



Evidências clínicas da ozonioterapia em úlceras refratárias

Clinical evidence of ozone therapy in refractory ulcers

Evidencia clínica de la ozonoterapia en úlceras refractarias

Cinthia Cordeiro Belo¹, Francisca Magda de Sousa Pinto Silva Xavier², Chrystianne da Silva Oliveira², Julyana Falcão Madeira³, Stefanne Moraes Gomes da Silva², Maria Eduarda Aurora Batista Cavalcanti⁴, José William Araújo do Nascimento⁵.

RESUMO

Objetivo: Analisar as evidências clínicas disponíveis sobre a aplicação da ozonioterapia como tratamento para úlceras refratárias. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada nas bases de dados SciELO, PubMed, Scopus e Web of Science, por meio dos seguintes descritores: "Chronic Wounds", "Wound Healing", "Skin Ulcer", "Ozone" e "Ozone Therapy". Foram incluídos estudos publicados entre 2015 a 2023 e que utilizaram qualquer formulação de ozônio aplicada tópica ou sistematicamente aos pacientes com úlceras refratárias. **Resultados:** Oito artigos compuseram a amostra final deste estudo, com maior frequência de ensaios clínicos randomizados (n: 7). Os estudos demonstraram a eficácia da ozonioterapia no tratamento de úlceras refratárias, melhorando a cicatrização, reduzindo dor e inflamação. A terapia também mostrou diminuir o tamanho das feridas, acelerar a recuperação, reduzir infecções e minimizar a necessidade de amputação, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. **Considerações finais:** A revisão revelou que a ozonioterapia é eficaz no tratamento de úlceras refratárias, mas pesquisas adicionais são necessárias para estabelecer diretrizes clínicas específicas. Estudos futuros devem abordar dosagem, duração e combinações terapêuticas, considerando as limitações desta revisão integrativa.

Palavras-chave: Estomaterapia, Ferimentos e Lesões, Ozonioterapia.

ABSTRACT

Objective: To analyze the available clinical evidence on the application of ozone therapy as a treatment for refractory ulcers. **Methods:** This is an integrative review, conducted in the SciELO, PubMed, Scopus, and Web of Science databases, using the following descriptors: "Chronic Wounds", "Wound Healing", "Skin Ulcer", "Ozone" and "Ozone Therapy." Studies published between 2015 and 2023 that used any ozone formulation applied topically or systematically to patients with refractory ulcers were included. **Results:** Eight articles comprised the final sample of this study, with a higher frequency of randomized clinical trials (n: 7). The studies demonstrated the efficacy of ozone therapy in the treatment of refractory ulcers, improving healing, reducing pain, and inflammation. The therapy also showed a decrease in wound size, accelerated recovery, reduced

¹ Instituto de Ensino, Formação e Aperfeiçoamento (IEFAP), Foz do Iguaçu - PR.

² Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus - AM.

³ Albert Einstein Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, São Paulo - SP.

⁴ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife - PE.

⁵ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife - PE.

infections, and minimized the need for amputation, improving patients' quality of life. **Final considerations:** The review revealed that ozone therapy is effective in treating refractory ulcers, but further research is needed to establish specific clinical guidelines. Future studies should address dosage, duration, and therapeutic combinations, considering the limitations of this integrative review.

Keywords: Enterostomal Therapy, Wounds and Injuries, Ozone Therapy.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las evidencias clínicas disponibles sobre la aplicación de la ozonoterapia como tratamiento para úlceras refractarias. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa, realizada en las bases de datos SciELO, PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando los siguientes descriptores: “Chronic Wounds”, “Wound Healing”, “Skin Ulcer”, “Ozone” y “Ozone Therapy”. Se incluyeron estudios publicados entre 2015 y 2023 que utilizaron cualquier formulación de ozono aplicada tópica o sistemáticamente a pacientes con úlceras refractarias. **Resultados:** Ocho artículos compusieron la muestra final de este estudio, con mayor frecuencia de ensayos clínicos aleatorizados (n: 7). Los estudios demostraron la eficacia de la ozonoterapia en el tratamiento de úlceras refractarias, mejorando la cicatrización, reduciendo el dolor y la inflamación. La terapia también mostró una disminución en el tamaño de las heridas, aceleró la recuperación, redujo las infecciones y minimizó la necesidad de amputación, mejorando la calidad de vida de los pacientes. **Consideraciones finales:** La revisión reveló que la ozonoterapia es efectiva en el tratamiento de úlceras refractarias, pero se necesitan más investigaciones para establecer pautas clínicas específicas. Los estudios futuros deben abordar la dosis, la duración y las combinaciones terapéuticas, teniendo en cuenta las limitaciones de esta revisión integrativa.

Palabras clave: Estomaterapia, Heridas y Lesiones, Ozonoterapia.

INTRODUÇÃO

As úlceras crônicas são caracterizadas por sua incapacidade de cicatrizar dentro de um período de tempo esperado, acometendo geralmente a população adulta e sendo decorrentes de complicações como insuficiência venosa, diabetes mellitus e neuropatias, incapacidade de locomoção e/ou lesão medular (lesão por pressão) e doença arterial periférica. Existem vários outros cenários clínicos em que a lesão inicial é resultado de fatores genéticos (por exemplo, o espectro da epidermólise bolhosa em crianças) ou exposição à radiação (acidental ou terapêutica) (FRYKBERG RG, et al., 2015).

As úlceras cronicamente refratárias, por sua vez, são lesões que apresentam dificuldades no processo de cicatrização, apesar dos tratamentos convencionais e de cuidados adequados. A falta de melhora significativa ou a recorrência após várias semanas de tratamento são características marcantes de uma úlcera refratária, gerando um impacto negativo na qualidade de vida do paciente e um desafio para os profissionais de saúde envolvidos (FRYKBERG RG, et al., 2015).

Clinicamente, essas lesões apresentam características como dor persistente, exsudação, inflamação crônica, tecido de granulação insuficiente e, em casos mais graves, infecção e necrose. Essas características resultam em cicatrizes inadequadas, prolongando a duração da úlcera e aumentando o risco de complicações adicionais. Além disso, o tratamento de úlceras refratárias pode ser oneroso para os sistemas de saúde devido à necessidade de recursos médicos especializados e terapias prolongadas (SEN CK, et al., 2009).

Fisiologicamente, a cicatrização inadequada de úlceras refratárias pode ser atribuída a uma série de fatores, como hipóxia local, presença de microrganismos patogênicos, alterações nos níveis de citocinas e proteases, comprometimento do sistema imunológico e comorbidades subjacentes, como diabetes mellitus e doenças vasculares. Esses fatores podem afetar negativamente as fases do processo de cicatrização, incluindo inflamação, proliferação e remodelação, levando à perpetuação do estado crônico da ferida (GUO S, et al., 2010).

Estima-se que 1-2% da população adulta possa ser afetada por úlceras crônicas em algum momento de suas vidas, com uma proporção considerável dessas úlceras sendo refratárias ao tratamento. O impacto econômico e social dessa condição é substancial, destacando a necessidade de investigar terapias adjuvantes eficazes, como a ozonioterapia, para melhorar o manejo e os resultados dessas úlceras complexas (NUSSBAUM SR, et al., 2018). Atualmente, as estratégias de tratamento padrão para úlceras refratárias incluem o manejo da patologia subjacente, tratamentos locais para melhorar o ambiente da ferida, como desbridamento, coberturas e tratamento sistêmico. No entanto, esses métodos conservadores têm sido associados a altas taxas de recorrência de úlceras e amputações (KRANKE P, et al., 2015).

Deste modo, a ozonioterapia surge como uma terapêutica adjuvante que pode suprir essas lacunas do tratamento dessas lesões. O ozônio, um gás composto por três átomos de oxigênio em uma estrutura cíclica, foi inicialmente descoberto como oxidante e desinfetante em 1834, apresentando eficácia médica no tratamento da gangrena causada por ferimentos de armas de fogo. Estudos têm demonstrado resultados promissores no uso do ozônio para o tratamento de feridas cutâneas, com cicatrização satisfatória (ANZOLIN AP, et al., 2018; WEN Q, et al., 2020; PIRES JR, et al., 2021).

No Brasil, a ozonioterapia ganhou reconhecimento como parte da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PNPICS) do Sistema Único de Saúde (SUS), conforme estabelecido em 2018. A implementação da ozonioterapia no país começou em 1975, mas só alcançou maior relevância a partir da década de 1980. Desde então, o Brasil tem apresentado avanços significativos na utilização dessa prática terapêutica. A inclusão da ozonioterapia no SUS foi oficializada por meio da Portaria nº 702 de 21 de março de 2018 do Ministério da Saúde. De acordo com essa portaria, a ozonioterapia foi aprovada como uma das dez práticas adicionadas à PNPICS, sendo considerada uma ação de cuidado transversal que pode ser aplicada em todos os níveis de atenção à saúde, desde a atenção básica até a média e alta complexidade (BRASIL, 2018).

A crescente adoção da ozonioterapia no Brasil e sua inclusão no SUS destacam a importância de investigar a eficácia, a segurança e os mecanismos de ação desse tratamento adjuvante no contexto das úlceras refratárias. O ozônio tem sido aplicado em várias formas no tratamento dessas lesões, incluindo óleo de oliva ou girassol ozonizado, compressas com misturas de ozônio e oxigênio, tendas e bolsas de ozônio, injeções e aplicações sistêmicas, como insuflação retal e auto-hemoterapia (GIRONDI JBR, et al., 2021). Pesquisadores admitem que o mecanismo terapêutico do ozônio esteja relacionado à regulação de fatores de crescimento endógenos, capacidade antioxidante, modulações hemorreológicas e inativação de patógenos. No entanto, o mecanismo preciso de ação ainda não foi completamente elucidado, o que ressalta a necessidade de pesquisas adicionais para esclarecer os efeitos exatos do ozônio no processo de cicatrização das úlceras refratárias (ZHANG J, et al., 2014; SMITH NL, et al., 2017; FITZPATRICK E, et al., 2018).

Dadas as limitações das terapias convencionais e a crescente demanda por tratamentos alternativos eficazes, a ozonioterapia tem despertado interesse como um tratamento adjuvante promissor para esse grupo de lesões. Embora estudos preliminares tenham mostrado resultados encorajadores, são necessárias pesquisas mais abrangentes e rigorosas para avaliar a eficácia, segurança e mecanismos de ação do ozônio no contexto das úlceras refratárias. Essa compreensão mais aprofundada pode contribuir para o desenvolvimento de protocolos clínicos otimizados e aprimorados, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas feridas desafiadoras (LIU J, et al., 2015; FITZPATRICK E, et al., 2018).

Partindo desta perspectiva, este estudo objetivou analisar as evidências clínicas disponíveis sobre a aplicação da ozonioterapia como tratamento para úlceras refratárias.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, um método de pesquisa que se caracteriza pela análise ampla de fontes primárias, proporcionando uma compreensão mais abrangente e aprofundada de um tema específico, possibilitando uma visão geral e detalhada do assunto, facilitando a identificação de lacunas na

literatura, bem como direcionando futuras investigações e práticas baseadas em evidências (PEREIRA AS, et al., 2018). Este estudo foi realizado a partir das seguintes etapas: 1) Definição da questão norteadora e objetivo da pesquisa; 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão/amostragem dos estudos; 3) Busca na literatura; 4) Categorização e análise dos estudos; 5) Apresentação e discussão dos resultados da amostra e 6) Apresentação e síntese do conhecimento (SOUZA MT, et al., 2010).

Deste modo, a seguinte questão norteadora foi delineada: “Quais as evidências clínicas disponíveis sobre a aplicação da ozonioterapia como tratamento para úlceras refratárias?” A partir deste delineamento, a investigação dos estudos ocorreu nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Nacional Institute of Medicine (NIH-PubMed), Scopus e Web of Science. A busca ocorreu no período de fevereiro a abril de 2023. Para as buscas foram utilizados os seguintes descritores extraídos do Medical Subject Headings (MeSH): “Chronic Wounds”, “Wound Healing”, “Skin Ulcer”, “Ozone” e “Ozone Therapy”. Foram utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores, com aplicações específicas para cada base de dados, conforme demonstrado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Estratégias de busca nas bases de dados.

Base de dados (artigos recuperados)	Estratégia de busca
PubMed (454)	(((((Chronic Wounds) OR (Skin Ulcer) OR (Wound Healing) AND (Ozone)) AND (Ozone Therapy)))
Web of Science (279)	((Chronic Wounds) OR (Skin Ulcer) AND (Ozone))
Scopus (84)	((((Wound Healing) OR (Chronic Wounds) AND (Ozone)) AND (Ozone Therapy))
SciELO (22)	(((((Chronic Wounds) OR (Skin Ulcer) OR (Wound Healing) AND (Ozone)) AND (Ozone Therapy)))

Fonte: Belo CC, et al., 2023.

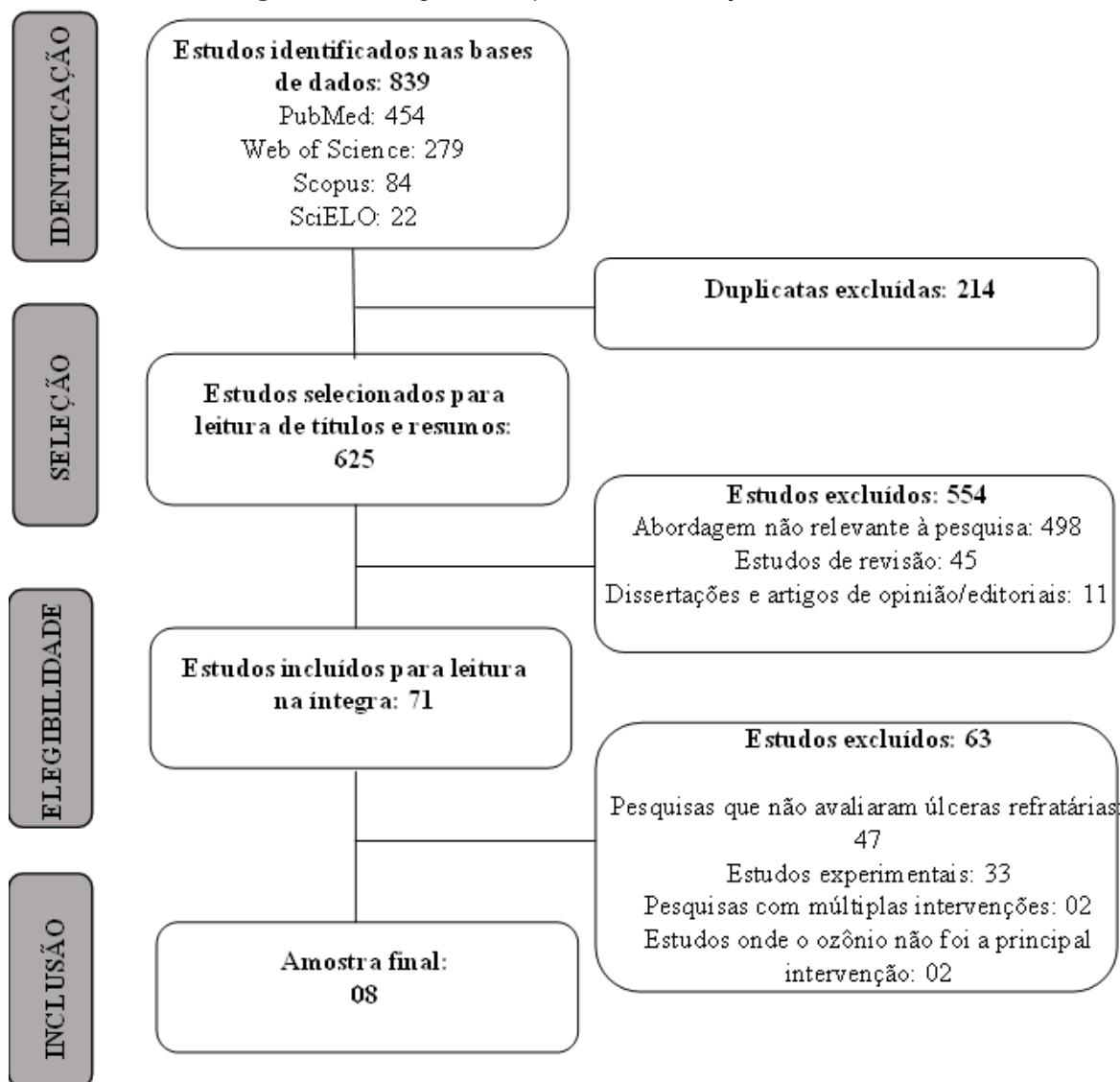
Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: textos completos (sem restrição de idioma), publicados entre janeiro de 2015 a janeiro de 2023. Além destes critérios, foram incluídos apenas estudos realizados em humanos, independente da faixa etária e que estivessem com úlceras refratárias, incluindo queimaduras, úlceras de pé diabético que não cicatrizam, úlceras venosas ou arteriais e úlceras cutâneas de qualquer etiologia, sejam clinicamente infectadas ou não infectadas em qualquer ambiente de atendimento. Em relação às intervenções dos estudos primários, foram incluídos estudos que utilizaram qualquer formulação de ozônio aplicada tópica ou sistematicamente aos pacientes com úlceras refratárias, por qualquer meio, isoladamente ou em combinação com outras coberturas ou componentes. Por sua vez, foram excluídos estudos experimentais (in vitro ou in vivo) e pesquisas em que múltiplas intervenções foram usadas ao mesmo tempo, ou o ozônio não foi a principal intervenção aplicada. Foram excluídos ainda estudos duplicados nas bases de dados (duplicatas), pesquisas de revisão (narrativa, escopo, integrativa, sistemática e metanálise), editoriais, artigos de opinião, dissertações e teses e pesquisas com temática não relevante a questão norteadora da pesquisa.

Os estudos derivados da aplicação das estratégias foram selecionados por revisores independentes e filtrados pela leitura do título e resumo, com o devido registro no formulário de elegibilidade dos estudos. Após confrontação das listas, obteve-se o coeficiente Kappa de 0,79, valor satisfatório que refletiu a objetividade e clareza dos dados a serem coletados (MCHUGH ML, 2012). As divergências em relação à inclusão de estudos foram resolvidas em reunião de consenso. Posteriormente, houve a exportação das citações para o gerenciador de referências EndNote online. Para garantir o registro conjunto de informações relevantes ao tema, foi utilizado o instrumento proposto por Gomes GVA, et al. (2023), adaptado para este estudo com as seguintes variáveis: dados de identificação (título, autores, periódico, ano de publicação, país de origem do estudo, fator de impacto segundo o *Journal Citation Reports* (JCR), Qualis Capes 2017-2020 e base de dados), delineamento metodológico (tipo/abordagem do estudo e nível de evidência), número de participantes dos estudos, idade média, tipo de ferida, tratamento aplicado e principais resultados.

Após a aplicação dos filtros de pesquisa nas bases de dados, inicialmente foram encontrados 839 artigos. Os estudos duplicados (214) foram registrados apenas uma vez, totalizando em 625 para leitura dos títulos e

resumos. Nesta etapa foram excluídas 498 publicações que não tinham abordagem relevante a temática deste estudo, 45 estudos de revisão e 11 artigos de opinião/editoriais. Sendo assim, 71 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra, porém 47 foram excluídas por não aplicarem a ozonioterapia para algum tipo de úlcera refratária, 33 por serem estudos in vitro ou in vivo e 4 pesquisas que aplicaram múltiplas intervenções e não tiveram como foco central a ozonioterapia. Desta forma, apenas 8 artigos constituíram a amostra final desta revisão integrativa, conforme é apresentado no fluxograma baseado no método *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Belo CC, et al., 2023.

É importante ressaltar que os artigos incluídos na amostra final foram avaliados quanto aos seus níveis de evidência, utilizando a Classificação Hierárquica das Evidências para Avaliação dos Estudos desenvolvida por Stillwell S, et al. (2010). De acordo com essa classificação, os níveis I e II representam evidências fortes, enquanto os níveis III e IV indicam evidências moderadas e os níveis V a VII são considerados evidências fracas. Além disso, este estudo garantiu o cumprimento dos aspectos éticos, assegurando que todos os autores das publicações analisadas fossem devidamente citados e atribuídos, em conformidade com a Lei de Direitos Autorais nº 9.610, de 19 de fevereiro de 1998 (BRASIL, 1998). Dessa forma, a integridade acadêmica e a transparência foram mantidas ao longo da revisão e análise dos estudos incluídos na amostra final.

RESULTADOS

Oito artigos compuseram a amostra final deste estudo, onde observa-se por meio do **Quadro 2**, maior frequência de publicação em 2015 (n: 02) e 2019 (n: 02) e maior produção do continente asiático (n: 05). Em relação aos Qualis dos periódicos envolvidos nos estudos da amostra, cinco estudos estão em periódicos classificados entre A1 a B1 pela CAPES. Quanto ao fator de impacto destes periódicos, o Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology apresentou o JCR mais elevado (2.765). Referente à abordagem dos artigos encontrados, verifica-se que grande parcela dos estudos (n: 07) utilizaram o Ensaio Clínico Randomizado (ECR), com nível de evidência forte (II), mediante a classificação utilizada para análise. Apenas um estudo utilizou o design relato de caso, com nível de evidência fraco (VII). No **Quadro 2** ainda foi possível observar os objetivos de cada um dos estudos incluídos na amostra final. Os objetivos abrangem diferentes tipos de úlceras crônicas refratárias e investigam a eficácia da ozonioterapia no tratamento dessas condições.

Quadro 2 - Caracterização dos artigos da amostra final.

ID	Autoria/ano	País	Periódico (Qualis – JCR)	Design do estudo (NE*)	Objetivos
01	Inchingolo F, et al., 2015	Itália	Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology (A3 – 2.765)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Testar uma mistura com uma formulação contendo vários ingredientes ativos naturais em úlceras actínicas em pacientes recebendo terapias de radiação.
02	Solovăstru LG, et al., 2015	Romênia	Advances in Skin & Wound Care (A3 – 2.373)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar a eficácia de uma formulação inovadora em spray de óleo ozonizado e combinação de α -bisabolol no tratamento tópico de úlceras venosas crônicas da perna.
03	Zhou YT, et al., 2016	China	Journal of Investigative Surgery (A4 – 1.972)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar a eficácia clínica do banho de gás ozônio combinado com laserterapia endovenosa em comparação com laserterapia endovenosa sozinha para o tratamento de úlceras venosas de membros inferiores.
04	Hassanien M, et al., 2018	Egito	Acta Reumatológica Portuguesa (B3 – 1.375)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar os efeitos da ozonioterapia na cicatrização de úlceras digitais de esclerodermia.
05	Hu X, et al., 2019	China	International Journal of Diabetes in Developing Countries (B1 – 1.013)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Investigar os efeitos da combinação de Terapia de Pressão Negativa de Feridas usando Fechamento a Vácuo (VAC) e lavagem com água ozonizada no tratamento de úlceras de pé diabético.
06	Izadi M, et al., 2019	Irã	Diabetes & Metabolic Syndrome (A2 – 1.587)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Avaliar os efeitos da ozonioterapia como um tratamento abrangente e as alterações dos biomarcadores inflamatórios nas úlceras de pé diabético.
07	Xinyuan QIN, et al., 2020	China	Chinese Journal of Tissue Engineering Research (Sem Qualis e JCR)	Ensaio Clínico Randomizado (II)	Investigar os efeitos do banho de ozônio no tratamento de infecções por úlceras de pé diabético.
08	Anzali BC, et al., 2023	Irã	International Journal of Surgery Case Reports (B2 – 0.198)	Relato de caso (VII)	Apresentar um caso de úlcera de pé diabético refratária tratada com ozonioterapia.

Nota: NE* - Nível de evidência. **Fonte:** Belo CC, et al., 2023.

Por meio do **Quadro 3** foi possível analisar algumas informações importantes acerca dos estudos realizados. A amostra total de pacientes nos estudos variou de 1 a 200, onde no total, 621 pacientes com algum tipo de úlcera refratária participaram dos estudos analisados, apresentando uma idade média geral de 60 anos (média mínima: 45 anos; média máxima: 62 anos). Verificou-se que os tipos de feridas mais frequentes nos estudos incluíram úlceras de pé diabético (n: 04), úlceras venosas crônicas (n: 02), úlceras actínicas (n: 01) e úlceras digitais na esclerose sistêmica (n: 01). Os tratamentos aplicados nos estudos envolveram diversas abordagens de ozonioterapia, como a aplicação de formulações contendo ozônio, óleo ozonizado, banho de gás ozônio e terapia combinada com outras técnicas, como laserterapia e terapia de

pressão negativa. Em geral, os estudos indicaram que a ozonioterapia foi eficaz no tratamento das úlceras refratárias, resultando em maior cicatrização, redução da dor e diminuição da inflamação. Os principais resultados dos estudos mostraram que a ozonioterapia promoveu uma melhora significativa na cicatrização de úlceras, redução do tamanho das feridas e diminuição do tempo necessário para a recuperação. Além disso, os estudos indicaram que a ozonioterapia pode ser eficaz na redução da infecção, minimizando a necessidade de amputação e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Em suma, as evidências sugerem que a ozonioterapia pode ser uma opção eficaz no tratamento de úlceras refratárias em diferentes contextos clínicos (**Quadro 3**).

Quadro 3 – Evidências da ozonioterapia em pacientes com úlceras refratárias.

ID	Amostra; idade média; Tipo de ferida	Tratamento aplicado	Principais resultados
01	13; 62 anos; Úlceras actínicas de segundo ou terceiro grau após um ciclo de radioterapia	O grupo intervenção foi tratado com ozolipoile: o tratamento testado foi um medicamento composto principalmente por ozônio, ácido oleico, ácido α -lipóico, acetato de vitamina E, pantenol, acetato de tocoferol e tocoferol.	Verificou-se que o tratamento de úlceras actínicas com mistura de ozolipoile leva a um controle mais rápido da dor e a uma melhor cicatrização de úlceras de tamanho pequeno.
02	29; Úlceras venosas crônicas de pernas	Aplicação diária de óleo ozonizado e α -bisabolol ou creme de controle (vitamina A, vitamina E, talco e óxido de zinco) por 30 dias.	A formulação de óleo ozonizado e α -bisabolol resultou em uma proporção maior de pacientes com cicatrização completa da úlcera e redução significativa da área de superfície da ferida.
03	92; 60,2 anos; Úlceras venosas crônicas de pernas	A área com a lesão foi preparada e coberta de maneira estéril para o banho local de gás ozônio.	Não houve diferença significativa na oclusão venosa entre os dois grupos. O grupo de intervenção apresentou taxa de cicatrização da úlcera significativamente maior e melhor satisfação em comparação ao grupo controle.
04	50; Úlceras digitais na esclerose sistêmica	O grupo ozônio recebeu tratamentos não invasivos de oxigênio-ozônio por 30 minutos por dia durante 20 dias usando o dispositivo gerador de ozônio.	A taxa de cura efetiva foi significativamente maior no grupo ozonioterapia em comparação ao grupo controle tratado com bloqueadores de canais de cálcio. O grupo ozônio também apresentou uma redução significativa no tamanho da ferida.
05	136; Úlceras de pé diabético	Terapia de feridas por pressão negativa usando fechamento assistido a vácuo (VAC) e lavagem com água com ozônio.	O tratamento combinado de pressão negativa e ozonioterapia resultou em redução significativa na área de superfície da ferida e eliminação bacteriana mais eficaz.
06	200; 59,03 anos; Úlceras de pé diabético	No grupo de intervenção, os pacientes receberam tratamento local e sistêmico com ozônio duas vezes por semana. Foram expostos ao gás ozônio por 30 minutos, aplicou-se gel ozonizado a cada 12 horas e injetaram-se misturas de ozônio-oxigênio subcutaneamente e por via retal ou intravenosa.	O tratamento com ozônio resultou em fechamento completo da ferida, tempo médio de cicatrização menor e maior taxa de satisfação em comparação ao grupo controle.
07	100; Úlceras de pé diabético	No grupo experimental, o banho de ozônio foi aplicado na ferida por 30 minutos após a limpeza da ferida com soro fisiológico local.	O grupo ozônio apresentou melhores índices de cicatrização, redução da dor e expressão de fatores de crescimento.
08	01; 45 anos; Úlceras de pé diabético	O paciente foi submetido a uma dose de 70 μ g/dL de ozonioterapia por um período de 30 dias em 10 sessões (uma sessão de 20 minutos a cada 3 dias). O processo foi realizado em um saco plástico resistente ao ozônio para reter o gás ozônio e criar uma exposição excessiva entre o gás e a úlcera.	O tratamento com ozônio resultou no rápido crescimento do tecido de granulação, preenchimento das partes profundas da úlcera e cicatrização completa das úlceras de pé diabético do paciente.

Fonte: Belo CC, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Este estudo analisou a produção científica a respeito das principais evidências clínicas e científicas sobre o uso da ozonioterapia no tratamento de pacientes com úlceras refratárias, a fim de fomentar uma discussão científica mais abrangente acerca desta problemática. A importância da ozonioterapia reside em sua capacidade de oferecer uma alternativa terapêutica eficiente, segura e menos invasiva para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. O tratamento de úlceras refratárias é um desafio clínico significativo, devido à sua natureza crônica, alta taxa de recorrência e associação com complicações graves, como infecções e amputações (FITZPATRICK E, et al., 2018). O uso de novos tratamentos, como a ozonioterapia, é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com úlceras refratárias, minimizar o tempo de cicatrização e reduzir o risco de complicações associadas. Essa terapêutica tem demonstrado propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e de promoção da cicatrização, tornando-a uma opção promissora para o tratamento de úlceras refratárias. Além disso, o uso da ozonioterapia pode reduzir o tempo de hospitalização, os custos associados ao tratamento e o impacto negativo na vida dos pacientes (SERRA MEG, et al., 2023).

Considerando os resultados, observou-se que a ozonioterapia tem sido frequentemente empregada como terapia complementar no tratamento de úlceras de pé diabético, conforme demonstrado em quatro estudos clínicos analisados neste artigo (HU X, et al., 2019; IZADI M, et al., 2019; XINYUAN QIN, et al., 2020; ANZALI BC, et al., 2023). É importante destacar que as úlceras de pé diabético são complicações complexas e multifatoriais do diabetes mellitus, resultantes de neuropatia, isquemia e infecção, que podem levar à morbidade e amputação. Essa condição é um problema comum, difícil de tratar e oneroso, o que motiva os pesquisadores a buscar métodos eficazes para preveni-la, tratá-la e acelerar sua cicatrização (IZADI M, et al., 2019).

Em um paciente diabético com glicemia mal controlada, o dano mitocondrial ocorre nas células de reparo e a apoptose das feridas aumenta, prejudicando a cicatrização das lesões. Além disso, o alto nível de glicose nesses pacientes gera altos níveis de radicais livres e o baixo nível de antioxidantes causa danos vasculares. Foi demonstrado que em pacientes diabéticos o alto estresse oxidativo e a redução de antioxidantes caracterizam os mecanismos que podem levar à úlcera do pé e seu progresso (RANGWALA US, et al., 2023). Nesta perspectiva, os estudos analisados evidenciaram que a ozonioterapia reduz significativamente o nível de açúcar no sangue em jejum; assim, este efeito, assim como o efeito antioxidante, pode ser um dos fatores de melhoria para alcançar a cicatrização de feridas. É importante ressaltar que especificamente no estudo realizado por Izadi M, et al. (2019), esse efeito foi devido ao uso sistêmico da ozonioterapia, evidenciando a importância desse tipo de administração.

Destaca-se que a infecção resistente a medicamentos é comum em pacientes com úlceras de pé diabético, e uma história de antibioticoterapia anterior pode aumentar seu risco em pacientes diabéticos e requer atenção especial no tratamento. Nesta perspectiva, pesquisas clínicas deixam em evidência que a taxa de hemossedimentação é um forte fator de diagnóstico de osteomielite e infecção grave nesses pacientes, e altos níveis de proteína C reativa (PCR) podem ser um fator de risco prognóstico para amputação do pé na úlcera de pé diabético (TARDÁGUILA-GARCÍA A, et al., 2020). Partindo destas análises foi possível identificar que a terapia com ozônio reduz significativamente a PCR e a taxa de hemossedimentação, diminuindo esses fatores diagnósticos e prognósticos e como consequência, reduzindo drasticamente os índices de amputação (IZADI M, et al., 2019; XINYUAN QIN, et al., 2020).

Além das úlceras de pé diabético, outros ensaios clínicos randomizados aplicaram a ozonioterapia em pacientes com úlceras venosas, úlceras actínicas e úlceras digitais na esclerose sistêmica (INCHINGOLO F, et al., 2015; SOLOVĀSTRU LG, et al., 2015; ZHOU YT, et al., 2016; HASSANIEN M, et al., 2018). A doença venosa crônica, como varizes de membros inferiores, é muito comum e afeta uma grande população de pacientes, de modo que seus fatores de risco podem ser categorizados como genéticos, mecânicos (inibição do retorno venoso), hormonais em mulheres (progesterona) e ocupacionais (permanência em pé com carga estática). Nos estudos clínicos que avaliaram pacientes com úlceras venosas de membros inferiores, os participantes foram randomizados para receber banho de gás ozônio, seja apenas como óleo ionizado ou em

conjunto com a laserterapia (SOLOVĂSTRU LG, et al., 2015; ZHOU YT, et al., 2016). Em ambos os estudos, a ozonioterapia demonstrou resultados promissores no tratamento de úlceras venosas de membros inferiores. Quando combinada com a laserterapia ou aplicada como óleo ionizado, a terapia de ozônio mostrou melhorias significativas na cicatrização das úlceras e redução da dor, em comparação aos grupos controle ou àqueles que receberam apenas laserterapia (SOLOVĂSTRU LG, et al., 2015; ZHOU YT, et al., 2016).

A terapia com ozônio mostrou induzir várias respostas biológicas, como aumento da circulação sanguínea e entrega de oxigênio ao tecido isquêmico, melhora no metabolismo geral, aumento da expressão de enzimas antioxidantes celulares, ativação moderada do sistema imunológico, maior liberação de fatores de crescimento e excelente atividade desinfetante quando usado topicamente (AMELI J, et al., 2019). Esses achados são importantes porque fornecem evidências adicionais sobre a eficácia e segurança da ozonioterapia no tratamento de úlceras venosas de membros inferiores. A combinação de ozonioterapia com outras modalidades de tratamento, como a laserterapia, pode potencialmente melhorar ainda mais os resultados do tratamento e reduzir o tempo de cicatrização das úlceras (ZHOU YT, et al., 2016).

No entanto, é necessário destacar que a injeção subcutânea local de ozônio não é recomendada para feridas profundas, fortemente infectadas ou necróticas, devido ao risco de piora da infecção e complicações adicionais (UZUN G, et al., 2012). Nesses casos, outras abordagens terapêuticas devem ser consideradas, e o uso da ozonioterapia deve ser adaptado conforme as condições específicas do paciente e a orientação de profissionais de saúde especializados (WEN Q, et al., 2020).

É imperativo que mais estudos sejam conduzidos para aprofundar o conhecimento sobre a aplicação adequada da ozonioterapia no tratamento de úlceras refratárias, bem como para determinar suas limitações e possíveis contraindicações. A toxicidade do ozônio é dependente da dosagem e das modalidades de aplicação; portanto, o controle cuidadoso da dosagem e a escolha do método de administração são fundamentais. Devido à falta de comparações específicas em relação a esses aspectos, é imprudente fazer conclusões definitivas sobre o melhor método de aplicação, dosagem, duração do tratamento, segurança e tolerabilidade do ozônio (BOCCI V, et al., 2014; WEN Q, et al., 2020). Pesquisas futuras devem ser direcionadas para o estabelecimento de diretrizes precisas para o uso da ozonioterapia, garantindo resultados terapêuticos mais eficazes e seguros para pacientes com úlceras cronicamente refratárias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos analisados nesta revisão apresentam evidências sólidas de que a ozonioterapia é eficaz no tratamento de diversos tipos de úlceras refratárias, proporcionando cicatrização mais rápida, redução da dor e inflamação, e diminuição das taxas de recorrência e complicações. No entanto, é importante considerar que, apesar dos resultados positivos, mais pesquisas são necessárias para estabelecer diretrizes clínicas específicas e otimizar o uso da ozonioterapia no tratamento de úlceras refratárias. Estudos futuros devem se concentrar em determinar a dosagem ideal, a duração do tratamento e as combinações terapêuticas mais eficazes, a fim de maximizar os benefícios da ozonioterapia e minimizar possíveis efeitos adversos. Destaca-se que esta revisão integrativa apresentou limitações associadas ao limite temporal das publicações analisadas assim como por não avaliar o viés das publicações. Assim, é fundamental que posteriores estudos possam se aprofundar nesta temática.

REFERÊNCIAS

1. AMELI J, et al. Mechanisms of pathophysiology of blood vessels in patients with multiple sclerosis treated with ozone therapy: a systematic review. *Acta Biomed.* 2019; 90(3): 213-217.
2. ANZALI BC, et al. Healing refractory diabetic foot ulcers (DFUs) by ozone therapy and silver dressing: A case report. *Int J Surg Case Rep*, 2023; 105: 107970.
3. ANZOLIN AP, et al. Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática. *BrJP*, 2018; 1(2): 171-175.

4. BOCCI V, et al. An integrated medical treatment for type-2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr.* 2014; 8(1): 57-61.
5. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Lei no 9.610, de 19 de fevereiro de 1998, que altera, atualiza e consolida a legislação sobre direitos autorais e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* Brasília: Ministério da Saúde, 1998.
6. BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 702, de 21 de março de 2018. *Diário Oficial da União,* Brasília, DF, 2018.
7. FITZPATRICK E, et al. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: a systematic review. *Int Wound J.* 2018; 15(4): 633-644.
8. FRYKBERG RG, et al. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv. Wound Care.* 2015; 4: 560-582.
9. GIRONDI JBR, et al. Ozonioterapia no tratamento de feridas em adultos: revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development,* 2021; 7(7): 68912-68925.
10. GOMES GVA, et al. Principais fatores de risco para mortalidade de longo prazo em pacientes com úlceras de pé diabético. *Revista Eletrônica Acervo Saúde,* 2023; 23(4): e12620.
11. GUO S, et al. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res,* 2010; 89(3): 219-229.
12. INCHINGOLO F, et al. Successful use of a topical mixture with ozolipoile in the treatment of actinic ulcers. *Clin Cosmet Investig Dermatol,* 2015; 8:147-150.
13. IZADI M, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13(1): 822-825.
14. HASSANIEN M, et al. Non-invasive oxygen-ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port,* 2018; 43(3): 210-216.
15. Hu X, et al. Combination of Negative Pressure Wound Therapy Using Vacuum-Assisted Closure and Ozone Water Flushing for Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Ctries: Int. J. Diabetes Dev,* 2019.
16. LIU J, et al. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 10: Cd008474.
17. MCHUGH ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica,* 2012; 22(3): 276-282.
18. NUSSBAUM SR, et al. An Economic Evaluation of the Impact, Cost, and Medicare Policy Implications of Chronic Nonhealing Wounds. *Value in Health,* 2018; 21(1): 27-32.
19. PEREIRA AS, et al. Metodologia da pesquisa científica. (1ª ed.): UFSM, NTE, 2018.
20. SMITH NL, et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res.* 2017; 7(3): 212-219.
21. SOUZA MT, et al. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo),* 2010; 8(1): 102-106.
22. PIRES JR, et al. Efeito da terapia sistêmica de ozônio como um biomodulador da regeneração tecidual e da resposta inflamatória em ratos. *Rev. Odontol. UNESP,* 2021; 50: e20210046.
23. RANGWALA US, et al. The Potential of Topical Therapy for Diabetic Wounds: A Narrative Review. *Cureus.* 2023; 15(3): e36887.
24. SEN CK, et al. Human Skin Wounds: A Major and Snowballing Threat to Public Health and the Economy. *Wound Repair Regen,* 2009; 17(6): 763-771.
25. SERRA MAG, et al. The role of ozone treatment as integrative medicine. An evidence and gap map. *Front Public Health,* 2023;10: 1112296.
26. SOLOVĂSTRU LG, et al. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and α -bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. *Adv Skin Wound Care,* 2015; 28(9): 406-409.
27. STILLWELL S, et al. Evidence– based practice: step by step. *Am J Nurs,* 2010; 110(5): 41-47.
28. TARDÁGUILA-GARCÍA A, et al. Utility of Blood Parameters to Detect Complications during Long-Term Follow-Up in Patients with Diabetic Foot Osteomyelitis. *J Clin Med.* 2020; 9(11): 3768.
29. UZUN G, et al. Pitfalls of Intralesional ozone injection in diabetic foot ulcers: a case study. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2012; 4(4): 81-83.
30. XINYUAN QWL, et al. Ozone bath in the treatment of diabetic foot ulcer infection. *Chin J Tissue Eng Res,* 2020; 24(17): 2735-2741.
31. WEN Q, et al. Effects of ozone for treating chronically refractory wounds and ulcers: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore).* 2020 99(22): e20457.
32. ZHANG J, et al. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxidative Med Cell Longev.* 2014; 2014: 273475.
33. ZHOU YT, et al. Ozone gas Bath combined with Endovenous laser therapy for lower limb venous ulcers: a randomized clinical trial. *J Investig Surg,* 2016; 29(5): 254-259.