers (WEB OF SCIENCE)</i>	Zhang et al., 2014 ²⁰ /China	Avaliar os efeitos da terapia com ozônio na cura e nas expressões do VEGF, TGF-β e PDGF das feridas na fase inicial após o tratamento.	50 pacientes	Ensaio clínico randomizado/ II
9	<i>Ozone Therapy in Diabetic Foot and Chronic, Nonhealing Wounds (SCOPUS)</i>	Fathi; Mawsoufn; Viebahn-hänsler 2012 ²¹ /Egito	Estudar a eficácia do uso do ozônio em terapia complexa em pacientes com pé diabético.	63 pacientes	Série de casos/ V

continua...

Tabela 1. Continuação...

Nº	Título (Base de dados)	Autores (Ano)/ País	Objetivo	Amostra	Tipo de Estudo/NE
10	<i>Efficacy of Ozone-Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers (WEB OF SCIENCE)</i>	Wainstein et al., 2011 ²² / Israel	Examinar a eficácia da terapia não invasiva com ozônio e oxigênio no tratamento de úlceras diabéticas nos pés.	61 pacientes	Ensaio clínico randomizado/ II
11	Ozonoterapia como tratamento adjuvante na ferida de pé diabético (LILACS)	Cardoso, et al., 2010 ²³ /Brasil	Relatar o tratamento de paciente diabética, aterosclerótica, com história de úlcera infectada associada à osteomielite em quarto pododáctilo direito, com perfusão sanguínea, incompatível com cicatrização.	1 paciente	Estudo de caso/ V
12	<i>Major Ozonated Autohemotherapy in Chronic Limb Ischemia with Ulcerations (SCOPUS)</i>	Monte; Der-Zee; Bocci 2005 ²⁴ / Holanda	Relatar os efeitos benéficos da auto-hemoterapia com ozônio em dois pacientes afetados por úlceras nas pernas, dolorosas e intratáveis.	2 pacientes	Estudo de caso/ V
13	<i>Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot (COCHRANE LIBRARY)</i>	Martínez-Sánchez et al., 2005 ²⁵ /Cuba	Avaliar a eficácia do ozônio no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, sofrendo de complicações nos pés diabéticos e seus efeitos no estresse oxidativo, hiperglicemia e alguns marcadores de dano endotelial, para comparar o ozônio com antibioticoterapia.	100 pacientes	Ensaio clínico randomizado/ II
14	<i>Efecto del ozono sobre la activación plaquetaria en pacientes diabéticos tratados con ozonioterapia: informe preliminar (SCOPUS)</i>	Batista et al., 2001 ²⁶ /Cuba	Verificar se houve ou não inibição da agregação plaquetária em pessoas com pé diabético isquêmico ou neuroinfecioso após tratamento com ozônio.	9 pacientes	Estudo de Caso/ V

NE = Nível de evidência; VEGF = fator de crescimento endotelial vascular; TGF- β = fator de crescimento transformante beta; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas.

A Tabela 2 apresenta os protocolos de aplicação da ozonioterapia e os resultados alcançados com o uso dessa terapia. A frequência de aplicação variou conforme avaliação da lesão, o tempo de aplicação oscilou de duas semanas a meses. Foram utilizados diferentes métodos de aplicação de ozonioterapia, como aplicação local, intravenosa, insuflação retal e injeção intralesional, em variadas concentrações de ozônio.

O método mais utilizado foi a aplicação local, por meio de *bagging* de ozônio na lesão. Apenas no método de injeção intralesional houve resultados negativos. Nos demais estudos houve melhora no processo de reparo tecidual, granulação, epiteliação, redução da dor, antisepsia, redução da necessidade de amputações maiores e menores, melhora nas taxas glicêmicas, além de efeitos bactericida e fungicida.

A Tabela 3 apresenta os 16 benefícios da ozonioterapia reportados nos estudos analisados. Os benefícios mais frequentes foram o progresso no reparo tecidual e granulação, efeitos antissépticos e bactericidas, prevenção ou inibição de estresse oxidativo e melhora na vascularização e controle glicêmico.

Tabela 2. Distribuição da frequência, forma de aplicação e resultado principal dos estudos. Redenção (CE) – 2021.

Autores e ano de publicação	Frequência de aplicação	Forma de aplicação	Resultado principal
Gao et al., 2019 ¹⁵ /China	Aplicação de ozônio diariamente, na realização do curativo.	Aplicação local de bolsa preenchida com ozônio concentrado, posicionada no pé, por 20 minutos. O paciente começou com concentração de ozônio de 30µg/mL. Após dois tratamentos consecutivos a concentração de ozônio aumentou gradualmente em 5µg/mL.	Melhora no crescimento de tecido de granulação e manutenção do ambiente da ferida relativamente limpo.
Izadi et al., 20198/Irã	Aplicação de ozônio duas vezes por semana (intervalo de pelo menos 24 h) até o fechamento da ferida.	Tratamento local com uso de sacos especiais com ozônio, por 30 minutos. Gel ozonizado (Ozolive) foi aplicado nas feridas a cada 12 horas e depois vestidas com gaze estéril. Realizou-se injeção subcutânea de ozônio-oxigênio ao redor da ferida. Em uso sistêmico, os pacientes receberam mistura de ozônio e oxigênio, via retal ou administração intravenosa.	Cura e redução de infecções e amputações, que demonstrou eficácia da ozonioterapia na cura de úlceras por diabetes e redução de infecções e amputações.
Martínez et al., 2019 ¹⁶ /Cuba	Aplicação diária, de segunda a sexta-feira, uma vez ao dia (pela manhã), por duas semanas.	Tratamento local, por meio da colocação do membro afetado em saco plástico, selado com gesso e preenchido com mistura de ozônio/oxigênio na concentração de ozônio entre 50 e 60 mg.	Melhora na cicatrização de lesões e diminuição do número de amputações menores.
Teuvov et al., 2017 ⁹ Rússia	Aplicação diária. A duração do tratamento variou conforme condições gerais dos pacientes.	Aplicação de sessões de ozônio local e geral. Para a terapia geral de ozônio, foram injetados 200 mL de solução saturada de ozônio a 0,9% de cloreto de sódio por via intravenosa, com concentração de ozônio 800-1000 mcg/L. A terapia com ozônio local incluiu curativos diários de feridas e a introdução de solução salina ozonizada com concentrações de 3-4 mg/L.	Melhoria no estado geral de pacientes, diminuição dos índices de endotoxemia, aceleração de processos regenerativos nas feridas purulentas, diminuição do número de corpos microbianos em manchas, redução de dias de cama.
Rosul; Patskan, 2016 ¹⁷ /Ucrânia	Aplicação diária por 12 a 14 dias.	Aplicação de 200 mL de solução salina fisiológica ozonizada na concentração de ozônio de 1000 a 1300 mcg/L por via intravenosa. Para terapia local, utilizou-se ozônio dissolvido em NaCl a 0,9% e óleo de espinheiro marítimo ozonizado na concentração de 4000 mcg/L.	Houve melhora no processo de cicatrização, melhora da peroxidação lipídica e índices de proteção antioxidante, com redução do tempo de internação e tratamento do pé diabético.
Barrios et al., 2015 ¹⁸ /Cuba	Aplicação de 12 sessões, com intervalo desconhecido.	Aplicação local com sacolas plásticas (concentração 40-50 mgL ⁻¹ de um volume de O ³) e aplicação sistêmica por insuflação retal (150 mL em concentração de 30-40 mgL ⁻¹).	Lesões totalmente curadas, melhora no processo de cicatrização com efeitos bactericida e fungicida do ozônio.
Duarte et al., 2014 ¹⁹ /Cuba	Aplicação por 21 dias, com intervalo omitido.	Aplicação local com sacolas plásticas (concentração de 40-50 mgL ⁻¹ de volume O ³ , dependendo do tamanho do pé) até o enchimento, e sistemicamente por insuflação retal.	Melhora na taxa de cicatrização e estado asséptico, com bordas de reepitelização e tecido de granulação; os ferimentos foram totalmente curados e não houve grandes amputações.
Zhang et al., 2014 ²⁰ /China	Aplicação de ozônio por 30 minutos durante 20 dias.	Terapia tópica de oxigênio e ozônio com 52 µg / mL de ozônio (volume total: 20-50 mL) em uma bolsa especial por 30 minutos, usando dispositivo gerador de ozônio (Humazon Promedic, alemão), além do tratamento padrão.	Melhora na taxa de cicatrização e VEGF, TGF-β e PDGF.

continua...

Tabela 2. Continuação...

Autores e ano de publicação	Frequência de aplicação	Forma de aplicação	Resultado principal
Fathi; Mawsoufn; Viebahn-hänsler 2012 ²¹ /Egito	Aplicações variadas até atingir o benefício máximo no processo de tratamento.	Insuflação retal e aplicação de soluções tópicas ozonizadas (em um caso foram utilizadas compressas de água ozonizada e em outro azeite ozonizado, além da aplicação).	Melhora na cicatrização, tamanho da área com tecido de granulação e vascularização do tecido. Melhora no controle glicêmico, além de relato de melhora da condição cardíaca.
Wainstein et al., 2011 ²² / Israel	O tratamento foi dividido em duas fases: 1ª – Aplicação de 4 vezes por semana por, no máximo, 4 semanas ou até granulação de 50% da ferida. O intervalo não excedia 1 dia em 5 dias por semana. 2ª - Aplicação 2 vezes em 1 semana para completar as 12 semanas de tratamento.	Ozonioterapia local por meio de vedação hermética e mistura gasosa de ozônio/oxigênio introduzida no sistema de vedação.	Melhora significativa do reparo tecidual do pé diabético em comparação ao tratamento convencional, especialmente quando administrados protocolos para úlceras nos pés com superfície < 5 centímetros.
Cardoso, et al., 2010 ²³ / Brasil	Aplicação por 14 semanas. Não reporta intervalo e frequência de aplicação.	Terapia tópica por meio de banhos (hidro-ozonoterapia- Ozonomatic®), seguidos de curativos com óleo ozonizado. Na 10ª semana de tratamento foi introduzida mistura gasosa (bagging) de oxigênio e ozônio, antes da hidro-ozonioterapia.	O tratamento promoveu propriedades antissépticas, que melhorou a oxigenação local devido à neovascularização induzida e acelerou a reparação tissular.
Monte; Der-Zee; Bocci 2005 ²⁴ / Holanda	Aplicação duas vezes por semana em intervalos de dois a três dias, por variados meses.	Auto-hemoterapêutica: mistura gasosa composta por oxigênio medicinal (96%) e ozônio (4%). O ozônio oxigenado associado ao sangue foi reinfundido no doador por 20 minutos.	Melhora da dor, edema, cicatrização e promoção da sensação de bem-estar. A Auto-hemoterapêutica resultou na cura completa de úlceras de difícil cicatrização.
Martínez-Sánchez et al., 2005 ²⁵ / Cuba	Aplicação de 20 sessões. Não relata os intervalos adotados para aplicação de cada terapêutica.	Administração retal (dose de ozônio de 10 mg, concentração de ozônio: 50 mg/L). Na terapia local, a lesão foi coberta com saco plástico, selado na perna, sob vácuo com ozônio na concentração de 60 mg/L por 1h. Para terapia tópica foi utilizado óleo de girassol ozonizado.	O tratamento com ozônio melhorou o controle glicêmico, impediu estresse oxidativo, e níveis de peróxidos orgânicos e superóxido dismutase ativado foram normalizados.
Batista et al., 2001 ²⁶ /Cuba	Aplicação diária durante 10 a 20 dias.	Administração retal de 200 mL de ozônio na concentração de 50 a 80 mg/L por 1 a 2 min, combinado, em alguns casos, com aplicação local de sacos plásticos com ozônio na concentração de 80 mg/L, por período máximo de 2 horas.	Houve redução no percentual de agregação plaquetária ao final da ozonioterapia em comparação com valores iniciais.

VEGF = fator de crescimento endotelial vascular; TGF- β = fator de crescimento transformante beta; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas.

Tabela 3. Benefícios da utilização de Ozonioterapia no tratamento do pé diabético. Redenção (CE) – 2021.

Benefícios da utilização de Ozonioterapia	Artigos
Acelera o reparo tecidual e aumenta tecido de granulação	1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 11; 12; 13; 14
Propriedades antisséptica e bactericida	1; 2; 3; 4; 6; 7; 10; 11; 12
Previne ou inibe o estresse oxidativo	2; 4; 5; 7; 8; 12; 13; 14
Melhora a vascularização do tecido	1; 5; 7; 10; 11; 12; 13
Melhora o controle glicêmico	4; 5; 6; 8; 10; 14
Diminui as taxas de amputações	2; 3; 7; 10; 12
Melhora a dor	4; 5; 7; 11; 13
Reduz o tempo de internação hospitalar	3; 5; 7; 14
Indica melhora sistêmica, além da lesão	2; 4; 5; 10
Causa sensação de bem-estar	5; 10; 13
Reduz o edema	4; 5; 13
Reduz o tempo de cama	4; 5
Multiplica as fibras de colágeno	8
Aumenta as expressões das proteínas VEGF, TGF- β e PDGF.	8
Reduz o percentual de agregação plaquetária	15

VEGF = fator de crescimento endotelial vascular; TGF- β = fator de crescimento transformante beta; PDGF = fator de crescimento derivado de plaquetas.

DISCUSSÃO

A análise dos resultados dos estudos incluídos na revisão possibilitou a identificação de conformidade no que concerne o uso da ozonioterapia como adjuvante para tratamento de úlceras nos pés de pessoas com DM.

A ozonioterapia se mostrou uma terapia benéfica, com desfecho predominante de aumento do tecido de granulação e avanço no processo de reparo tecidual. Além disso, os estudos sugerem que a terapia com ozônio possui propriedades antisséptica e bactericida, age na prevenção ou inibição do estresse oxidativo, na melhora no nível da dor, da vascularização do tecido e no controle glicêmico. Estudos cubanos reportam que tais características podem contribuir significativamente na redução de internações hospitalar^{16,19,25}.

A ozonioterapia também apresentou indícios de melhora sistêmica e promoveu benefícios fisiológicos no organismo do usuário como um todo. Estudo no Irã identificou como benefício da ozonioterapia a redução da sedimentação de eritrócitos, de proteína c reativa e redução da glicose no sangue em jejum⁸. Esse dado demonstra que a terapia em estudo pode promover ao paciente resultados secundários que ajudam na condução da cura de úlceras nos pés.

Estudos na Rússia, Ucrânia e Egito corroboram os resultados benéficos do uso de ozônio não só para as úlceras, uma vez que essa terapia induz, secundariamente, a normalização na contagem leucocitária, com redução de leucócitos segmentados, aumento no número de linfócitos e monócitos, e característica de imunomodulação, que é documentado como uma transição do efeito inflamatório degenerativo para regenerativo^{9,17,21}.

A ozonioterapia sistêmica também diminuiu relatos de queixas de sede, sensação de boca seca, poliúria, e aumento na atividade de catalases, ademais, há registro de uma melhora clínica cardíaca^{17,21}. Gerar dados observacionais com um grupo maior de pacientes e adoção de modelo de pesquisa com ensaios clínicos controlados pode vir a ampliar o intervalo de confiança e revelar outros benéficos ou reações não conhecidas até o momento.

Estudos clínicos em Israel e Irã apontaram que o grupo de estudo que utilizou a ozonioterapia, obteve índice significativamente maior na proporção de fechamento completo da ferida^{8,22}. Pesquisadores de Israel inferem tempo médio de cicatrização das lesões de $\pm 36,05$ e $\pm 69,44$ dias, com um intervalo de 15 a 180 dias no grupo de ozônio, enquanto

no grupo de controle o tempo médio foi superior a 180 dias⁸. Estudo no Brasil, que avaliou o progresso do tratamento convencional de feridas em pessoas com DM, identificou que a mediana referente ao tempo de cicatrização foi de 248 dias (IQ = 125-492)²⁷. Esses dados demonstram a eficácia da utilização do ozônio no tempo de reparo tecidual.

Houve predomínio de aplicação do ozônio de forma local, com ozônio em bolsas (*bagging*). O uso do ozônio por essa via foi utilizado com sucesso por pesquisadores da China, Israel e Cuba, por meio de uma câmara oclusa, com mistura de oxigênio e ozônio^{15,16,20,22}. A maior preferência pela aplicação local em *bagging* pode estar no fato de necessitar de técnicas simples, de baixo custo, segura e minimamente invasiva, e, assim, é mais aceitável pelos pacientes.

No entanto, existe variabilidade na frequência de aplicação, tipo de formulação e concentração de ozônio/oxigênio. Tal motivo pode ser relacionado ao fato de que perdura uma variabilidade de protocolos, porém nenhum foi difundido como o mais indicado para o uso em pé diabético. Outro ponto que pode explicar essa situação é o fato de que a ozonioterapia é considerada uma tecnologia contemporânea, a qual pode gerar a existência de uma variabilidade de testes e estudos ainda em andamento.

A segurança de manipulação da ozonioterapia e seus efeitos é um fator que tem estimulado pesquisas na aérea. Um abrangente uso de opções, inovações tecnológicas e ausência de efeitos colaterais, subsidiam margens significativas de segurança aos cientistas. A priori, é revelado que O³ não tem efeitos toxicológicos ou influência sobre a estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA), e nenhuma reação adversa foi relatada por ensaios clínicos, ao que tudo indica, não há riscos à segurança do paciente^{8,18,20}.

Colocar em evidência os efeitos benéficos da ozonioterapia poderá ajudar o profissional de enfermagem a elaborar práticas avançadas para o tratamento da lesão de úlceras nos pés em pessoas com DM. No Brasil, o COFEN, por meio da Resolução número 567, de 29 de janeiro de 2018, declara que o tratamento de feridas e sua avaliação competem ao enfermeiro, da mesma forma que a elaboração de protocolos, seleção e indicação de novas tecnologias para tratamento da condição²⁸.

Conhecer técnicas adjuvantes inovadoras é um marco evolutivo para cada campo, investigar e elaborar questionamentos também é uma função que traz implementação do cuidado, cada processo que gera pesquisa, produz ciência e acarreta em várias condições bem-vindas à vida do usuário.

Apesar de apresentar limitações, como a indisponibilidade de alguns estudos na íntegra, esta revisão apresenta dados promissores no que se refere aos benefícios do uso da ozonioterapia no tratamento de úlceras nos pés de pessoas com DM. Os dados encontrados nesta revisão poderão contribuir com a prática baseada em evidência, a inovação dos cuidados de enfermagem frente às pessoas com DM e úlceras nos pés.

Espera-se a realização de novos estudos que apresentem resultados cada vez mais promissores sobre o uso do ozônio no tratamento de pé diabético, frequência de aplicação, tipo de formulação e concentração de ozônio/oxigênio para validar os dados de eficácia e segurança demonstrados nesta revisão.

CONCLUSÃO

O uso da ozonioterapia no tratamento do pé diabético apresentou como benefício o progresso no reparo tecidual, aumento do tecido de granulação, propriedades antisséptica e bactericida, prevenção ou inibição do estresse oxidativo, melhora da vascularização do tecido, melhora do controle glicêmico, melhora na dor, diminuição das taxas de amputações, redução do tempo de internação hospitalar, redução de edemas, multiplicação de fibras de colágeno, redução no percentual de agregação plaquetária e aumento nas expressões das proteínas de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformante beta (TGF-β) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Destaca-se que a ozonioterapia aponta um arsenal de recursos terapêuticos para aceleração da cicatrização de úlceras em pés de indivíduos diabéticos e com custo inferior aos tratamentos convencionais.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização: Batista FWS, Araújo TM e Brandão MGSA; **Metodologia:** Batista FWS, Araújo TM e Brandão MGSA; **Investigação:** Batista FWS e Brandão MGSA; **Redação – Primeira versão:** Batista FWS, Araújo TM e Brandão MGSA; **Redação – Revisão & Edição:** Batista FWS, Araújo TM, Brandão MGSA, Ponte VA; **Supervisão:** Araújo TM e Brandão MGSA.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Caixêta HFO, Gurgel TLS, Costa MDMA, Júnior JJV, Vianna ACF, Silva GR et al. Ozonioterapia no controle de infecção em cirurgia oral. *ROC*. 2019;3(1):37-43. <https://doi.org/10.31991/v3n12019roco3>
2. Ornelas PTSF, Sousa CM, Silva ICR, Fratelli CF. As evidências científicas da eficácia do uso da ozonioterapia frente à legislação sanitária brasileira. *REVISA*. 2020;9(2):320-26. <https://doi.org/10.36239/revisa.v9.n2.p320a326>
3. Projeto de Lei do Senado n. 227/2017, de 12 de julho de 2017 (BR). Autoriza a prescrição da Ozonioterapia em todo o território nacional. Brasília (DF). 12 jul. 2017. Disponível em: <https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/130041>
4. Conselho Federal de Enfermagem, Brasília. Parecer normativo nº 01/2020/DF. Brasília: Cofen; 20 de fevereiro de 2020.
5. Fernandes FCGM, Santos EGO, Morais JFG, Medeiros LMF, Barbosa IR. O cuidado com os pés e a prevenção da úlcera em pacientes diabéticos no Brasil. *Cad Saúde Colet*. 2020;28(2):302-10. <https://doi.org/10.1590/1414-462X202028020258>
6. Cardoso NA, Cisneros LL, Machado CJ, Procópio RJ, Navarro TP. Fatores de risco para mortalidade em pacientes submetidos a amputações maiores por pé diabético infectado. *J Vasc Bras*. 2018;17(4):296-302. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.010717>
7. Cho NH. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9ª ed. International Diabetes Federation, Belgium; 2019.
8. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):822-5. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>
9. Teuvov AA, Baziev AM, Lovpache ZN, Teunikova IS, Chudopal SM. Ozone Therapy in the Comprehensive Treatment of Diabetic Foot Syndrome. *Biomed & Pharmacol J*. 2017;10(4):1871-8. <https://doi.org/10.13005/bpj/1306>
10. Soares JCN, Sousa AMM, Sousa SMA, Rolim ILTP. Aleitamento materno na prevenção do câncer de mama: uma revisão integrativa da literatura. *REV UNINGÁ*. 2019;56(S6):13-22. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/1032>
11. Moura LR, Torres LM, Cadete MMM, Cunha CF. Factors associated with health risk behaviors among Brazilian adolescents: an integrative review. *Rev Esc Enferm USP*. 2018;52:e03304. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017020403304>
12. Tostes MFP; Galvão CM. Implementation process of the Surgical Safety Checklist: integrative review. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2019;27:e3104. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2921.3104>
13. Ursi ES, Galvao CM. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2006;14(1):124-31. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017>
14. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.3-24.
15. Gao L, Li T, Wang S, Wang J. Comprehensive treatment of diabetic hallux gangrene with lower extremity vascular disease: A case report. *J Int Med Res*. 2019;47(12):6374-84. <https://doi.org/10.1177/0300060519886993>
16. Martínez AF, Martínez AF, Pérez CV, Leonard DP, López AA. Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2019;20(1):e378. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1682-00372019000100003&lng=es&nrm=iso
17. Rosul MV, Patskan BM. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2016;69(1):7-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27162287/>
18. Barrios JAL, Ravelo YA, Díaz YM, Rivero BM, Zaldivar AT. Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2015;16(2):139-53. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000200003
19. Duarte HA, Carretero JH, Peña YA, Valcárcel JRG, Concepción, DR, Carbonell VGJ. Beneficios de la intervención con ozonoterapia en pacientes con pie diabético neuroinfeccioso. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2014;15(1):12-21. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372014000100003
20. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:1-8. <https://doi.org/10.1155/2014/273475>
21. Fathi AM, Mawsouf MN, Viebahn-Hänsler R. Ozone Therapy in Diabetic Foot and Chronic, Nonhealing Wounds. *Ozone: Science & Engineering*. 2012;34(6):438-50. <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.718700>

22. Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone-oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(12):1255-60. <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0018>
23. Cardoso CC, Filho ED, Pichara NL, Campos EGC, Pereira MA, Fiorini JE. Ozonoterapia como tratamento adjuvante na ferida do pé diabético. *Rev méd Minas Gerais.* 2010;20 (n. esp): 442-5. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-568308>
24. Monte A, Zee H, Bocci V. Major ozonated autohemotherapy in chronic limb ischemia with ulcerations. *J Altern Complement Med.* 2005;11(2):363-7. <https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.363>
25. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol.* 2005;523(1-3):151-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.08.020>
26. Batista AD, Mesa MG, Manresa CP, Cepero SM. Efecto del ozono sobre la activación plaquetaria en pacientes diabéticos tratados con ozonoterapia: informe preliminar. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2001;20(1):45-7. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002001000100010
27. Oliveira MF, Viana BJF, Matozinhos FP, Silva MMS, Pinto DM, Moreira AD et al. Feridas em membros inferiores em diabéticos e não diabéticos: estudo de sobrevivência. *Rev Gaúcha Enferm.* 2019;40:e20180016. doi: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20180016>
28. Conselho Federal de Enfermagem, Brasília. Resolução Cofen n. 567/2018. O Conselho Federal de Enfermagem – Cofen, no uso das atribuições que lhe são conferidas pela Lei nº 5.905, de 12 de julho de 1973, e pelo Regimento da Autarquia, aprovado pela Resolução Cofen nº 421, de 15 de fevereiro de 2012. Brasília: Cofen; 29 de janeiro de 2018.