

Heberprot-p® e ozônioterapia no tratamento de úlceras de pé diabético: uma revisão bibliográfica

Heberprot-p® and ozone therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a bibliographic review

Heberprot-p® y ozonoterapia en el tratamiento de las úlceras diabéticas del pie: una revisión bibliográfica

Recebido: 07/11/2021 | Revisado: 15/11/2021 | Aceito: 17/11/2021 | Publicado: 24/11/2021

Liz Joana Oliveira Martines

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5889-5391>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: liz.joana05@gmail.com

Pedro Vieira da Silva Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1209-9346>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: pedrovieira_sn11@hotmail.com

Jessica Vanina Ortiz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-6816>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: ortiz.jvm@gmail.com

Resumo

Introdução: O Diabetes Mellitus (DM) é uma questão de saúde pública por representar, a 3ª maior causa de mortes no mundo, ela acarreta diversas complicações para a vida de seus portadores, dentre elas o pé diabético que tem um grande impacto sobre a qualidade de vida do paciente, e vale ressaltar que o tratamento tem um elevado custo financeiro. Portanto, o objetivo deste trabalho foi descrever a eficácia da ozônioterapia e do Heberprot-P® no tratamento de úlceras de pé diabético. **Metodologia:** O estudo é uma revisão bibliográfica em que a busca de artigos científicos foi realizada nas bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde* (LILACS) e *National Library of Medicine and the National Institute of Health* (Pubmed). **Resultados e discussão:** Quando não controlada, em longo prazo, a DM pode acarretar diversas complicações, como o pé diabético que é caracterizado por lesões nos pés do indivíduo ocasionado pela tríade peculiar do DM: neuropatia, doença vascular periférica e infecção. O tratamento do pé diabético adequado depende da avaliação clínica minuciosa e da equipe multidisciplinar, que irá fazer o aconselhamento, tratamento e acompanhamento. **Considerações finais:** O tratamento do pé diabético com o Heberprot-P® e ozônioterapia tem se demonstrado de grande eficácia e de custo financeiro mais baixo que os tratamentos convencionais. Ambos apresentam celeridade no processo de cicatrização da ferida, e diminuição no tempo de internação, bem como redução na necessidade de amputação de membros. Vale lembrar que a ozônioterapia não deve ser utilizada como tratamento único, mas sim, sempre em combinação a outro tipo de tratamento.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Heberprot-P®; Pé diabético; Terapia; Úlceras.

Abstract

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) is a public health issue as it represents the 3rd largest cause of death in the world, it causes several complications for the lives of its patients, including the diabetic foot, which has a great impact on the quality of life of the patient, and it is noteworthy that the treatment has a high financial cost. Describe the effectiveness of ozone therapy and Heberprot-P® in the treatment of diabetic foot ulcers. **Methodology:** The search for scientific articles was performed in electronic databases: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Latin American Literature on Health Sciences* (LILACS), *National Library of Medicine and the National Institute of Health* (Pubmed). **Results and Discussion:** When uncontrolled, in the long term, DM can lead to several complications, such as the diabetic foot, which is characterized by lesions on the individual's feet caused by the peculiar triad of DM: neuropathy, peripheral vascular disease and infection. The proper treatment of Diabetic Foot depends on a thorough clinical evaluation and a multidisciplinary team, which will provide counseling, treatment and follow-up. **Final Considerations:** The treatment of diabetic foot with Heberprot-P® and ozone therapy has been shown to be highly effective and cheaper than conventional treatments. Both present speed in the wound healing process, and a reduction in the length of hospital stay, as well as a reduction in the need for limb amputation. Remember that ozone therapy should not be used as a single treatment, but always in combination with another type of treatment.

Keywords: Diabetes mellitus; Heberprot-P®; Diabetic foot; Therapy; Ulcers.

Resumen

Introducción: La Diabetes Mellitus (DM) es un problema de salud pública ya que representa la tercera causa de muerte en el mundo, ocasiona varias complicaciones para la vida de sus pacientes, entre ellos el pie diabético, el cual tiene un gran impacto en la calidad de vida de paciente, y es de destacar que el tratamiento tiene un alto costo económico. Por lo tanto, el objetivo deste trabajo fué describir la eficacia de la ozonoterapia y Heberprot-P® en el tratamiento de las úlceras del pie diabético. **Metodología:** La búsqueda de artículos científicos se realizó en bases de datos electrónicas: Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS), Biblioteca Nacional de Medicina e Instituto Nacional de Salud (Pubmed). **Resultados y discusión:** Cuando no se controla, a largo plazo, la DM puede dar lugar a diversas complicaciones, como el pie diabético, que se caracteriza por lesiones en el pie del individuo provocadas por la peculiar tríada de la DM: neuropatía, vasculopatía periférica e infección. El tratamiento adecuado del pie diabético depende de una evaluación clínica exhaustiva y de un equipo multidisciplinario, que brindará asesoramiento, tratamiento y seguimiento. **Consideraciones finales:** El tratamiento del pie diabético con Heberprot-P® y la ozonoterapia ha demostrado ser muy eficaz y más económico que los tratamientos convencionales. Ambos presentan rapidez en el proceso de cicatrización de heridas, reducción de la estancia hospitalaria y reducción de la necesidad de amputación de miembros. Recuerda que la ozonoterapia no debe utilizarse como tratamiento único, sino siempre en combinación con otro tipo de tratamiento.

Palabras clave: Diabetes mellitus; Heberprot-P®; Pie diabético; Terapia; Úlceras.

1. Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é considerado uma questão de saúde pública por representar, a terceira maior causa de mortes no mundo, principalmente em países em desenvolvimento. Estima-se que haja aproximadamente 415 milhões de pessoas vivendo com o diabetes e a International Diabetes Federation faz uma projeção para ser superior a 628,6 milhões em até duas décadas (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019).

O DM acarreta diversas complicações para a vida de seus portadores, como por exemplo a cegueira, a hipertensão e outras. Uma das mais graves é o pé diabético, que tem um grande impacto sobre a qualidade de vida do paciente, atingindo também negativamente seus familiares, e vale ressaltar que o tratamento tem um elevado custo financeiro (International Working Group on the Diabetic Foot, 2019). A probabilidade de desenvolver úlcera no pé diabético ao longo da vida é de 19 e 34%, e essas lesões precedem 85% das amputações (SBD, 2019).

O tratamento do pé diabético baseia-se principalmente na melhora de desconfortos e depende do seu grau de comprometimento, presença ou não de ulceração, isquemia, infecção e controle metabólico. Se houver infecção é realizado antibioticoterapia por via venosa, em alguns casos sendo necessária intervenção cirúrgica. Os cuidados e condutas devem ser realizados por uma equipe multidisciplinar para que se alcance um bom êxito no tratamento (Pereira & Almeida, 2020).

Como terapia medicamentosa, se destaca o uso do Heberprot-P®, criado em Cuba e já utilizado em diversos países, porém no Brasil ainda se encontra em fase de estudos para liberação desde o ano de 2013. O Heberprot-P® é um medicamento injetável, aplicado diretamente no local da lesão de forma intralesional, que tem como principal componente o fator humano de crescimento recombinante (FHCrec), o medicamento tem demonstrado aceleração na cicatrização de úlceras profundas e complexas, diminuindo grandemente o tempo de internação e o mais importante, diminuição na necessidade de amputação do membro (Gálvez & Rodríguez, 2020).

Não há na literatura a indicação de uma técnica específica para o tratamento do pé diabético. Porém, a ozônioterapia vem se destacando como adjuvante terapêutico, pois tem eficácia no reparo tecidual, redução da adesão plaquetária, efeito analgésico e anti-inflamatório, bem como propriedades antimicrobianas. Vale ressaltar que seu uso tem apresentado importantes reduções no tempo de recuperação, grande efetividade e adesão do paciente, com um custo total de tratamento bem menor que o convencional (Severo et al., 2019).

Diante da necessidade de se buscar as melhores condutas e terapêuticas no tratamento do pé diabético, este estudo buscará se aprofundar no conhecimento sobre a técnica de ozônioterapia e o uso do medicamento Heberprot-P®, pois estes têm despertado grande interesse no meio científico, uma vez que podem apresentar baixo custo, efetivos na diminuição do tempo

de internação e melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Portanto, o presente estudo visa contribuir de maneira positiva no âmbito acadêmico, com a colaboração de divulgar mais informações sobre estas terapias que podem ser um grande diferencial na vida do futuro profissional de Biomedicina. O objetivo geral do trabalho é Descrever a eficácia da ozônioterapia e do Heberprot-P® no tratamento de úlceras de pé diabético.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a eficácia da ozônioterapia e do Heberprot-P® no tratamento de úlceras de pé diabético com o como objetivo de compreender o tema em estudo. A revisão de literatura tem o intuito de sintetizar os estudos anteriores sobre o tema abordado, demonstrando que o conhecimento nunca se encerra em si, sempre podemos discutir o mesmo tema a partir de novas abordagens e agregar novos significados e, bem como um olhar mais apurado sobre o objeto estudado (Prodanov & Freitas, 2013).

A busca de artigos científicos foi realizada nas bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde* (LILACS), *National Library of Medicine and the National Institute of Health* (Pubmed). Como critérios de inclusão, foram selecionadas publicações de 2011 a 2021, artigos científicos com resumos e textos completos em idiomas português, espanhol e inglês disponíveis na íntegra para análise, e foram excluídos protocolos, culturas in vitro, estudos com datas anteriores a 2011, e que estavam fora do contexto.

A busca se deu através das seguintes palavras-chave: Diabetes mellitus; Heberprot-P®; Pé diabético; Terapia; Úlceras, e seus correspondentes nas demais línguas. A disposição das estratégias de busca utilizadas está no Quadro 1.

Quadro 1 – Estratégia de busca na base de dados.

Base de dados	Estratégias de busca
Scielo	Ozônio; pé diabético; diabetes mellitus, Heberprot-P®, úlceras de pé diabético; heberprot-p na cicatrização do pé diabético.
Lilacs	Ozonoterapia y el pie diabético; pie diabético, Heberprot-P®, úlceras de pie diabético, diabetes mellitus y heberpro-p.
Pubmed	Diabetes mellitus, diabetic foot ulcers, ozone therapy, treatment of heberprot-p, diabetic foot ulcers and ozone therapy, diabetic foot ulcers and heberprot-p.

Fonte: Autores (2021).

3. Resultados e Discussão

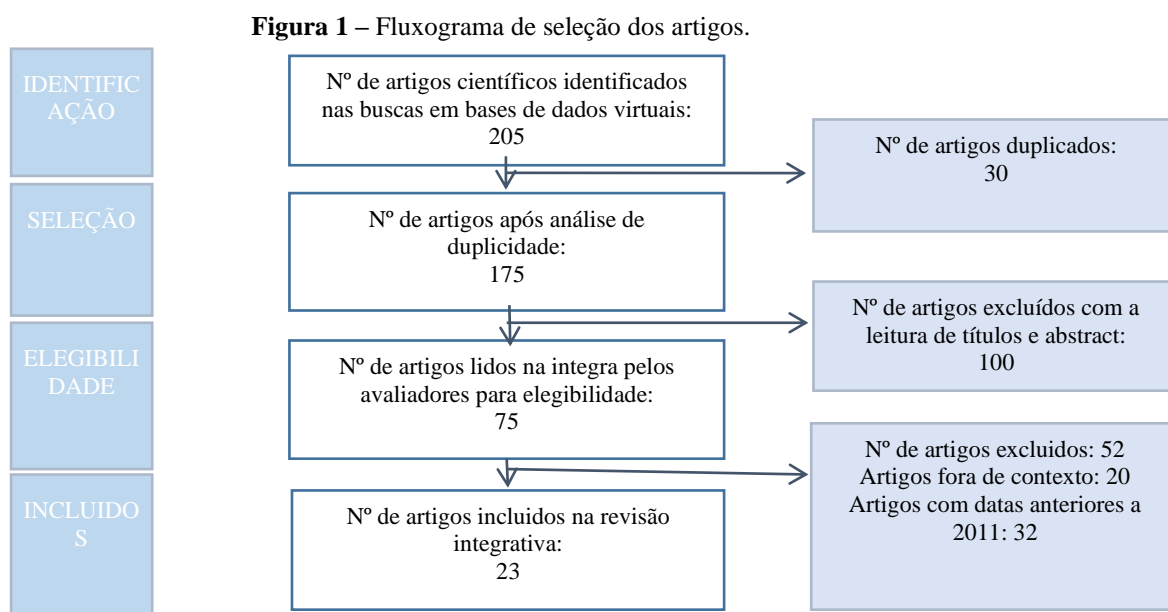
Trata-se de uma revisão bibliográfica sobre a eficácia da ozônioterapia e do Heberprot-P® no tratamento de úlceras de pé diabético com o como objetivo de compreender o tema em estudo. A revisão de literatura tem o intuito de sintetizar os estudos anteriores sobre o tema abordado, demonstrando que o conhecimento nunca se encerra em si, sempre podemos discutir o mesmo tema a partir de novas abordagens e agregar novos significados e, bem como um olhar mais apurado sobre o objeto estudado (Prodanov & Freitas, 2013).

A busca de artigos científicos foi realizada nas bases de dados eletrônicas: *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde* (LILACS), *National Library of Medicine and the National Institute of Health* (Pubmed). Como critérios de inclusão, foram selecionadas publicações de 2011 a 2021, artigos científicos com resumos e textos completos em idiomas português, espanhol e inglês disponíveis na íntegra para análise, e foram excluídos protocolos, culturas in vitro, estudos com datas anteriores a 2011, e que estavam fora do contexto.

A busca se deu através das seguintes palavras-chave: Diabetes mellitus; Heberprot-P®; Pé diabético; Terapia; Úlceras, e seus correspondentes nas demais línguas. A disposição das estratégias de busca utilizadas estão no Quadro 1.

3. Resultados e Discussão

Foram encontrados no período de janeiro a outubro de 2021, 205 estudos nas plataformas digitais SciELO, Lilacs e PubMed, também foram utilizados alguns livros e revistas digitais, após uma criteriosa leitura foram selecionados 23 estudos que foram incluídos na presente revisão, conforme demonstrado no fluxograma da Figura 1.



3.1 Diabetes mellitus (DM)

O DM é um transtorno metabólico de origem múltipla que ocorre quando o pâncreas não é capaz de produzir insulina suficiente, deixando o organismo com carência, ou devido a alguma falha na funcionalidade da insulina (SILVEIRA *et al.*, 2019). Se caracteriza por hiperglicemia persistente e que afeta o metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, tornando-se um problema de saúde pública devido à sua crescente prevalência (Brasil, 2013).

É classificada em 2 grupos principais de acordo com o mecanismo de causa: DM tipo 1, DM tipo 2, há também o diabetes gestacional. No tipo 1, o próprio sistema imunológico ataca as células beta pancreáticas, impedindo a liberação de insulina suficiente para o organismo, assim a glicose não consegue ser usada como energia e permanece circulante no corpo (SBD, 2017). No tipo 2, há uma falha na função da insulina, o organismo não consegue captá-la adequadamente, além disso ocorre redução gradativa desse hormônio pelo pâncreas (Alvarez, 2013). O diabetes gestacional é classificado como um subtipo de resistência à insulina provocada pelos hormônios da gestação, que normalmente desaparece após o parto, quando adequadamente tratado (Almeida, 2017). Os sinais e sintomas mais comuns da DM são poliúria, polifagia e perda de peso sem causa aparente, tais sinais são mais prevalentes no tipo 1 (Brasil, 2018).

Em 2019, o número de pessoas com DM, no mundo, era de 464,1 milhões dos quais 1,1 milhão eram crianças e adolescentes abaixo de 20 anos portadoras do tipo 1 (IDF, 2019). Este número está crescendo devido ao aumento na perspectiva de vida, da industrialização, aumento do sedentarismo e da obesidade. A estimativa para o número de casos em 2013 era de aproximadamente 11.933.580, dentro da faixa etária de 20 a 79 anos (SBD, 2014). Em 2019 havia 16,8 milhões de casos no Brasil e a projeção é de 26 milhões até 2045 (SBD, 2019).

Quando não controlada, a longo prazo, a DM pode acarretar diversas complicações, como disfunção e falência de órgãos, entre eles estão: cegueira, insuficiência renal e amputações de membros (Fonseca & Rached, 2019).

Deve-se dar grande atenção às complicações crônicas que podem ser divididas em: microvasculares, nas quais a neuropatia diabética e complicações vasculares em membros inferiores levam à amputações; e macrovasculares, que quando associadas a outros problemas pode ocasionar acidente vascular cerebral (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) (Castro *et al.*, 2021). A neuropatia diabética acomete 50% dos diabéticos, porém nem todos apresentam sintomas físicos, esses indivíduos têm acometimento nos membros inferiores a nível de funcionalidade e sensibilidade, portanto estes desenvolvem uma das complicações mais graves e numerosa, o pé diabético (Santos *et al.*, 2020).

O tratamento da DM baseia-se principalmente na mudança de hábitos comportamentais e alimentares e uso de medicamentos corretamente (Faria *et al.*, 2013). O DM tipo 1 além de terapia não farmacológica exige o uso de insulina, prescrito em esquema intensivo, com doses ajustadas de acordo com as glicemias capilares, de 3 a 4 doses por dia. Já o DM tipo 2, necessita de tratamento não farmacológico, muitas vezes complementado com antidiabéticos e uma ou duas doses de insulina basal (SBD, 2013).

Baseada em uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados e estudos observacionais sobre a eficácia comparativa dos medicamentos orais para o DM tipo 2, o *American College of Physicians* (ACP) apresentou uma diretriz de recomendação clínica sobre o tratamento farmacológico oral do DM tipo 2, que recomenda a metformina quando há necessidade de terapia medicamentosa para melhora do controle glicêmico, indicada como de 1ª linha por segurança a longo prazo, efeito neutro e redução de peso. Recomenda a adição de sulfonilureia, um inibidor da DPP-4 à metformina, pois muitos diabéticos necessitam da associação de outra medicação 2 anos após atingir controle glicêmico com monoterapia, e associar antidiabéticos orais com mecanismos de ação inversas proporciona queda adicional na glicemia e melhora quadro metabólico (Associação Nacional de Atenção ao Diabetes, 2017).

3.2 Pé diabético

O pé diabético é caracterizado por lesões nos pés do indivíduo ocasionado pela tríade peculiar do DM: neuropatia, doença vascular periférica e infecção. As lesões muitas das vezes só são percebidas em estágio avançado devido à perda da sensibilidade térmica e dolorosa, e infecções e deficiência da irrigação impedem a cicatrização contribuindo para a evolução da gangrena, Figura 2 (Santos, 2011). Também afetam a mobilidade, diminui a qualidade de vida e corresponde de 40% a 60% das amputações de membros inferiores não traumáticas (Padilha *et al.*, 2017).

Figura 2 – Pé diabético.



Fonte: Mediprax.

Os sinais e sintomas dependem da classificação fisiopatológica que pode ser: neuropático, isquêmico/vascular e misto (apresenta 3 ou mais sinais e sintomas das outras duas formas), conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2 – Classificação do pé diabético e seus respectivos sinais e sintomas.

Sinal/Sintomas	Pé Neuropático	Pé Isquêmico
Temperatura	Quente ou morno	Frio
Coloração	Normal	Pálido com elevação ou cianótico com declive
Aspectos da pele	Seca e fissurada	Fina e brilhante
Deformidade	Dedo em garra, em martelo, pé de Charcot ou outro	Ausentes
Sensibilidade	Diminuída, abolida ou alterada (parestesia)	Sensação dolorosa, aliviada quando as pernas estão pendentes
Pulsos pediais	Amplios e simétricos	Diminuídos ou ausentes
Calosidades	Presentes, na planta dos pés	Ausentes
Edema	Presente	Ausente
Localização comum da úlcera (se houver)	1° e 5° metacarpos e calcâneo (posterior), redondas, com anel querotásico periulcerativo; não dolorosas	Latero-digital; sem anel querotásico; dolorosas

Fonte: Brasil (2016).

O tratamento do pé diabético adequado depende da avaliação clínica minuciosa e da equipe multidisciplinar, que irá fazer o aconselhamento, tratamento e acompanhamento, tal tratamento deve ser individualizado e levar em consideração as diferentes realidades, protocolos e materiais disponíveis nos serviços de saúde, buscando prevenir as úlceras, infecções e possíveis amputações (Brasil, 2016). Dependendo das alterações que apresentar podem ser indicados o uso de cremes e óleos corporais, troca de calçados específicos, fisioterapia, entre outros.

Para a dor são utilizados analgésicos, quando há infecções faz-se uso de antibióticoterapia que dependerá da gravidade da infecção. Quando for leve, é indicado amoxicilina + clavulanato em ambulatório; na moderada, faz-se uso de antibiótico endovenoso e o tratamento pode ser hospitalar; as graves exigem tratamento hospitalar imediato por até 6 semanas (Brasil, 2013). Na presença de úlceras podem ser usados tanto terapia medicamentosa quanto algumas técnicas adjuvantes.

3.3 Heberprot-P® e Ozônioterapia no tratamento do pé diabético

Como terapia medicamentosa há um medicamento desenvolvido em Cuba que tem comprovada eficácia na cicatrização e fechamento das lesões do pé diabético, sendo também um tratamento de baixo custo (Calderín *et al.*, 2019). O Heberprot-P® é um medicamento novo e único no tratamento da úlcera do pé diabético e tem o fator de crescimento humano recombinante (FCH) como princípio ativo (Pérez *et al.*, 2018). Seu uso é feito de forma injetável diretamente sobre o local da lesão, pois acredita-se que quando injetado, o FCH, na base e paredes da ferida, reduz sua degradação depois da aplicação tópica e seu contato com a umidade da ferida (Berlanga *et al.*, 2013).

O fator de crescimento epidérmico presente no Heberprot-P® estimula a proliferação dos fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais dos vasos, ajudando assim, na cicatrização. Também possibilita a formação de um tecido de granulação na borda das úlceras, o que proporciona seu fechamento por segunda intenção ou por enxerto de pele, resultando em diminuição significativa nos riscos de amputação (Benavides *et al.*, 2014).

Uma técnica bastante discutida e estudada na atualidade é a ozonioterapia, indicada como adjuvante no tratamento de lesões do pé diabético principalmente por suas propriedades biooxidativas com efeito antimicrobianos e promoção de neoangiogênese (Franco *et al.*, 2019). Esta é uma terapia complementar e deve ser realizada junto com outros tratamentos alopáticos, como farmacológicos ou cirúrgicos, mas nunca como substituição (Manual da Ozonioterapia, 2020). É muito mais eficaz que os outros tratamentos convencionais trazendo benefícios como: melhora da circulação sanguínea, estimulação do sistema de defesa antioxidante, ativação de células imunitárias, modulação do sistema imunológico, ativação de células vermelhas e desinfecção e limpeza da ferida (Ozônio Line, 2020).

O ozônio é a forma triatômica do oxigênio, altamente reativa, mas instável, por isso, quando usado de forma medicinal deve ser gerado apenas no momento da aplicação, o que indica que o ozonioterapeuta deve possuir um gerador seguro e de boa qualidade (Barreira, 2014). A palavra ozônio vem do grego “Ozein” que significa cheiro, odor, por ter um cheiro característico. Para obter o gás de ozônio, é preciso um cilindro de oxigênio puro, e um gerador de ozônio onde são utilizadas altas descargas elétricas e por meio deste processo elétrico as moléculas de oxigênio se separam e transformam-se em Ozônio (O₃) (Matos Neto *et al.*, 2012).

No Brasil a ozonioterapia é reconhecida como uma prática integrativa e complementar pelo Ministério da Saúde na (Portaria nº 702 de 21/03/18), na Biomedicina a prática da ozonioterapia é regulamentada pelo Conselho Federal de Biomedicina na resolução Nº 320, de 15 junho de 2020.

O ozônio tem três possíveis mecanismos de ação: O primeiro está relacionado à inativa os micro-organismos. Nos fungos, o gás inibe o crescimento celular; em bactérias ocorre a interrupção da integridade do envelope celular através da oxidação das lipoproteínas e fosfolípidios; nos vírus, o ozônio faz uma lesão no capsídeo viral e interrompe o seu ciclo reprodutivo. O segundo estimula o metabolismo do oxigênio. O ozônio provoca um aumento na taxa de glicólise dos glóbulos vermelhos, elevando a estimulação do 2,3-difosfoglicerato, aumentando assim a quantidade de oxigênio liberado para os tecidos. Estimula a produção de enzimas que sequestram os radicais livres e protegem a parede celular, e de vasodilatadores, como a prostaciclina. O terceiro ativa o sistema imunológico. O ozônio administrado em concentrações entre 30 e 55µg/mL diminui o fator de interleucina-2 e de necrose tumoral, e aumenta a produção de interferon, assim diminuindo a intensidade das reações imunológicas subsequentes (Anagha *et al.*, 2016).

As formas de aplicação do ozônio varia bastante de acordo com a patologia, ele pode ser administrado de forma intramuscular, subcutânea, intra-vaginal, retal, intravenosa e autohemoterapia ozonizada (Lima & Silva, 2019). Essa flexibilidade pode garantir que a ação do gás tenha o efeito esperado seja em nível regional, local ou sistêmico. Quando o tratamento deseja ter um efeito local ou regional, o ideal é administrar por via tópica, muscular, intra ou peri-articular, subcutânea. Se o desejado é ter efeito sistêmico, a via de eleição é a venosa e a insuflação retal (Marques & Campebell, 2017).

Estudos tem demonstrado que há produção de ozônio na formação do complexo antígeno-anticorpo evidenciando assim que ela é produzida fisiologicamente no corpo humano, mais especificamente no sistema imunológico. O tratamento com ozônio por via tópica é aplicado, nas seguintes modalidades conforme Andrade (2019):

- Imersão transcutânea – aplicação do gás de ozônio através de "bags" ou "ensacados" de ozônio, vedado à pele, com um sistema de alimentação e de catalisação do gás. Também pode ser usada a bota de Rokitanky, ou ainda ventosas de zônio, a fim de evitar a inalação do mesmo;
- Água ozonizada – aplicada diferentes concentrações, dependendo do objetivo (alívio da dor, desinfecção ou efeitos anti-inflamatórios) e tipo do tecido da aplicação. Em contato com o tecido reage imediatamente. Tanto a água quanto o gás devem ser produzidos em dispositivos adequados e no momento do uso.
- Óleo ozonizado – é obtido por borbulhamento de ozônio-oxigênio em óleo vegetal à temperatura ambiente até solidificação. Em contato com o tecido, libera ozônio e é usado como preventivo, pois favorece o processo cicatricial. Não deve ser produzido na hora do uso, pois passa por um processo padronizado que depende de vários fatores, tendo também risco inflamável em casos de produção caseira.

Diante de todos esses benefícios e efeitos positivos é a terapia adjuvante mais utilizada atualmente, diminuindo o tempo de internação, número de amputações, bem como se apresenta como um tratamento de baixo custo.

Dos 23 artigos incluídos neste estudo, foram apenas 10 que tiveram realmente o processo de tratamento de ambos para comparação. O Quadro 3. demonstra os principais resultados alcançados no tratamento do pé diabético através do uso do Heberprot-P® e da ozônioterapia:

Quadro 3 – Resultados do tratamento com Heberprot-P e Ozônioterapia.

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESULTADOS
BERLANGA <i>et al.</i> , 2013.	Heberprot-P®: un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético.	Favorável relação risco-benefício ao acelerar a cura, reduzir a recorrência e atenuar o risco de amputação.
BENAVIDES; MEDEROS; PÉREZ, 2014.	Resultados de la utilización del Heberprot-P®.	A eficácia do tratamento heberprot-P® foi significativamente alta. A comparação entre os tratados e os não tratados com heberprot-P® mostrou que o número de amputações principais do primeiro foi muito menor.
BARRIOS <i>et l.</i> , 2015.	Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque	77 pacientes foram tratados com Heberprot-P®, em 6 diabéticos que apresentaram alguma contraindicação para sua aplicação, foram utilizadas terapias de recursos (em 5 pacientes de terapia de ozônio e em um campo magnético) e 30 pacientes foram atendidos por apresentar um pé de alto risco. Resultados: No grupo tratado com Heberprot-P® nenhuma amputação importante foi registrada e todas acabaram curadas. O resultado final do grupo tratado com terapias de recurso foi favorável.
PÉREZ; LADOY; BAHADES, 2017.	Aplicación del Heberprot-P ® en un paciente con pie diabético neuroinfeccioso	O paciente fez uso de heberprot-P® como parte do tratamento, as primeiras 3 ampolas de 75 mg cada uma e depois 8 ampolas de 25 mgs. Com 11 semanas após o início da terapia, conseguiu a cura completa da lesão.
PÉREZ; CALLIS; VALDENEBRO; SORRIBE, 2018.	Costo-beneficio del tratamiento con Heberprot-P® en pacientes con pie diabético.	Apesar do alto custo de implementação do novo tratamento, constituiu um benefício significativo para os afetados, pois evitou a aplicação de técnicas cirúrgicas e amputações; Além disso favoreceu uma melhor qualidade de vida, estendeu a vida socialmente útil, diminuiu problemas do sociais e um alto gasto em assistência social.
ANDRADE, 2019.	Revisão Bibliográfica Sobre Ozonioterapia Tópica no Tratamento de Úlceras em Membros Inferiores	Os estudos mostraram que a ozonoterapia tópica pode ser eficaz na cicatrização e desinfecção de feridas crônicas, porém apenas alguns são conclusivos no que diz respeito a diferenças significativas em relação aos grupos-controle.
CALDERÍN <i>et al.</i> , 2019.	Resultados de la aplicación de Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético	De 41 pacientes com com úlcera do pé diabético, 32 (78,0%) alcançaram a cura total com aproximadamente 20 semanas de tratamento.
FRANCO; BEZERRA; SILVA; MARTINS, 2019.	Uso terapêutico de ozônio No tratamento de lesões cutâneas	A maioria dos artigos analisados referiu sobre aplicação do ozônio em feridas de pé diabético, com redução da ferida e cicatrização. A análise dos resultados desse estudo permitiu estabelecer recomendações sobre o uso de ozônio somente em lesões cutâneas referentes a úlceras de pés diabéticos
MARTINEZ <i>et al.</i> , 2019.	Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia	Verificou-se que a maioria dos pacientes que usaram o tratamento misto com Heberprot-P® e Ozonioterapia teve uma boa resposta ao tratamento (60,5%) e um tempo de granulação entre 2 e 4 semanas (55,6%) e tempo de internação de 11 a 21 dias.
MARCHESSINI; RIBEIRO, 2020.	Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas.	O processo de cicatrização foi quantificado pela área total da lesão tratada e, neste aspecto, a ozonioterapia demonstrou um resultado positivo, acarretando a redução da ferida.

Fonte: Autores (2021).

4. Considerações Finais

O tratamento do pé diabético com o Heberprot-P® e ozonioterapia tem se demonstrado de grande eficácia e de custo financeiro mais baixo que os tratamentos convencionais. Ambos apresentam celeridade no processo de cicatrização da ferida, e diminuição no tempo de internação, bem como redução na necessidade de amputação de membros. Vale lembrar que a ozônioterapia não deve ser utilizada como tratamento único, mas sim, sempre em combinação a outro tipo de tratamento.

Todos os estudos sobre o uso do Heberprot-P®, demonstram resultados satisfatórios, principalmente por tratar lesões profundas e complexas, restaurando assim, a autoestima do paciente bem como melhorando sua qualidade de vida, ajudando-o a se recuperar mais rápido. A ozônioterapia, apesar de não ser uma técnica tão recente, ainda possui poucos estudos voltados para o tratamento do pé diabético, no entanto, a escassa literatura também demonstra resultados satisfatórios, principalmente na

melhora da circulação sanguínea, estimulação do sistema de defesa antioxidante, e desinfecção e limpeza da ferida. Sendo assim, não há evidências, ainda, de que a ozônioterapia seja mais eficaz que o Heberprot-P®.

Assim, sugere-se o incentivo de mais estudos voltados à essa temática ajudando assim, não só o meio acadêmico a conhecer mais sobre essa técnica, como também, estimulando a adoção deste tratamento, a fim de recuperar um maior número de pacientes possíveis, bem como ajudar a diminuir os gastos com saúde no país.

Agradecimentos

Agradeço a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização e sucesso do artigo.

Referências

- Almeida, M., de Obstetrícia, S., Barreto, M. B., & Rocha, R. A. (2017). Consenso “diabetes gestacional”: Atualização 2017. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 12(1), 24-38.
- Andrade, A. L. N. (2019). Revisão bibliográfica sobre ozonoterapia tópica no tratamento de úlceras em membros inferiores. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Fisioterapia) - Federal de Uberlândia.
- Associação Nacional de Atenção ao Diabetes (2017). Tratamento farmacológico do Diabetes Mellitus tipo 2: atualização do protocolo clínico do American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, <<https://www.anad.org.br/tratamento-farmacologico-do-diabetes-mellitus-tipo-2-Atualizacao-do-protocolo-clinico-do-american-college-of-physicians/>>.
- Barreira, A. C. C. (2014). Ozonioterapia no tratamento de feridas. *Revista Terapias Coadjuvantes*, 8: 721-735.
- Barrios, J. A., Acosta Ravelo, Y., Martínez Díaz, Y., Melgarejo Rivero, B., & Torres Zaldivar, A. (2015). Atención multidisciplinaria con terapia avanzada y de recurso a pacientes con pie diabético en Mayabeque. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vasculard*, 16(2), 139-153.
- Benavides, C. G., Mederos, L. M. P., & Pérez, G. P. (2014). Resultados de la utilización del heberprot-P®. *Acta Médica del Centro*, 8(4), 16-23.
- Berlanga, J., Fernández, J. I., López, E., López, P. A., del Río, A., Valenzuela, C., & Herrera, L. (2013). Heberprot-P: un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético. *Medicc Review*, 15(1), 11-15.
- Brasil. (2018) Secretaria de Estado da Saúde. Gerência de Atenção Básica/Atenção Primária à Saúde. Linha de Cuidado à pessoa com Diabetes Mellitus. Santa Catarina: Governo do Estado de Sant Catarina.
- Brasil. Ministério da Saúde (2013). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do pé diabético: estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde (2013). Diário Oficial da União. Portaria nº 702 de 21/03/18. Ministério da Saúde, 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde (2013). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Ministério da Saúde.
- Calderín, G. L., Vidal, A. T. F., Fernández, A. G., Herrera, A. D. L. C. N., & Lara, E. M. (2019). Resultados de la aplicación de Heberprot-P para el tratamiento de la úlcera del pie diabético. *Medisur*, 17(5), 641-649.
- Castro, R. M. F., do Nascimento Silva, A. M., da Silva, A. K. D. S., de Araújo, B. F. C., Maluf, B. V. T., & Franco, J. C. V. (2021). Diabetes mellitus e suas complicações-uma revisão sistemática e informativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1), 3349-3391.
- Conselho Federal De Biomédicina (2020.). Diário Oficial da União. Resolução nº 320, de 15 de junho de 2020.
- Faria, H. T. G., Rodrigues, F. F. L., Zanetti, M. L., Araújo, M. F. M. D., & Damasceno, M. M. C. (2013). Fatores associados à adesão ao tratamento de pacientes com diabetes mellitus. *Acta Paulista de Enfermagem*, 26, 231-237.
- Fonseca, K. P., & Abi Rached, C. D. (2019). Complicações do diabetes mellitus. *International Journal of Health Management Review*, 5(1).
- Franco, D. F. R., Bezerra, S. A. R., Silva, T. G. M., & Martins, C. C. (2019). Uso terapêutico do ozônio no tratamento de lesões cutâneas. *unifunc ciências da saúde e biológicas*, 3(5).
- Gálvez, I., & Rodríguez Rodríguez, Y. (2020). Úlcera del pie diabético tratado con Heberprot-p®. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vasculard*, 21(1).
- International Diabetes Federation (2019). Atlas de Diabetes da IDF. <<https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>>.
- International Working Group on the Diabetic Foot (2019). Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-guidelines-2019.pdf>.
- Lima, H. A. C., & Silva, P. T. G. (2019). Aplicabilidade da ozonioterapia no tratamento de ferida secundária a fratura exposta: Relato de caso. Anais Do 18º Simpósio de TCC e 15º Seminário de IC Do Centro Universitário ICESP, 1663–1668.

- Manual Da Ozonioterapia: Protocolos internacionais (2020). (2a ed.) <https://www.aboz.org.br/biblioteca/livros-digitalizados/>.
- Marchesini, B., & Bazi Ribeiro, S. (2020). *Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas*. Fisioterapia Brasil, 21(3).
- Marques, A. S. (2017). Ozonioterapia em feridas de equinos-revisão. *Revista Científica de Medicina Veterinária do UNICEPLAC*, 4(2), 31-45.
- Matos Neto, A., Joaquim, J., Escodro, P. B., Souza, F. B. D., & Paula, V. G. D. (2015). Ozonioterapia no tratamento de ferida contaminada pós-resssecção de sarcoide em muar (relato de caso). *R. bras. Med. equina*, 10-12.
- Mediprax (2020). Lesiones-En-Pie-Diabético. <https://mediprax.mx/5-momentos-cuando-se-recomienda-usar-plantillas-ortopedicas/lesiones-en-pie-diabetico/>. Acesso em: 07 nov. 2021.
- Ozonio Line (Revista Digital) (2020). Conheça mais sobre os benefícios do ozônio. <https://www.ozonioline.com.br>.
- Padilha, A. P., Rosa, L. M. D., Schoeller, S. D., Junkes, C., Mendez, C. B., & Martins, M. M. F. P. D. S. (2018). Manual de cuidados às pessoas com diabetes e pé diabético: Construção por scoping study. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 26.
- Pereira, B., & de Almeida, M. A. R. (2020). A importância da equipe de enfermagem na prevenção do pé diabético. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, 3(7), 27-42..
- Perez, E. D. J. M., Callis, G. P., Valdenebro, L. R., & Sorribe, R. F. (2018). Cost-benefit of the treatment with Heberprot-P® in patients with diabetic foot. *MediSan*, 22(03), 223-233.
- Pérez, L., Estrada Ladoy, L., & Bertrán Bahades, J. (2017). Aplicación del Heberprot-P® en un paciente con pie diabético neuroinfeccioso. *Medisan*, 21(9), 2029-2034.
- Prodanov, C. C., & De Freitas, E. C. (2013). Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico-2ª Edição. Editora Feevale.
- Santos, A. C. S. V. D. (2018). Ozonioterapia como terapia adjunta à raspagem no tratamento periodontal de pacientes com Diabetes mellitus: série de casos. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia) Universidade de Brasília.
- Santos, I. C. R. V., Bezerra, G. C., Souza, C. L. D., & Pereira, L. C. (2011). Pé diabético: apresentação clínica e relação com o atendimento na atenção básica. *Rev Rene. Fortaleza*, 12(2), 393-400.
- Santos, W. P., de Freitas, F. B. D., Soares, R. M., de Andrade Souza, G. L., de Sousa Campos, P. I., de Oliveira Bezerra, C. M., & dos Santos Barbosa, L. D. (2020). Complicações do diabetes mellitus na população idosa. *Brazilian Journal of Development*, 6(6), 33283-33292.
- Severo, P. D. C., Muller, F., & Carvalho, J. S. (2019). Ozonioterapia: Suas diversas aplicações clínicas e perspectivas para o tratamento da úlcera venosa. Anais do Seminário Tecnologias Aplicadas a Educação e Saúde.
- Shete, A. V., Subramaniam, A. V., Sable, D. M., Patil, S. V., Chavan, M. S., Shete, M. V., & Diwan, N. N. (2016). Ozone therapy: healing properties of the blue gas. *International Journal of Oral Health Dentistry*, 2(1), 35-38.
- Silveira, E. C., de Lima, F. V. M., Rodrigues, F. D. L., da Silva, L. S., & Mendes, I. C. (2019). Diabetes: tipos e ação do profissional de saúde no seu tratamento. *Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem*, 4(2).
- Sociedade Brasileira de Diabetes (2014). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015. Clannad; 2014. <<https://diabetes.org.br>>. Acesso em: 19/04/2021.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (2017). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio Sociedade Brasileira de Diabetes Editora Clannad.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (2019). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019. <<https://diabetes.org.br>>.