

Ozonioterapia: Perspectiva de tratamento em deiscências cicatriciais

Ozonotherapy: Treatment perspective in scar dehiscence

Ozonoterapia: Perspectiva de tratamiento en dehiscencias cicatriciales

Recebido: 29/04/2023 | Revisado: 27/05/2023 | Aceitado: 05/06/2023 | Publicado: 10/06/2023

Elaine dos Santos Batista Bittencourt

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3337-5768>

Universidade Federal de São Paulo, Brasil

E-mail: contato.elainefisio@gmail.com

Jynani Pichara Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5858>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: jynaning@hotmail.com

Lívia Assis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-3375>

Universidade Federal de São Paulo, Brasil

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: assislr@gmail.com

Resumo

Introdução: Uma das complicações de ferida operatória é a deiscência cicatricial, o que gera impacto clínico e socioeconômico. Terapias coadjuvantes como a terapia através do (O₃), ozonioterapia, vem sendo amplamente utilizada na prática clínica e mostra resultados promissores no contexto de feridas cutâneas. **Objetivo:** O propósito deste estudo é apresentar, por meio de uma revisão narrativa, uma compreensão das evidências disponíveis a respeito da importância da ozonioterapia no reparo da pele e possível aplicabilidade no tratamento das deiscências cicatriciais. **Métodos:** Foram utilizadas as bases de dados bibliográficas do *PubMed/MEDLINE*, Biblioteca virtual da saúde (*BVS*), *Web of Science e SciELO*. **Resultados:** Dos 159 artigos identificados, estabeleceu-se 13 artigos elegíveis para avaliar o efeito do O₃ no reparo da pele. As evidências mostram que a ozonioterapia pode ser considerada uma estratégia efetiva na potencialização do reparo da pele, a exemplo de feridas cutâneas agudas e crônicas visto que modula o processo inflamatório, auxilia a proliferação de células responsáveis pelo reparo da pele, aumenta a expressão de fatores de crescimento responsáveis pela formação de componentes da matriz extracelular, melhora a vascularização com consequente otimização da formação do tecido de granulação e o fechamento da ferida. **Conclusão:** Desta forma, os achados do estudo direcionam que a ozonioterapia poderia ser proposta como estratégia terapêutica promissora no tratamento de deiscências cicatriciais, justificado devido aos efeitos positivos no reparo de feridas cutâneas e agudas e crônicas. Entretanto, faz-se necessário estudos experimentais e ensaios clínicos para endossar sua segurança e eficácia dosimétrica em tratamentos de deiscências cicatriciais.

Palavras-chave: Cicatrizaçã; Deiscência da ferida operatória; Ozonioterapia; Pele.

Abstract

Introduction: One of the surgical wound complications is scarring dehiscence, which generates clinical and socioeconomic impact. Coadjutant therapies such as (O₃) therapy, ozone therapy, have been widely used in clinical practice and show promising results in the context of skin wounds. **Objective:** The purpose of this study is to present, through a narrative review, an understanding of the available evidence regarding the importance of ozone therapy in skin repair and possible applicability in the treatment of cicatricial dehiscence. **Methods:** The bibliographic databases of PubMed/MEDLINE, Virtual Health Library (VHL), Web of Science and SciELO were used. **Results:** Of the 159 identified articles, 13 eligible articles were established to evaluate the effect of O₃ on skin repair. Evidence shows that ozone therapy can be considered an effective strategy in enhancing skin repair, such as acute and chronic skin wounds, as it modulates the inflammatory process, helps the proliferation of cells responsible for skin repair, increases the expression of factors responsible for the formation of components of the extracellular matrix, improves vascularization with consequent optimization of granulation tissue formation and wound closure. **Conclusion:** In this way, the findings of the study direct that ozone therapy could be proposed as a promising therapeutic strategy in the treatment of cicatricial dehiscence, justified due to the positive effects in the repair of cutaneous and acute and chronic wounds. However, experimental studies and clinical trials are needed to endorse its safety and dosimetric efficacy in the treatment of cicatricial dehiscence.

Keywords: Wound healing; Surgical wound dehiscence; Ozone therapy; Skin.

Resumen

Introducción: Una de las complicaciones de la herida quirúrgica es la dehiscencia cicatricial, la cual genera impacto clínico y socioeconómico. Las terapias coadyuvantes como la terapia con (O₃), la ozonoterapia, han sido ampliamente utilizadas en la práctica clínica y muestran resultados prometedores en el contexto de las heridas cutáneas. **Objetivo:** El propósito de este estudio es presentar, a través de una revisión narrativa, la comprensión de la evidencia disponible sobre la importancia de la ozonoterapia en la reparación de la piel y su posible aplicabilidad en el tratamiento de la dehiscencia cicatricial. **Métodos:** Se utilizaron las bases de datos bibliográficas de PubMed/MEDLINE, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Web of Science y SciELO. **Resultados:** De los 159 artículos identificados, se establecieron 13 artículos elegibles para evaluar el efecto del O₃ en la reparación de la piel. La evidencia muestra que la ozonoterapia puede considerarse una estrategia eficaz para mejorar la reparación de la piel, como heridas cutáneas agudas y crónicas, ya que modula el proceso inflamatorio, ayuda a la proliferación de células responsables de la reparación de la piel, aumenta la expresión de factores responsables de la formación de componentes de la matriz extracelular, mejora la vascularización con la consiguiente optimización de la formación de tejido de granulación y el cierre de la herida. **Conclusión:** De esta forma, los hallazgos del estudio orientan que la ozonoterapia podría proponerse como una estrategia terapéutica promisoriosa en el tratamiento de la dehiscencia cicatricial, justificada por los efectos positivos en la reparación de heridas cutáneas y agudas y crónicas. Sin embargo, son necesarios estudios experimentales y ensayos clínicos que avalen su seguridad y eficacia dosimétrica en el tratamiento de la dehiscencia cicatricial.

Palabras clave: Cicatrización de heridas; Dehiscencia de la herida operatoria; Ozonoterapia; Piel.

1. Introdução

A ferida operatória é criada cirurgicamente por um instrumento cortante e o reparo ocorrerá por primeira, segunda ou terceira intenção (Marques *et al.*, 2017).

Caracteriza-se deiscência cicatricial como uma abertura de ferida operatória com abertura das bordas, previamente suturada, considerada como uma complicação pós-operatória, frequentemente associada ao extravasamento de secreção serosa sanguinolenta pela ferida, podendo ser parcial, com poucos centímetros de abertura ou completa (Malagutti *et al.*, 2014). É descrito que o evento é decorrente de um excesso de tensão na ferida, hematoma ou infecção, ou pode, ainda, ser resultante de distensão abdominal acentuada ou tosse, associada a fatores como idade avançada, nutrição inadequada e doença pulmonar ou cardiovascular. Em incisões abdominais pode ocorrer a evisceração, considerada como evento gravíssimo (Marques *et al.*, 2017).

A incidência de deiscências cicatriciais é variável segundo os procedimentos cirúrgicos relacionados, tais como procedimentos abdominais (1,3 a 4,7%), cesarianas (13,3%), próteses de quadril (14,3%) e cirurgias cardiotorácicas (15,3%) (Pavlidis *et al.*, 2001).

Devido à baixa taxa de reparo, as deiscências têm um impacto significativo na saúde e na qualidade de vida dos pacientes, visto que estas podem causar isolamento social e morbidades crônicas (Amaral, 2013).

Embora uma grande parte das deiscências não requerem uma ressutura na fase aguda, essas continuam sendo uma grave complicação pelo risco de infecção e pelo transtorno psicológico causado ao paciente em relação ao resultado da cirurgia (Tacani *et al.*, 2014). Assim, faz-se necessário encontrar recursos que possam auxiliar no processo de reparo. Dessa forma, terapias coadjuvantes ao fechamento das deiscências para favorecer o reparo da pele têm sido amplamente utilizadas na prática clínica (Tacani *et al.*, 2014). Atualmente, alguns recursos promissores vêm sendo utilizados, como a exemplo a ozonioterapia.

A ozonioterapia tem sido estudada como uma opção terapêutica para o reparo tecidual desde sua descoberta em meados do século 19. O potencial terapêutico do gás ozônio (O₃), ou seja, da ozonioterapia vem sendo evidenciado na descontaminação e reparo de feridas gravemente infectadas. Por definição, ozônio é uma molécula gasosa instável com propriedades alótropas, composta por 3 átomos de oxigênio que pode se decompor rapidamente em uma molécula e um átomo de oxigênio, atuando como um forte oxidante. Assim, a ozonioterapia utiliza a mistura gasosa de O₂ medicinal e O₃ (O₂/O₃) que, em quantidades apropriadas, possui potencial terapêutico em diferentes áreas da saúde (Bocci *et al.*, 2006).

Algumas formas de aplicação de ozônio têm sido amplamente utilizadas para estímulo de reparo de lesões, como o próprio gás através de uma bolsa, em meio aquoso e em meio oleoso, testadas para cicatrização de feridas, queimaduras,

úlceras externas, encurtamento do tempo de cicatrização, aumentando a contração da ferida e acelerando o reparo tecidual (Pivotto *et al.*, 2020).

Diversos grupos de pesquisa têm estudado a ação da ozonioterapia em diferentes tecidos biológico com a finalidade de melhor compreender os mecanismos de ação que sustentam seus efeitos locais e sistêmicos (Martínez-Sánchez., 2005; Koçyiğit *et al.*, 2018; Kargozar *et al.*, 2020). É descrito que a terapia é capaz de modular condições inflamatórias, possui ações antioxidantes, analgésicas, imunomodulatórias e angiogênicas, assim como propriedades antimicrobianas (inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários), sustentando suas heterogêneas aplicações clínicas que vêm sendo utilizada em diversos países (Chirumbolo *et al.*, 2021). A literatura atual relata que a ozonioterapia possui potencial terapêutico em diversas doenças de pele, incluindo lesões cutâneas infecciosas ou não, doenças alérgicas, queimaduras e outras condições que culminam no reparo da pele (Zeng *et al.*, 2020; Fitzpatrick *et al.*, 2018; Izadi *et al.*, 2018).

Considerando que a deiscência cicatricial é uma complicação frequente na prática clínica, o objetivo deste estudo é apresentar, por meio de uma revisão narrativa, uma compreensão das evidências atuais disponíveis a respeito da importância da ozonioterapia no reparo da pele e as perspectivas de tratamento em deiscências cicatriciais.

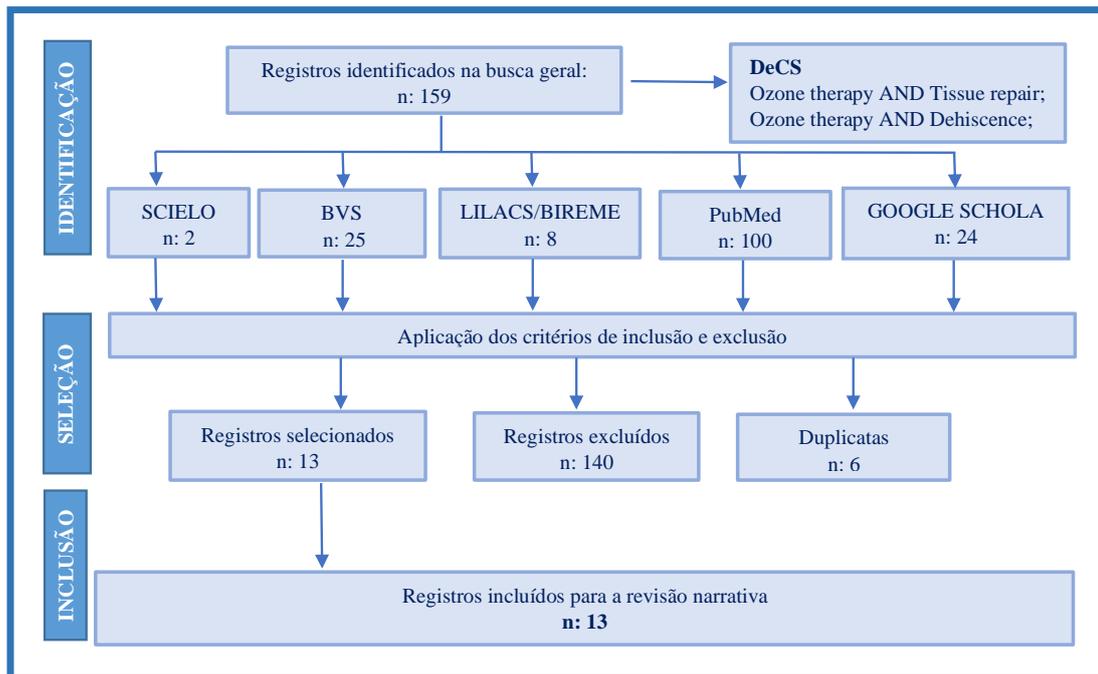
2. Metodologia

Consiste em uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo, descritivo exploratória, que é um tipo de estudo apropriado para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sobre ponto de vista teórico ou contextual. Constituem, basicamente, de análise da literatura publicada de artigos de revistas impressas e/ou eletrônicas, na interpretação e análise crítica pessoal dos autores, permitindo assim, a aquisição e atualização do conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo (Macedo *et al.*, 2020).

Todos os estudos e relatórios primários que avaliaram os efeitos da ozonioterapia no reparo da pele foram incluídos nesta revisão, independentemente de seus desenhos, assim como os principais estudos que descreveram os mecanismos de ação da terapia.

Para responder à pergunta norteadora “*Quais são as evidências científicas sobre os efeitos da ozonioterapia no reparo tecidual e as perspectivas de tratamento em deiscências cicatriciais?*” o processo de busca foi realizado de forma independente por dois revisores (LA. e EB). As bases de dados bibliográficas consultadas foram: Scientific Electronic Libray Online (SCIELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS/BIREME), National Center of Biotechnology Information (PubMed), sem distinção de idioma, dos últimos dez anos, usando-se os seguintes descritores em ciências da Saúde (DeCS) ou palavras-chave: “Ozone therapy”, “Dehiscence”, “Tissue repair” associando operador Booleano “AND”. O levantamento das publicações nas bases de dados ocorreu entre os meses de fevereiro a junho de 2022, como apresenta a Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

Os critérios de inclusão adotados foram os trabalhos que abordassem direta ou indiretamente os temas, a partir dos descritores citados. Foi realizada leitura crítica e reflexiva dos títulos e dos resumos, e a correlação com a questão norteadora. Publicações nacionais e internacionais divulgadas na língua portuguesa, inglesa ou espanhola, publicados nos últimos dez anos. Os critérios de exclusão adotados foram as publicações que não correspondiam ao tema da pesquisa e eliminação das duplicatas obtidas nas bases de buscas.

3. Resultados e Discussão

A busca dos estudos nas bases de dados identificou 159 artigos. Após eliminação das duplicatas (06) e análise dos dados de acordo com o critério de exclusão, estabeleceu-se 13 artigos elegíveis. Para a extração dos dados dos estudos selecionados para esta pesquisa, utilizou-se o instrumento de coleta de dados validado por Ursi (2005), previamente elaborado, que fosse capaz de assegurar que a totalidade dos dados relevantes fosse extraída, minimizando inexatidões, garantindo precisão na análise dos artigos.

Os artigos apresentados na Tabela 1. apresentam as principais características da ozonioterapia no reparo da pele. Os estudos apresentados incidem sobre a utilização do ozonioterapia atuando no reparo tecidual de feridas cutâneas agudas e crônicas, feridas operatórias, úlceras venosas, úlceras por insuficiência arterial, úlceras por pressão e úlceras diabéticas, lesões na pele de idosos, deiscências após retalho do avanço endorretal em fístulas de Crohn e deiscências cicatriciais.

Tabela 1 – Resumo das principais características dos artigos considerados no trabalho.

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo e doença/modelo	Principais resultados	Conclusão
Pires, J. R., Karam, A. M., Garcia, V. G., Ribeiro, F. S., Pontes, A. E. F., Andrade, C. R., et al. (2021).	In vivo (modelo animal) /ferida cutânea	Os animais do grupo O ₃ apresentaram inflamação mista no 7º dia e ausência no 15º, apresentou maior contração da ferida (P <0,05) e maior grau de neovascularização no 7º dia (P <0,05) e reepitelização com regeneração muscular. Quando comparado ao grupo C apresentando inflamação aguda no 7º dia traduzindo-se em inflamação crônica, que aumentou significativamente do 7º para o 15º dia.	A ozonioterapia sistêmica teve efeito biomodulador, reduzindo as características de inflamação aguda e aumentando a reparação e regeneração tecidual na pele de ratos.
Chagas, N. T. C., Rocha, C. L.R., Silva, R. B. T., Santos, K. M. M., Hirano, L. Q. L., (2019).	Relato de caso (modelo animal) / ferida cutânea	Diminuição do processo inflamatório, aceleração do crescimento tecidual e ausência de aparecimento de bordas necróticas. Em relação ao tempo de fechamento da ferida, desconhecem-se estudos acerca da dinâmica cicatricial em roedores que possuem o corpo revestido por pelos modificados, como é o caso do <i>C. prehensilis</i> .	Assim, mais estudos devem ser publicados, a fim de demonstrar a eficácia da fisioterapia em diferentes patologias da medicina de animais silvestres.
Marchesini, B.F., Ribeiro, S.B., (2020).	Relato de caso (paciente masculino) / ferida cutânea	Redução do processo bacteriano da bactéria multirresistente <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e obteve-se uma redução de 99% de unidade formadoras de colônias, na primeira sessão foi encontrado valor maior que 100.000/UFC e após 15 sessões o valor encontrado foi menor de 350/UFC. E houve uma diminuição de 45,5 cm ² da lesão tecidual.	No presente estudo, o processo de cicatrização de feridas foi quantificado pela área total da lesão tratada. Neste aspecto a ozonioterapia demonstrou um resultado positivo, diminuindo a área. No entanto, o número de amostra foi insuficiente para obter resultado estatisticamente significativo.
Soares, C. D., Morais, T. M. L., Araújo, R. M. F. G., Meyer, P. F., Oliveira, E. A. F., Silva, R. M. V., Carreiro, E. M., Carreiro, E. P., Belloco, V. G., Mariz, B. A. L. A., Jorge-Jacks., (2019).	In vivo (modelo animal) /ferida cutânea	As feridas tratadas com ozonioterapia apresentaram tecido de granulação com número reduzido de células inflamatórias e maior celularidade dérmica e intensa deposição de colágeno. Imunorreatividade de FGF2, densidade de micro vasos e a quantidade de miofibroblastos foi significativamente maior nas feridas tratadas em comparação com os controles.	Foi demonstrado que injeções subcutâneas de ozônio aceleram e melhoram o processo de reparação de feridas. Além disso, o mecanismo de ação da ozonioterapia injetável pode ser associada à super expressão de FGF2 e à diferenciação miofibroblástica, maior proliferação e espessura das células epidérmicas, maior número de miofibroblastos, macrófagos GGF2 positivo e neovascularização indicam eficácia do IOT na cicatrização de feridas crônicas.
Hasan, S., Tuncer, S., Hakan, T., Yildiray, K., Faruk, O. M. Turgut, A. O., Mesut, E. Ugur, A., Yavuz, D., (2016).	In vivo (modelo animal) /ferida cutânea	Os níveis de TNF-alfa e IL-6 foram significativamente menores em relação ao grupo controle, nos coelhos tratados com ozônio, o aumento da angiogênese, a diminuição do número de células inflamatórias, regeneração epidérmica e dérmica, melhor deposição de colágeno e aumento da queratinização no estrato córneo foram observados no exame histológico. Foi determinado que a cicatrização de feridas acelerou visivelmente no grupo de ozônio.	A insuflação pré-operatória de ozônio retal teve efeito positivo na cicatrização da ferida cirúrgica no período agudo.
Borges, G. A., Elias, S. T., Silva, S. M. M., Magalhães, P. O., Macedo, S. B., Ribeiro, A. P. D., Guerra, E. N. S., (2017).	In vitro (linhagens celulares) / reparo tecidual	O ozônio não mostrou citotoxicidade para as linhagens celulares, enquanto a clorexidina reduziu acentuadamente viabilidade celular. Embora não haja diferença significativa entre o controle e o tratamento com ozônio células foi observada no ensaio de raspagem, um aumento considerável na migração de fibroblastos, foi observado em células tratadas com 8 µg/mL de solução ozonizada.	Este estudo confirma a cicatrização de feridas e a ação antimicrobiana potencial da terapia com ozônio e apresenta a necessidade de estudos para elucidar os mecanismos pelos quais exerce tais efeitos biológicos.
Qing, W., Dongying, L., Xian, W., Yanli, Z., Song, F., Xianliang, Q., Qiu, C., (2021).	Revisão sistemática / feridas e úlceras cronicamente refratárias	Os resultados indicados em comparação com a terapia de controle padrão para úlceras do pé diabético, terapia com ozônio, independentemente dá monoterapia ou tratamento de controle combinado, aceleraram marcadamente a melhora da área da ferida (diferença média padronizada (SMD) = 66,54%, intervalo de confiança de 95% (CI) = [46,18,86,90], P <0,00001) e reduziu a taxa de amputação (razão de risco (RR) = 0,36, IC 95% = [0,24,0,54], P <0,00001).	Mais ensaios controlados randomizados de alta qualidade são necessários para confirmar a eficácia e segurança da ozonioterapia para feridas crônicas ou úlceras.

Bomfim, T. L., Gomes, L. A., Meneses, D. V. C., Araújo, A. A. S., (2021).	Revisão sistemática / Úlceras MMII	Estudos mostram a prática eficaz, segura e de baixo risco no tratamento de úlceras em MMII. No processo de cicatrização de feridas, promove melhora nas taxas de peroxidação lipídica e proteção antioxidante. Tem redução no tamanho da ferida comparado o grupo controle. Cicatrização de feridas do pé diabético por indução do fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento transformador β e fator de crescimento derivado de plaquetas no início da fase de tratamento.	Os protocolos de ozonioterapia demonstraram efeito curativo em todos os estudos incluídos, e nenhum relatou efeitos adversos. Isso reforça a necessidade de mais ensaios clínicos controlados e randomizados para determinar a eficácia desse tratamento e estabelecer critérios para seu uso para cada tipo de ferida, dosagem, frequência e duração da administração.
Morteza, I., Ramin, K., Roya, M., Mohammad, H. A., Saeedreza, J. M., Farzin, K., Nematolá, J. J., Shahram, S., Nahid, K., (2018).	Ensaio Clínico (pacientes masculino e feminino) / Úlceras do pé diabético	Todos os pacientes tiveram fechamento completo da ferida no grupo ozônio. A idade média dos pacientes incluídos nos resultados foi de $59,03 \pm 10,212$ para o grupo de ozônio e grupo controle. A área de superfície média basal das úlceras foi de $13,41 \pm 14,092 \text{ cm}^2$ (intervalo de 1-70 cm^2) no grupo ozônio e $12,72 \pm 0,911$ (intervalo 1-64 cm^2) no grupo controle. O tempo médio de cicatrização foi $69,44 \pm 36,055$ dias (intervalo de 15 a 180 dias), o que é significativamente menor do que a cicatrização mediana do tempo medido no grupo controle. A taxa de amputação no grupo ozônio é menor do que o grupo controle foram amputados (57%) do que no grupo tratado com ozônio (19,1%) valor $P < 0,05$.	Apesar dos possíveis vieses, os resultados do estudo mostra a eficácia da ozonioterapia especialmente em uso abrangente de úlceras do pé diabético e reduções de infecções e amputação, de acordo com os resultados, sugerimos o uso da terapia como complementar ao tratamento.
Medrado, A. R. A. P., Marchionni, A. M. T., Leite, M. M. P., Badaró, P. S., Andrade, T. O. S., (2021).	In vivo (modelo animal) /ferida cutânea.	A análise termográfica evidenciou um incremento da microcirculação local na área do ferimento, no tecido dos animais tratados com gás ozônio em relação aos controles. As temperaturas médias nestes espécimes foram superiores àquelas observadas nos ratos tratados com placebo e se mantiveram elevadas até o décimo dia do processo de cicatrização ($p < 0,05$).	A análise termográfica permitiu verificar um aumento de temperatura significativo nos ratos tratados com gás ozônio. Indiretamente, pode-se inferir que houve um incremento da microcirculação local, o qual foi avaliado através do diferencial térmico obtido através dos termogramas.
Xavier, P. B., Silva, S. S., Almeida, J. L. S., Araújo, T. L. L. A., Santos, G. A., Braga, D. M. R., Negreiros, R. V., Alves, F. P. A., Morais, M. G. C., Silva, T. L. A., Crispiniano, E. C., Freires, L. S., (2021).	Revisão integrativa/ lesões em pele idosa.	A ozonioterapia como método germicida e, os seus efeitos sobre a capacidade de esterilização da água, inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários, além da ativação de plaquetas, destaca-se como terapêutica no tratamento de lesões de pele, principalmente em peles envelhecidas, podendo ser amplamente e seguramente utilizada em idosos.	Os resultados obtidos pelo estudo demonstram com veemência a ozonioterapia como uma técnica de alto potencial terapêutico, dentre as tecnologias direcionadas a reabilitação e cicatrização de feridas em idosos.
Laureti, S., Aborajoo, E., Mattioli, B., Poggioli, G., (2016).	Ensaio Clínico (Pacientes com fístulas de Crohn / deiscência	26 casos incluídos no estudo e avaliados 42 meses. A média de idade foi de 46,27(variação de 28 a 71) anos. Vinte e três (88,5) pacientes foram mulheres. O tipo de fistula não afetou a taxa de cicatrização ($p=0,30$). A duração média de NOVOX foi de $3,12 \pm 1,63$ meses. A fistula residual cicatricial ocorreu em 65,4% (17/26) em uma variação de 2 a 42 meses.	Um dos obstáculos enfrentados pelos cirurgiões no manejo da fistula nesses pacientes é a alta recorrência avaliar. E o óleo ozonizado através da via retal diminui a necessidade de intervenção, acelerando o fechamento.
Repçiuç, C. C., Toma, C. G., Ober, C. A., Oana, L. L., (2020)	Relato de caso (gato) / deiscência	Após a primeira sessão as bordas da ferida começaram a se contrair, aderindo aos tecidos subjacentes, e os exsudatos diminuíram significativamente. Após as 3 primeiras sessões o estado do gato melhorou e a ferida não apresentou mais secreção exsudativa anormal. A cicatrização completa da ferida ocorreu após 22 sessões de ozônio que durou 1,5 meses.	Esta pesquisa acrescenta novas percepções sobre a aplicação de O_3 como tratamento alternativo na medicina veterinária e, em pacientes no processo de cicatrização de feridas crônicas, associadas a uma doença imunossupressora crônica. Bons efeitos na contração da ferida juntamente com melhora do fluxo sanguíneo periférico perilesional. No entanto, mais estudos devem ser realizados para aprofundar seus efeitos.

Abreviações: Ozonioterapia: O_3 ; Fator de Crescimento Fibroblastos 2: (FGF2); Glial Growth Factor: (GGF2); Ozonioterapia Injetável: IOT; Fator de necrose tumoral alfa: (TNF- α); Interleucina 6: IL-6; Membros Inferiores: MMII. Fonte: Autores.

Sabe-se que para que ocorra o reparo de uma deiscência cicatricial é necessária uma coordenada ação de moléculas e células responsáveis pelos eventos da inflamação, proliferação e a fase tardia de remodelamento do reparo (Goodarzi *et al.*, 2018). Ainda, para o reparo bem-sucedido é necessário que a ferida esteja ausente de contaminação por microrganismos, fator que impacta significativamente no atraso do reparo.

A partir dos resultados observados no presente estudo é plausível descrever que a ozonioterapia apresenta propriedades antimicrobianas significativas. Destaca-se que a ação antimicrobiana do ozônio tem sido referenciada na literatura desde o início de sua utilização em soldados alemães que sofriam de gangrena gasosa durante a Primeira Guerra Mundial devido ao seu forte efeito bacteriano sobre *Clostridium anaeróbico* (Di paolo, Bocci & Gaggiotti, 2004). A justificativa de sua utilização é devido ao fato de o gás gerar os radicais livres de oxigênio liberados pelo ozônio atuando como um forte oxidante para matar diretamente microrganismos (Suh *et al.*, 2019; Azarpazhooh *et al.*, 2008 Zeng, 2018). Ainda, foi verificado que a terapia possui eficácia antimicrobiana sem induzir resistência aos medicamentos, como a exemplo da *Candida albicans* (Polydorou *et al.*, 2012), *Escherichia coli* (*E.Coli*) (Patil *et al.*, 2011) e *S. aureus* (Al-Saadi *et al.*, 2016). É relatado que o ozônio é capaz ocasionar a inibição da atividade metabólica, mudanças na cápsula e destruição do material genético do micro-organismo, sugerindo uma grande promessa terapêutica em uma variedade de infecções de pele e mucosas (Suh *et al.*, 2019; Zanardi *et al.*, 2016; Travagli *et al.*, 2010).

Com relação ao reparo da ferida, foi observado que a ozonioterapia contribui significativamente nos eventos que envolvem a ativação de células e proteínas da matriz extracelular importantes em controlar os estágios do processo de reparo. Com relação às células, destaca-se a atuação da terapia nos neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e queratinócitos, essências para o reparo de feridas (Fitzpatrick *et al.*, 2018; Izadi *et al.*, 2018). A atuação da terapia das células supracitadas sugere que a ozonioterapia pode exercer uma melhor eficiência no processo de reparo de uma deiscência cicatricial, visto que potencializa a formação do tecido de granulação e reepitelização, acelerando o fechamento da ferida.

Acredita-se que a aplicação do ozônio de forma controlada e em concentrações ideais induz um estresse oxidativo agudo e controlado, e, como consequência, modula genes envolvidos na resposta do reparo tecidual (Scassellatti *et al.*, 2017). O moderado estresse oxidativo ativa o fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) e reprime o fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB), tendo uma ação favorável na modulação do processo inflamatório (Zeng, 2018).

Ainda, o tratamento com ozonioterapia demonstrou propriedades restauradoras, mostrando aumento da expressão de mediadores como fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador beta (TGF-β) e fator de crescimento vascular (VGF), características essenciais para o reparo bem-sucedido de feridas (Pires, 2021; Bocci *et al.*, 2006). O tratamento com ozonioterapia estimulou de forma significativa a cicatrização de feridas de pacientes com úlceras em pés diabéticos e estudos imunohistoquímicos mostraram as expressões consideravelmente maiores de fatores de crescimento, como VEGF, TGF-β e PDGF no grupo ozônio do que no grupo controle (Zhang *et al.*, 2014).

Assim, foi possível identificar, através da leitura de trabalhos supracitados que a ozonioterapia é capaz de modular condições inflamatórias, possui ações antioxidantes, analgésicas, imunomodulatórias e angiogênicas, assim como propriedades antimicrobianas, sustentando sua aplicação no reparo da pele. Entretanto, em comparação a outras tecnologias, a técnica ainda tem poucas informações que mostram os benefícios e as aplicabilidades nas complicações de deiscências, seja nas modalidades terapêuticas sistêmicas ou locais. Os estudos não apresentam uma padronização nas doses e volumes e a periodicidade e, portanto, vale salientar a importância de novas pesquisas com estudos clínicos randomizados que visem a utilização, evidenciando sua eficácia e inovando as bases de dados.

4. Conclusão

Os achados do estudo direcionam que a ozonioterapia poderia ser proposta como estratégia terapêutica promissora no tratamento de deiscências cicatriciais, justificado por seus efeitos positivos no reparo de feridas cutâneas agudas e crônicas. Entretanto, faz-se necessário estudos experimentais e ensaios clínicos para endossar sua segurança e eficácia dosimétrica em tratamentos de deiscências cicatriciais.

Referências

- Al-Saadi, H., Potapova, I., Rochford, E.T., Moriarty, T.F., & Messmer, P. (2016). Ozonated saline shows activity against planktonic and biofilm growing *Staphylococcus aureus* in vitro: a potential irrigant for infected wounds. *Int Wound J.*, 13(5), 936-942.
- Amaral, F.V. (2013). Reparação de Tecidos In: *Bastos, Francisco Reis. Anais do V Simpósio Internacional de Flebologia - Blucher Medical Proceedings*, 1(1) Blucher.
- Azarapazhooh, A., & Limeback, H., (2008). The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature. *J Dent.*, 36, 104- 116.
- Bocci, V., & Aldinucci, C., (2006). Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *J Biochem Mol Toxicol.* 20(3):133-8.
- Bomfim, T.L., Gomes, I., Meneses, D.V.C., & Araujo, A.A.S., (2021). Effectiveness of ozone therapy as na adjunct treatment for lower-limb ulcers: A systematic Review. *adv skin wound care* 34:1-9.
- Borges, G.A., Elias, S.T., Silva, S.M.M., Magalhães, P.O., Macedo, S.B., Ribeiro, A.P.D., & Guerra, E.N.S., (2017). Avaliação in vitro da cicatrização de feridas e potencial antimicrobiano da terapia com ozônio. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.*
- Chagas, N.T.C., Rocha, C.L.R., Silva, R.B.T., Santos, K.M.M., & Hirano, L.Q.L., (2019). Tratamento de ferida em Coendou prehensilis (Rodentia: Erethizontidae) com laserterapia e ozonioterapia: relato de caso / Wound treatment of Coendou prehensilis (Rodentia: Erethizontidae) with laser and ozone therapy: case report. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 71(3), 953-958.
- Chirumbolo, S., Valdenassi, L., Simonetti, V., Bertossi, D., Ricevuti, G., Franzini, M., & Pandolfi, S. (2021). Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 6(10777).
- Di Paolo, N., Bocha, V., & Gaggiotti, E., (2004). Ozone Therapy. *The International Journal of Artificial Organs*, 27(3), 168-175.
- Fitzpatrick, E., Holland, O.J., & Vanderlelie, J.J., (2018). Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J.* 15(4), 633-644
- Fitzpatrick, E; Holland, O.J., & Vanderlelie, J.J., (2018). Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J.* 15(4), 633-644
- Goodarzi, P., Falahzadeh, K., Nematizadeh, M., Farazandeh, Parham., Payab, M., Larijani, B., Beik, A.T., & Arjmand, B., (2018). Tissue Engineered Skin Substitutes. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 143-188
- Hasan, S., Tuncer, S., Hakan, T., Yildiray, K., Faruk, O. M., Turgut, A. O., Mesut, E., Ugur, A., & Yavuz, D., (2016). Os efeitos agudos da ozonioterapia pré-operatória na cicatrização de feridas cirúrgicas. *Research, Society and Development*, 10(17), e229101724682.
- Izadi, M., Bozorgi, M., Hosseine, M.S., Khalili, N., & Jonaidi-Jafari, N., (2018). Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. *Medicine*, 97(48), 12505.
- Izadi, M., Kheirjou, R., Mohammadpour, R., Aliyoldashi, M.H., Moghadam, S.J., Khorvash, F., Jafari, N.J., Shirvani, S., & Khalili, H., (2018). Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr.* 13(1), 822-825.
- Kargozar, S., Baino, F., Hamzehlou, S., Hamblin, M.R., & Mozafri, M., (2020). Nanotechnology for angiogenesis: opportunities and challenges. *Chemical Society Reviews*, 49(14), 5008-5057.
- Koçyiğit, A., Gülmen, S., Kurtoğlu, T., Doğuç, D.K., Meteoglu, İ., Okutan, H., & Solmaz, F.A., (2018). The effect of ozone treatment on remote organ myocardial injury in an aortic ischemia-reperfusion model. *The Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 26(2), 207-218
- Laureti, S., Aborajoo, E., Mattioli, B., & Poggioli, G., (2016). Tratamento de pequenas deiscências após retalho do avanço endorretal em fístulas de Crohn perianais com óleo ozonizado NOVOX. *Tech Coloproctol* 20:139-140.
- Macedo, D. B., Tim, C. R., Macedo, J. B., Macedo, G. B., Martignago, C. C. S., & Garcia, L. A., (2020). Perspectiva terapêutica de la luz para el tratamiento del coronavirus. *Research, Society and Development.* <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6320>.
- Malagutti, W., & Kakiyara, C.T., (2014). Curativos, Estomias e Dermatologia: uma abordagem multiprofissional. (3a ed.), *Martinari*, Pág. 46.
- Marchesini, B.F., & Ribeiro, S.B., (2020). Efeitos da ozonioterapia na cicatrização de feridas/ Effect of ozonotherapy on wound healing: Relato de caso. *Fisioter. Bras;* 21(3): 281-288.
- Marques, G. S., Almeida, P.F., Farias, L. R. C., & Nascimento, D. C., (2017). Estudo preliminar sobre registros de deiscência de ferida operatória em um hospital universitário. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 15(4).

- Martínez-Sánchez, G., Menéndez-Cepero, S., Re, L., & Sa'Ed M. Aldelaien., (2005). Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *European Journal of Pharmacology*, 523(1-3), 151-161.
- Medrado, A. R. A. P., Marchionni, A. M. T., Leite, M. M. P., Badaró, P. S., & Andrade, T.O.S., (2021). Impacto da ozonioterapia no reparo tecidual à luz da termografia infravermelha. In: *II ENEIS - Encontro Nacional de Empreendedorismo e Inovação em Saúde - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública* <https://www.doity.com.br/anais/eneis/trabalho/137253>.
- Morteza, I., Ramin, K., Roya, M., Mohammad, H. A., Saeedreza, J. M., Farzin, K., Nematolá, J.J., Shahram, S., & Nahid, K., (2018). Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing/ Eficácia da terapia abrangente com ozônio na cicatrização de úlceras do pé diabético. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>.
- Patil, S., Valdramidis, V.P., Karatzas, KAG., Cullen, P.J., & Bourke, P., (2011). Assessing the microbial oxidative stress mechanism of ozone treatment through the responses of *Escherichia coli* mutants. *J Appl Microbiol.*, 111(1), 136-144.
- Pavlidis, T. E., Galatianos, I. N., Lazaridis, C. N., Atmatzidis, K. S., Makris, J. G., et al. (2001). Complete dehiscence of the abdominal wound and incriminating factors. *Eur J Surg* 167: 351–354.
- Pires, J.R., Karam, A. M., Garcia, V. G., Ribeiro, F.S., Pontes, A.E.F., Andrade, C. R., et al. (2021). Effect of systemic ozone therapy as a biomodulator of tissue regeneration and inflammatory response in rats. *Rev Odontol UNESP*;50: e20210046. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.0462>.
- Pivotto, A.P., Banhuk, F.W., Staffen, I.V., Daga, M.A., Ayala, T.S., & Menolli, R.A., (2020). Clinical uses and molecular aspects of ozone therapy: a review. *Online J Biol Sci* 20:37–49.
- Polydorou, O., Halili, A., Wittmer, A., Pelez, K., & Hahn, P., (2012). The antibacterial effect of gas ozone after 2 months of in vitro evaluation. *Clin Oral Investig* 16:545–550.
- Qing, W., Dongying, L., Xian, W., Yanli, Z., Song, F., Xianliang, Q., & Qiu, C., (2021). Uma revisão sistemática da terapia com ozônio para o tratamento de feridas e úlceras cronicamente refratárias. *Int Wound J*. 19:853-870.
- Repciuc, C.C., Toma, C.G., Ober, C.A., & Oana, L.L., (2020). Management of surgical wound dehiscence by oxygen-ozone therapy in the IVF-positive Cat- a case report/ Manejo da deiscência da ferida operatória pela oxigenoterapia com ozônio em um gato FIV-positivo. *Veter minutes brno* 89: 189–194.
- Scassellati, C., Costanzo, M., Cisterna, B., Nodari, A., Galiè, M., Cattaneo, A., Covi, V., Tabaracci, G., Bonvicini, C., & Malatesta, M., (2017). Effects of mild ozonisation on gene expression and nuclear domains organization in vitro. *Toxicol. Vitro*. 44, 100–110.
- Soares, C. D., Morais, T. M. L., Araújo, R. M. F. G., Meyer, P. F., Oliveira, E. A. F., Silva, R. M. V., Carreiro, E. M., Carreiro, E. P., Belloco, V. G., Mariz, B. A. L. A., Jorge, J. & Jacks., (2019). Efeitos da injeção subcutânea de ozônio durante a cicatrização de feridas em ratos. *Fatores de crescimento*, volume 37–edição 1-2 Páginas 95-103.
- Suh, Y., Patel, S., Kaitlyn, R., Gandhi, J., Joshi, G., Smith, N.L., & Khan, S.A., (2019). Clinical utility of ozone therapy in dental and oral medicine. *Medical Gas Research*, 9(3), 163-167.
- Tacani, P. M., Toguchi, P. A. P. M., Machado, A. F. P., Tacani, R. E., & Freitas, J. O. G., (2014). Anterioralência e tratamento fisioterapêutico de deiscências da ferida operatória após cirurgias plásticas: análise retrospectivuma. *Revista brasileira de Ciências da Saúde*, 12(39)..
- Travagli, V., Zanardi, I., Valacchi, G., & Bocci, V., (2010). Ozônio e óleos ozonizados em doenças de pele: uma revisão. *Mediadores Inflamm* 2010; 9.
- Xavier, P. B., Silva, S.S., Almeida, J. L. S., Araujo, T. L. L. A., Santos, G. A., Braga, D. M. R., Negreiros, R. V., Alves, F. P. A., Morais, M. G. C., Silva, T. L. A., Crispiniano, E. C., & Freires, L. S. (2021). Application of ozonotherapy in the treatment of skin injuries in the elderly. Aplicação da ozonioterapia no tratamento de lesões de pele em idosos. *Research, Society and Development*, 10(17), e229101724682.
- Zanardi, Eu., Borrelli, E., Valacchi, G., Travagli, V., & Bocha, V., (2016). Ozone: a multifaceted molecule with unexpected therapeutic activity. *Curr Med Chem.*, 23, 304-314.
- Zeng, J., Lei, L., Zeng, Q., Yao, Y., Wu, Y., Li, Q., Gao, L., Du, H., Xie, Y., Huang, J., Tan, W., & Lu, J., (2020). Ozone Therapy Attenuates NF-κB-Mediated Local Inflammatory Response and Activation of Th17 Cells in Treatment for Psoriasis. *Int J Biol Sci*; 16(11):1833-1845.
- Zeng, J., & Lu, J., (2018). Mechanisms of action involved in ozone-therapy in skin disease. *International Immunopharmacology* 56 235–241.
- 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, 273475.