

Influência da ozonioterapia como adjuvante no tratamento de lesões ulcerosas em pacientes portadores de diabetes mellitus

Influence of ozone therapy as an adjunct in the treatment of ulcerative lesions in patients with diabetes mellitus

Influencia de la ozonoterapia como coadyuvante en el tratamiento de lesiones ulcerativas en pacientes con diabetes mellitus

Recebido: 01/03/2022 | Revisado: 08/03/2022 | Aceito: 14/03/2022 | Publicado: 21/03/2022

Beatriz Fontenelle Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5735-6866>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: beatriz.fc@discente.ufma.br

Luana Cristina Moreira de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0066-6481>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: luana.cmo@discente.ufma.br

Jean Bismarck Ferreira Ramalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0992-7844>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: jean.bismarck@discente.ufma.br

Kallyne Bezerra Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2699-7710>
Instituto Florence de Ensino Superior, Brasil
E-mail: kallynefitoterapia@gmail.com

Kardene Pereira Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9705-0877>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: kardene02@gmail.com

Sueli de Souza Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4127-7324>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: sueli.costa@ufma.br

Débora Luana Ribeiro Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9817-5647>
Universidade Federal do Maranhão, Brasil
E-mail: deboraluana@ufma.br

Resumo

Introdução: a diabetes mellitus se caracteriza por ser um problema de grande desordem mundial, com capacidade de morbidades agudas e crônicas. Uma das principais desordens são as lesões ulcerosas nas extremidades, como nos pés, e quando há uma má evolução do quadro do paciente, pode resultar em amputação do membro afetado. A ozonioterapia é uma opção de tratamento alternativo para esses tipos de lesões devido a sua atuação no estresse oxidativo, o que resulta numa boa recuperação do indivíduo, com subsequente angiogênese e cicatrização das lesões, podendo ser usado de forma adjuvante ao tratamento convencional, já que tem ação antimicrobiana. **Objetivo:** Verificar a partir da literatura disponível qual a influência da ozonioterapia como adjuvante no tratamento de feridas ulcerosas de pé diabético. **Metodologia:** Revisão integrativa de literatura a partir dos descritores “Ozônio”, “Terapias complementares”, “Pé Diabético” e “Diabetes Mellitus”, por meio da base de dados PubMed e BSV, resultando em 17 artigos para análise completa e selecionando 11 com maior relevância. **Resultados:** A ozonioterapia pode ser usada como tratamento adjuvante no tratamento de úlceras do pé diabético, como foi concluído em 8 (72,7%) estudos analisados, porém 3 (27,2%) concluíram que não havia estudos suficientes para um desfecho sobre o assunto, além de alertarem para que as terapias adjuvantes só sejam usadas quando os tratamentos convencionais não forem eficazes. Apesar das evidências positivas observadas em relação ao uso do ozônio de modo adjuvante no tratamento de úlceras do pé diabético, no Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) estabelece a ozonioterapia apenas como procedimento experimental. **Conclusão:** A grande maioria dos artigos analisados nesta revisão de literatura indicam que a ozonioterapia é eficiente no tratamento das lesões ulceradas em pacientes diabéticos, porém a quantidade de estudos realizados nessas áreas ainda é reduzida, fazendo-se necessária uma gama maior e mais diversificada de estudos referentes a essa prática alternativa.

Palavras-chave: Ozônio; Terapias complementares; Pé diabético; Diabetes Mellitus.

Abstract

Introduction: diabetes mellitus is characterized by being a problem of great global disorder, with the capacity for acute and chronic morbidities. One of the main disorders is ulcerative lesions in the extremities, as in the feet, and when there is a bad evolution of the patient's condition, it can result in amputation of the affected limb. Ozone therapy is an alternative treatment option for these types of injuries due to its performance in oxidative stress, which results in a good recovery of the individual, with subsequent angiogenesis and wound healing, and can be used in addition to conventional treatment, since has antimicrobial action. **Objective:** To verify from the available literature what is the influence of ozone therapy as an adjuvant in the treatment of ulcerous wounds of diabetic foot. **Methods:** Integrative literature review based on the descriptors "Ozone", "Complementary Therapies", "Diabetic Foot" and "Diabetes Mellitus", using the PubMed and BSV database, resulting in 17 articles for complete analysis and selecting 11 with greater relevance. **Results:** Ozone therapy can be used as an adjunctive treatment in the treatment of diabetic foot ulcers, as concluded in 8 (72.7%) studies analyzed, but 3 (27.2%) concluded that there were not enough studies for an outcome on the subject, in addition to warning that adjuvant therapies are only used when conventional treatments are not effective. Despite the positive evidence observed in relation to the use of ozone as an adjuvant in the treatment of diabetic foot ulcers, in Brazil, the Federal Council of Medicine (CFM) establishes ozone therapy only as an experimental procedure. **Conclusion:** Most articles analyzed in this literature review indicate that ozone therapy is efficient in the treatment of ulcerated lesions in diabetic patients, however the number of studies carried out in these areas is still reduced, making a larger and more diverse range of studies necessary referring to this alternative practice.

Keywords: Ozone; Complementary therapies; Diabetic foot; Diabetes Mellitus.

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus se caracteriza por ser un problema de gran desorden a nivel mundial, con capacidad de morbilidad aguda y crónica. Uno de los principales trastornos son las lesiones ulcerativas en las extremidades, como los pies, y cuando hay una mala evolución del estado del paciente, se puede llegar a la amputación del miembro afectado. La ozonoterapia es una opción de tratamiento alternativo para este tipo de lesiones por su acción sobre el estrés oxidativo, lo que se traduce en una buena recuperación del individuo, con la posterior angiogénesis y cicatrización de heridas, y puede utilizarse como coadyuvante del tratamiento convencional, ya que hay acción antimicrobiana. **Objetivo:** Verificar a partir de la literatura disponible la influencia de la ozonoterapia como coadyuvante en el tratamiento de heridas ulcerativas en pie diabético. **Metodología:** Revisión integrativa de la literatura basada en los descriptores "Ozono", "Terapias Complementarias", "Pie Diabético" y "Diabetes Mellitus", a través de la base de datos PubMed y BSV, resultando 17 artículos para su análisis completo y seleccionando 11 con mayor relevancia. **Resultados:** La ozonoterapia puede ser utilizada como tratamiento adyuvante en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, como se concluyó en 8 (72,7%) estudios analizados, pero 3 (27,2%) concluyeron que no había estudios suficientes para un desenlace sobre el tema, además de advertir que las terapias adyuvantes solo se utilizan cuando los tratamientos convencionales no son efectivos. A pesar de las evidencias positivas observadas sobre el uso del ozono como coadyuvante en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, en Brasil, el Consejo Federal de Medicina (CFM) establece la ozonoterapia sólo como un procedimiento experimental. **Conclusión:** La gran mayoría de los artículos analizados en esta revisión bibliográfica indican que la ozonoterapia es eficaz en el tratamiento de lesiones ulceradas en pacientes diabéticos, pero el número de estudios realizados en estas áreas es aún pequeño, requiriendo un abanico mayor y más diversificado de tratamientos estudios referentes a esta práctica alternativa.

Palabras clave: Ozono; Terapias complementarias; Pie diabético; Diabetes Mellitus.

1. Introdução

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica que está diretamente relacionada com os níveis elevados de glicose no sangue de um indivíduo. Existem vários subtipos de DM conhecidas e diagnosticadas ao longo da história, contudo, destacam-se a Diabetes Mellitus tipo 1, e a Diabetes Mellitus tipo 2. O tipo 1 caracteriza-se pela destruição das células betas existentes no pâncreas (possuindo um aspecto de patologia autoimune), o que leva a um quadro de ausência da insulina ou diminuição drástica do seu volume no organismo. Já o tipo 2, se dá principalmente pela resistência à insulina, resistência essa que pode surgir de múltiplas formas, porém normalmente se desenvolve por conta da obesidade e do envelhecimento (Sapra et al., 2020).

A chegada de uma epidemia de DM é uma das grandes realidades globais. Atualmente, existem estimativas de que população mundial com diabetes seja por volta 387 milhões e que se estenda aos 471 milhões em 2035 (Sociedade Brasileira

de Diabetes, 2015), já em países da América Central e do Sul, a prevalência de DM é de aproximadamente 26,4 milhões de pessoas podendo chegar a 40 milhões, até 2030 (International Diabetes Federation, 2012).

A diabetes se caracteriza por ser um grande problema de saúde a nível internacional, isso por estar diretamente relacionada a significativas taxas de mortalidade, visto que possui um grande risco de levar ao desenvolvimento de comorbidades agudas e crônicas. Dentre os problemas de caráter agudo estão a hipoglicemia, cetoacidose diabética e o coma hiperosmolar. Já no caso dos problemas crônicos, esses podem decorrer de alterações na microcirculação levando a retinopatia e nefropatia e, na macrocirculação ocasionando a cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular e doença vascular periférica e, também, neuropáticas (Vieira-Santos et al., 2008).

Dentre as principais desordens crônicas da DM está o pé diabético (ou úlceras de pés) sendo um dos distúrbios mais incapacitantes e temidos da doença, visto que pode acarretar algum tipo de deficiência nas extremidades inferiores, levando assim a uma possível perda na qualidade de vida das pessoas que são acometidas por tal agravo. Em casos mais graves, pode ocorrer a amputação desse membro, o que também possui um forte impacto socioeconômico. Vale ressaltar, que a incidência anual de úlceras nos pés é de aproximadamente 2%, já o indivíduo portador da diabetes tem cerca de 25% de chances de manifestar úlceras nos pés ao longo de toda sua vida (Brasil, 2013; Ramirez-Perdomo et al., 2019).

Atualmente nas rotinas hospitalares como principais medidas de intervenção ao problema do pé diabético, estão o tratamento sistêmico, com o intuito de promover o controle metabólico da diabetes, e as ações tópicas, que são desenvolvidas por uma ordem cronológica e/ou de necessidade, como o desbridamento de tecidos necrosados, drenagem do pus, curativos diários, antibioticoterapia apropriada e em alguns casos cirurgia ortopédica. Além de medidas que levam o paciente e familiares a realizarem o autocuidado, assim como atividades preventivas em âmbito domiciliar (Duarte & Gonçalves, 2011).

A ozonioterapia medicinal teve seu relato de aplicação, pela primeira vez, na Primeira Guerra Mundial, em soldados alemães com gangrenas pós-traumáticas, obtendo grande sucesso. (Bocci, 2005). Desde então, vem sendo utilizado de várias formas no meio médico.

O ozônio (O₃) é um gás presente na atmosfera e que é composto por três átomos de oxigênio com estrutura cíclica e segundo uma série de estudos, pode ser usado como recurso terapêutico contra várias patologias, devido às suas múltiplas e conhecidas propriedades, como funções antioxidantes e ação antibacteriana (Izadi et al., 2019).

Para que tenha a finalidade de uso medicinal, o ozônio não deve ser utilizado na sua forma pura, necessitando do uso conjunto com oxigênio puro para que não haja reação com outros gases, que podem ser tóxicos. Por isso, deve-se ter um gerador de ozônio seguro, atóxico e material resistente, além de que, na sua geração, pode ter uma variação da concentração de oxigênio e ozônio de até 95% para oxigênio e 5% para o ozônio (Oliveira, 2008).

A ozonioterapia - que segundo a Portaria N° 702, de 21 de março de 2018, passa a ser uma PIC (Prática Integrativa Complementar) - vem sendo empregada ao longo de vários anos como uma ferramenta adjuvante no tratamento de úlceras nos pés em pacientes com DM, principalmente em situações nas quais as técnicas de intervenção convencionais não se apresentam tão eficazes. O ozônio pode ser empregado para tratar infecções crônicas provocadas especialmente por microrganismos resistentes a antibióticos, ademais, a administração do ozônio pode levar a indução da tolerância ao estresse oxidativo e assim atuar como uma prevenção aos problemas causados por radicais livres. (Liu et al., 2015) (Izadi et al., 2019).

Apesar de seus inúmeros efeitos benéficos, há algumas desvantagens em seu uso. A reatividade do O₃ pode dar origem a uma cascata de reações - como a peroxidação de lipídios - gerando produtos de ozonização de lipídeos que desencadeiam a liberação de mediadores da inflamação, e podem, inclusive, induzir lesão e possível morte celular (Elvis & Ekta, 2011). Também não é recomendado seu uso via intravenosa devido ao risco de embolia pulmonar (Anzolin & Bertol, 2018).

Desse modo, partindo dos argumentos supracitados, surgiu a necessidade de promover tal estudo, realizando a compilação de informações acerca do uso da ozonioterapia como recurso terapêutico alternativo e complementar do pé diabético, tendo em vista que, muitas vezes, os métodos convencionais aplicados não correspondem às expectativas durante o processo de intervenção. Dados esses aspectos, o objetivo do seguinte estudo é verificar, a partir da literatura disponível, qual a influência da ozonioterapia como adjuvante no tratamento de feridas ulcerosas do pé diabético.

2. Metodologia

Este artigo é uma revisão integrativa de literatura feita a partir da busca das palavras-chave “Ozônio”, “Tratamento”, “Pé” e “Diabetes”, assim como seus respectivos termos em inglês, utilizando-se o operador booleano AND, por meio das bases de dados de busca National Library Of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Como resultado da busca, aparecem 64 resultados, tendo como critério de inclusão os artigos com texto disponível on-line e publicados a partir de 2010 até o ano de 2020 que estejam escritos em português ou inglês.

A partir da leitura prévia, foram descartados 4 artigos que estavam em língua espanhola ou em russo, 32 por estarem repetidos e/ou com data de publicação menor que 2010 e 2 por não ter o texto disponível on-line, resultando em 17 artigos para análise completa (Tabela 1), selecionando 11 com maior relevância.

Quadro 1. Divisão das publicações encontradas, com critérios de exclusão, número de admissões e o total.

Base de Dados	Em espanhol ou Russo	< 2010 ou repetidos	Não tem o texto disponível	Admitidos	Soma
PubMed	1	19	2	3	25
BVS	3	22	0	14	39
Total da busca					64

Fonte: Autores.

Na plataforma PubMed, nenhum artigo foi encontrado quando a busca foi feita em português, porém com 25 resultados na língua inglesa e 3 admitidos. Na BVS, foram 17 resultados na língua portuguesa e 22 em inglês, com admissão de 11 e 3 artigos, respectivamente.

Os trabalhos selecionados foram transcritos para duas tabelas com numeração em ordem crescente para melhor organização, no qual a primeira se divide em título, autores e ano de publicação, revista publicada, tipo de estudo e objetivos, enquanto no segundo quadro são apresentados os resultados de cada publicação, na mesma ordem numérica do primeiro quadro.

3. Resultados

A partir da leitura dos 17 trabalhos selecionados, 6 foram excluídos, nos quais 3 não contemplavam ao tema e 3 eram semelhantes, restando 11 artigos para discussão (Quadros 2 e 3).

Quadro 2. Estruturação das publicações sobre o uso da ozonioterapia em lesões ulceradas segundo o título, autor e ano de publicação, revista, tipo de estudo e objetivos de cada estudo.

Título	Autor e ano de publicação	Revista	Tipo de estudo	Objetivos
Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing.	Izadi et al., 2018	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	Estudo clínico randomizado simples-cego	Identificar a segurança e eficácia do ozônio na cura de úlceras nos pés em pacientes com diabetes.
Ozone therapy for diabetic foot.	Kushmakov et al., 2018.	Medical Gas Research	Revisão de literatura: Ensaios clínicos	Fornecer à comunidade científica ensaios clínicos atualizados, com estudos revisados por pares e evidências convincentes sobre a terapia com O ₃ no tratamento de DFUs.
Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes (Review).	Liu et al., 2015.	Cochrane Library.	Revisão de literatura: Ensaios clínicos randomizados	Descobrir se a terapia com ozônio é eficaz quando administrada isoladamente ou como parte de um pacote de cuidados para tratar úlceras nos pés em pessoas com DM
Pitfalls of Intralesional Ozone Injection in Diabetic Foot Ulcers: A Case Study.	Uzun et al., 2012.	Journal of the American College of Clinical Wound Specialists	Estudo de caso	Descrever o caso de um paciente que desenvolveu infecção grave no pé e necrose após receber injeções intralesionais de ozônio para uma úlcera que não cicatriza.
High Efficacy of Ozonated Oils on the Removal of Biofilms Produced by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) from Infected Diabetic Foot Ulcers.	Silva et al, 2020	Molecules	Estudo experimental	Caracterizar quimicamente óleos ozonizados com diferentes concentrações e avaliar a sua capacidade em controlar células aderidas pré-estabelecidas e biofilme com 24h de idade de idade de MRSA multirresistente e cepas de <i>S. aureus</i> suscetível à meticilina (MSSA) isoladas de úlceras de pé diabético infectadas.
Ozonioterapia como tratamento adjuvante na ferida de pé diabético	Cardoso et al, 2010.	Revista Médica de Minas Gerais	Relato de caso	Descrever o acompanhamento do tratamento de uma paciente com úlcera do pé diabético, aterosclerótica, com história de úlcera infectada incompatível com cicatrização, para então demonstrar a capacidade antimicrobiana da ozonioterapia conjuntamente ao uso de medicamentos.

Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus.	Rosul & Patskan, 2016	Wiadomości Lekarskie	Ensaio Clínico	Estudar a eficácia do uso do ozônio na terapia complexa entre pacientes com pé diabético.
Treatment of pyoinflammatory complications with individually selected ozone dose in patients with diabetes.	Karatieieva et al., 2018	Georgian Medical News	Estudo caso-controle	Melhorar o manejo dos processos pró inflamatórios em pacientes com diabetes mellitus com doses de ozonoterapia selecionadas individualmente.
Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers	Zhang et al., 2014	Department of Endocrinology &Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University	Estudo Clínico	Avaliar os efeitos da terapia com ozônio sobre a cura e as expressões de VEGF, TGF- β e PDGF de feridas em paciente complicados diabéticos com FDU no estágio inicial após o tratamento.
Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments	Ramirez-Acuña, et al., 2019	Journal Antibiotics	Revisão	Compilar as abordagens atualmente disponíveis no gerenciamento e tratamento de DFUs, incluindo medicina molecular e regenerativa, terapias antimicrobianas e energéticas e o uso de extratos de plantas, peptídeos antimicrobianos, fatores de crescimento, ozônio, dispositivos, e nanomedicina, para oferecer uma visão geral da avaliação dessa condição
Comprehensive treatment of diabetic hallux gangrene with lower extremity vascular disease: A case report	Gao, Lei et al., 2019	Journal of International Medical Research	Relato de Caso	Descrever o caso de um paciente com gangrena diabética de hálux com doença vascular de membros inferiores, que foi tratada com desbridamento cirúrgico, ozonioterapia e cirurgia vascular intervencionista.

Fonte: Autores.

Quadro 3. Resultado das publicações selecionadas, em ordem numérica.

Autor e ano de publicação	Resultados
Izadi et al., 2018	O uso do ozônio reduz significativamente o tempo médio de cura, reduz as chances de infecção e amputação, além de reduzir o valor de biomarcadores inflamatórios.
Kushmakov et al., 2018.	Com base nos estudos evidenciou-se que a ozonioterapia, tanto em aplicações tópicas quanto sistêmicas são eficazes no tratamento de DFUs, contudo, para melhor segurança, necessita de mais ensaios clínicos.
Liu et al., 2015	Com base nas informações disponíveis limitadas e de baixa qualidade, os autores não foram capazes de tirar quaisquer conclusões sobre a eficácia da terapia com ozônio no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com DM.
Uzun et al., 2012.	O papel da terapia de O ₃ ainda é mal definido no tratamento de úlceras e deve ser usado com cautela; as terapias adjuvantes só devem ser usadas quando os tratamentos convencionais não funcionam; necessidade de treinamentos mais específicos e abrangentes para lidar com O ₃ em úlceras.
Silva et al, 2020	Os óleos ozonizados tiveram moderada a alta capacidade de remover células aderidas e mostraram uma alta capacidade de erradicar biofilmes com 24 horas de idade, sendo promissor no tratamento de infecções causadas por MRSA multirresistentes.
Cardoso et al, 2010.	A ozonoterapia associada à terapia convencional favoreceu a cicatrização da úlcera em pé diabético possivelmente devido às suas propriedades antissépticas, causa oxigenação local de <i>per se</i> e, devido à neovascularização induzida, acelera a reparação do tecido.
Rosul & Patskan, 2016	O uso do ozônio tem efeito clínico mais evidente, afeta significativamente o curso das fases do processo da ferida, promove a melhora dos índices de peroxidação lipídica e de proteção antioxidante, reduz o tempo de internação e o prazo de tratamento de pacientes com pé diabético.
Karatieieva et al., 2018	Mostrou que a dose de ozônio deve ser selecionada individualmente para cada paciente de acordo com o teste linfocitotóxico e dependendo da gravidade do curso da complicação do diabetes. Além disso, reduziu o período de hospitalização em 3 dias, assim como a contagem de leucócitos e o nível de glicose.
Zhang et al., 2014	Embora o tratamento com ozônio melhore o desfecho diabético, existem poucos ensaios clínicos prospectivos randomizados para verificar a eficácia do tratamento não invasivo com ozonioterapia na cicatrização de feridas no estágio inicial do tratamento em DFUs.
Ramirez-Acuña, et al., 2019	Os autores observaram um resultado clínico positivo na mitigação das feridas, reduzindo o tempo de tratamento e permanência hospitalar, apoiando assim o uso da terapia de ozônio no tratamento de feridas crônicas causadas por diabetes, no entanto, este tratamento tem limitações, pois pode causar efeitos desfavoráveis se for a aplicação é excessiva.
Gao, Lei et al., 2019	A ferida que foi tratada por ozônio mostrou bom crescimento de granulação do tecido e foi mantido relativamente limpo, concluindo uso efetivo dessa terapia.

Fonte: Autores.

4. Discussão

O manejo do paciente portador de pé diabético necessita de um atendimento multifatorial para seu tratamento, com atuação da cirurgia-geral, ortopedia, endocrinologia, cirurgia vascular, clínica médica, medicina da família, enfermagem e

agentes comunitárias de saúde (CCPAS, 2018), sendo a atenção básica primordial para acompanhar a demanda local e fazer a captação dos pacientes, para que seja encontrada uma lesão com menor grau de gravidade possível. Consequentemente, a conduta adotada pelos profissionais, após identificar os pacientes em risco, envolve a avaliação do nível de acometimento da ferida, uso de analgésicos não-opioides, anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos e principalmente antimicrobianos, nos quais têm uma grande relevância médica devido ao risco de resistência.

Os impactos de lesões ulcerosas de extremidades em decorrência de complicações da diabetes mellitus vão além de custos ao Estado devido ao tempo e tipo de tratamento, como exemplo o efeito psicológico e social devido a mutilação de membros (quando as feridas estão em estado de necrose, com perda da sensibilidade local, não havendo mais reversão do quadro) e maior exposição ao antimicrobianos, que podem desencadear problemas secundários, a exemplo de resistência bacteriana e sepse.

Dessa forma, visando a redução desses impactos, a ozonioterapia pode ser usada como tratamento adjuvante no tratamento de úlceras do pé diabético, como foi concluído em 8 (72,7%) estudos analisados, sendo efetiva em caso de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina (MRSA), devido a sua ação microbiana (Uzun et al., 2018). A partir dos estudos in vitro, mostrou-se que o O₃ é muito eficaz na redução das concentrações de *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii* e MRSA (Elvis & Ekta, 2011), sendo o *A. baumannii* associado a uma incidência de amputação maior em pacientes com pé diabético (Cardoso et al., 2018).

Além de sua ação antimicrobiana, a administração de ozônio tópico estimula a angiogênese, o que aumenta a irrigação da área atingida, melhora os índices de peroxidação lipídica e de proteção antioxidante e diminui o tempo de cicatrização. Consequentemente, isso reduz o tempo de internação e o risco de amputação da região afetada (Izadi et al, 2019) (Kushmakov et al., 2018) (Rosul & Patskan, 2016).

O ozônio na forma tópica como adjuvante é uma alternativa ideal para reduzir o uso de antimicrobianos, já que não possui efeitos adversos (exceto quando há superdosagem), podendo ser usado por longos períodos, o que não é indicado para os antibióticos. Ademais, sua administração deve ser feita de acordo com cada paciente, dependendo da gravidade da ferida, para obter um efeito terapêutico, levando a redução de hospitalização em até 3 dias, sendo de importância salientar que essa administração é feita com uma mistura entre ozônio e oxigênio (Karatieieva et al., 2018).

Sobre os demais trabalhos, 3 (27,2%) concluíram que não haviam estudos suficientes para um desfecho sobre o assunto, além de alertarem para que as terapias adjuvantes só sejam usadas quando os tratamentos convencionais não forem eficazes (Uzun et al., 2012), sendo necessários mais estudos randomizados que comprovem sua eficácia - motivo pelo qual a Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ), criada em 2006 para regulamentação da ozonioterapia - ainda não conseguiu reconhecer o uso do ozônio em tratamentos pelo CFM (ABOZ, 2020).

Ademais, os ensaios clínicos randomizados são capazes de minimizar a influência de fatores de confusão sobre relações de causa-efeito quando comparados a outros desenhos, ou seja, percebe-se sua grande relevância como fonte de evidência e são padrão-ouro para a determinação de efeito de uma terapêutica (Sousa, 2009; De Oliveira & Parente, 2010). Outrossim, cabe aos relatos de caso sua importância em acrescentar benefícios às práticas atuais ou de traçar possíveis novas direções em que poucos indivíduos possuem representatividade, como é o caso da ozonioterapia como medida adjuvante, sendo comprovado seu sucesso por Gao, Lei et al., 2019, que obteve sucesso com um bom crescimento de granulação do tecido da ferida tratada por essa prática (Gao et al., 2019).

Apesar das evidências positivas observadas em relação ao uso do ozônio de modo adjuvante no tratamento de úlceras do pé diabético, no Brasil, a resolução de nº 2181/2018 do Conselho Federal de Medicina (CFM) estabelece a ozonioterapia apenas como procedimento experimental, podendo ser usado em pesquisas científicas, dentro de protocolos específicos (CFM, 2018). Embora ainda não seja reconhecido pelo Conselho, o ozônio como alternativa para quaisquer tratamentos (CRM-PR,

2020), em 2018, o Ministério da Saúde já incluiu a ozonioterapia como uma das 10 novas práticas integrativas e complementares ao SUS, em que se estima o beneficiamento em cerca de 5 milhões de pessoas, contrastando com a estatística de 2017, que registrou 1,4 milhões de atendimentos (Teixeira, 2018), ou seja, um contingente muito maior de pacientes foi contemplado por essa medida.

5. Conclusão

A grande maioria dos artigos analisados nesta revisão de literatura indicam que a ozonioterapia é eficiente no tratamento das lesões ulcerosas em pacientes diabéticos. No entanto, concluir que essa forma de tratamento é eficiente em quaisquer circunstâncias seria imprudente, uma vez que a quantidade de estudos realizados nessas áreas ainda é reduzida. A partir desse estudo, observamos que essa prática integrativa, já incluída pelo Ministério da Saúde ao SUS, não tem sido desenvolvida em todo o seu potencial e há poucos recursos humanos direcionados para os treinamentos mais específicos e abrangente de profissionais para lidar com o ozônio em úlceras e proporcionar os benefícios dessa terapia aos pacientes. Dessa forma, faz-se necessária uma gama maior e mais diversificada de estudos referentes a essa prática alternativa, a fim de que as dúvidas sejam elucidadas e que os caminhos para se alcançar novos benefícios através desse tratamento sejam mais bem delimitados e esclarecidos.

Para futuros trabalhos, elaboramos algumas perguntas a fim de despontar novos questionamentos e assim, mais estudos relacionados à temática surgirem: de que forma a ozonioterapia atua na cicatrização de feridas a ser complementar aos antibacterianos? Poderia ser uma prática com potencial a substituir o uso de antimicrobianos e, assim, evitar resistência pelo uso indevido de antibióticos? Por qual motivo ainda não existem estudos duplo-cego randomizados suficientes para deletar/confirmar a efetividade da ozonioterapia como tratamento complementar?

Referências

- Anzolin, A. P., & Bertol, C. D. (2018). Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: A systematic review. *Brazilian Journal Of Pain*, 1(2).
- ABOZ. (2021). Os avanços da regulamentação da Ozonioterapia nos Conselhos de Classes. Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ). <https://www.aboz.org.br/noticias/os-avancos-da-regulamentacao-da-ozonioterapia-nos-conselhos-de-classes-/138/>.
- Brasil. (2013). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Brasília.
- Cardoso, C. C., Dias Filho, E., Pichara, N. L., Campos, E. G. C., Pereira, M. A. & Fiorini, J. E. (2010). Ozonioterapia como tratamento adjuvante na ferida de pé diabético. *Rev Méd Minas Gerais*. 20(N.Esp.): 442-45.
- Cardoso, N. A., Cisneiros, L. D. L., Machado, C. J., Cenedezi, J. M., Procópio, R. J., & Navarro, T. P. (2017). Gênero bacteriano é fator de risco para amputação maior em pacientes com pé diabético. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 44 (2), 147-153.
- CPPAS. (2021). *Protocolo de manejo do pé diabético na atenção primária e especializada de saúde*. Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde da SES-DF (CPPAS). <http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/04/PROTOCOLO-PE-DIABETICO.pdf>.
- CRM-PR. (2021). *Ozonioterapia não é válida para nenhuma doença, inclusive a Covid-19*. Conselho Regional de Medicina do Estado do Paraná (CRM-PR). <https://www.crmpr.org.br/Ozonioterapia-nao-e-valida-para-nenhuma-doenca-inclusive-a-Covid19-11-54491.shtml>.
- CFM. (2021). *Resolução CFM nº 2.181/2018*. Conselho Federal de Medicina (CFM). <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2018/2181>.
- De Oliveira, M. A. P., & Parente, R. C. M. (2010). Entendendo ensaios clínicos randomizados. *Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery*, v. 3, n. 4, p. 176-180.
- Duarte, N., & Gonçalves, A. (2011). Pé diabético. *Angiologia e Cirurgia Vascular*, [s. l], v. 7, n. 2, p. 65-79, jun.
- Elvis, A., & Ekta, J. (2011). Ozonotherapy: A clinical review. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2 (1), 66.
- Gao, L., Li, T., Wang, S., & Wang, J. (2019). Comprehensive treatment of diabetic hallux gangrene with lower extremity vascular disease: A case report. *Journal of International Medical Research*, 47 (12), 6374-6384.
- International Diabetes Federation. (2021). *Diabetes atlas update 2012: Regional & Country Factsheets*. <http://www.idf.org/diabetes-atlas-update-2012-regional-countryfactsheets>.

Izadi, M., Kheirjou, R., Mohammadpour, R., Aliyoldashi, M. H., Moghadam, S. J., Khorvash, F., Jafari, N. J., et al. (2019). Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews: Clinical Research & Reviews*, 13 (1), 822–825.

Karatieieva, S., Makarova, O., Yurkiv, O., Semenenko, S., & Berezova, M. (2018). Treatment of pyoinflammatory complications with individually selected ozone dose in patients with diabetes. *Georgian Medical News*, (Issue), 91–94.

Kushmakov, R., Gandhi, J., Seyam, O., Jiang, W., Joshi, G., Smith, N., & Khan, S. (2018). Ozone therapy for diabetic foot. *Medical Gas Research*, 8(3), 111.

Liu, J., Zhang, P., Tian, J., Li, L., Li, J., Tian, J. H., & Yang, K. (2015). Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. (Cochrane Wounds Group, Org.) *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(10).

Oliveira, J. O. J. *A utilização do óleo ozonizado para o tratamento tópico de lesões em porquinho da índia (cavia porcellus) – relato de caso.* (2008). Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Castelo Branco. Centro de Ciências da Saúde e Biológicas. Curso de Medicina Veterinária. Itatiba, SP.

Ramirez-Acuña, J. M., Cardenas-Cadena, S. A., Marquez-Salas, P. A., Garza-Veloz, I., Perez-Favila, A., Cid-Baez, M. A., Flores-Morales, V., et al. (2019). Diabetic foot ulcers: Current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments. *Antibiotics*, 8(4), 193.

Ramirez-Perdomo, C., Perdomo-Romero, A., & Rodríguez-Vélez, M. (2019). Conhecimentos e práticas para prevenção do pé diabético. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 40, e20180161.

Rosul, M. V., & Patskan, B. M. (2016). Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 69(1), 7–9.

Silva, V., Peirone, C., Amaral, J. S., Capita, R., Alonso-Calleja, C., Marques-Magallanes, J. A., Martins, Â., et al. (2020). High efficacy of ozonated oils on the removal of biofilms produced by methicillin-resistant staphylococcus aureus (Mrsa) from infected diabetic foot ulcers. *Molecules*, 25(16), 3601.

Souza, R. F. (2009). O que é um estudo clínico randomizado?. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 42, n. 1, p. 3-8.

Teixeira, S. (2021). *Ministério da Saúde inclui 10 novas práticas integrativas no SUS.* <http://biblious.saude.gov.br/index.php/artigos/14-noticias/209-ministerio-da-saude-inclui-10-novas-praticas-integrativas-no-sus>.

Uzun, G., Mutluoğlu, M., Karagöz, H., Memiş, A., Karabacak, E., & Ay, H. (2012). Pitfalls of intralesional ozone injection in diabetic foot ulcers: A case study. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, 4(4), 81–83.

Zhang, J., Guan, M., Xie, C., Luo, X., Zhang, Q., & Xue, Y. (2014). Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1–8.