



**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA  
CAMPUS ITABIRA  
BIOMEDICINA**

**ANA CLARA ANDRADE  
ESLOANE PEREIRA COSTA  
LÍLIA SOUZA SILVA  
THYFANNY MAYRA ASSUNÇÃO**

**APLICAÇÃO DA OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO  
DE FERIDAS DE PÉ DIABÉTICO**

Itabira – MG

2021

**ANA CLARA ANDRADE  
ESLOANE PEREIRA COSTA  
LÍLIA SOUZA SILVA  
THYFFANNY MAYRA ASSUNÇÃO**

**APLICAÇÃO DA OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO  
DE FERIDAS DE PÉ DIABÉTICO**

Monografia apresentada ao Curso de Biomedicina da Instituição de Ensino Superior Centro Universitário UNA como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Cristina Alves de Oliveira Ramos

Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Wiviane Alves de Assis

ITABIRA – MG

2021

**ANA CLARA ANDRADE  
ESLOANE PEREIRA COSTA  
LÍLIA SOUZA SILVA  
THYFFANNY MAYRA ASSUNÇÃO**

**APLICAÇÃO DA OZONIOTERAPIA COMO COADJUVANTE NO TRATAMENTO  
DE FERIDAS DE PÉ DIABÉTICO**

Esta Monografia foi julgada adequada à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina e aprovada em sua forma final pelo Curso de Biomedicina, Instituição de Ensino Superior UNA da Ânima Educação.

Banca examinadora:

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Brenda de Oliveira da Silva

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Juliana de Oliveira Silva

ITABIRA – MG

2021

## RESUMO

Ozonioterapia é uma técnica terapêutica que utiliza o ozônio como principal componente, sendo uma molécula formada por três átomos de oxigênio (O<sub>3</sub>). O gás ozônio é amplamente encontrado na natureza, sendo responsável por agir como filtro dos raios ultravioleta que são emitidos pelas radiações solares. Apesar disso, o ozônio é capaz de ser gerado por dispositivos médicos para várias finalidades. Sua utilização na prática clínica foi estendida a um grande número de doenças e disfunções estéticas, sendo estabelecida como uma terapia oxidativa, no qual o estresse oxidativo gerado, resulta na produção de efeito antioxidante pelo organismo. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a aplicabilidade da ozonioterapia no processo do reparo tecidual de feridas em pacientes com os pés diabéticos, e assim, estudar sua eficácia e segurança. Para elaboração desse estudo foram realizadas buscas nos bancos de dados da PubMed, Europe PMC, Scielo e Lilacs com artigos publicados em português, inglês e espanhol durante o período de 2011 a 2021 que estão relacionados ao tema abordado e aos objetivos pretendidos. De acordo com a proposta dessa pesquisa foi observado que a aplicação de ozônio como tratamento coadjuvante se mostrou de fundamental importância no manejo à qualidade de vida de pacientes com pé diabético, trazendo muitos benefícios à saúde com desfecho predominante de aumento do tecido de granulação e avanço no processo de reparo tecidual, desde que seja utilizado nas concentrações adequadas de acordo com cada situação clínica.

Palavras-Chave: Ozônio – Ozonioterapia - Pé diabético.

## **ABSTRACT**

Ozone therapy is a therapeutic technique that uses ozone as its main component, a molecule formed by three oxygen atoms (O<sub>3</sub>). Ozone gas is widely found in nature, being responsible for acting as a filter for the ultraviolet rays that are emitted by solar radiation. Despite this, ozone is capable of being generated by medical devices for various purposes. Its use in clinical practice has been extended to a large number of diseases and aesthetic dysfunctions, being established as an oxidative therapy, in which the oxidative stress generated results in the production of an antioxidant effect by the body. The aim of this study was to perform a literature review on the applicability of ozone therapy in the tissue wound repair process in patients with diabetic feet, and thus verify its efficacy and safety. To prepare this study, searches were performed in the databases of PubMed, Europe PMC, Scielo and Lilacs with articles published in Portuguese, English and Spanish that are related to the topic discussed and the intended objectives during the period from 2011 to 2021. According to the purpose of this research was that the application of ozone as an adjunctive treatment proved to be of fundamental importance in managing the quality of life of patients with diabetic foot, bringing many health benefits with the predominant outcome of increased granulation tissue and advancement in the process of tissue repair, as long as it is used in the appropriate concentrations according to each clinical situation.

Keywords: Ozone - Ozone therapy - Diabetic foot.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais países ou territórios com o número de adultos com Diabetes (20–79 anos) em 2021 e 2045. ....	13
Figura 2. Método de produção do ozônio a partir da descarga de energia .....	18
Figura 3. Gerador de ozônio.....	19
Figura 4. Processo de oxidação de microrganismo.....	22
Figura 5. Processo em que ozônio entra em contato com os fluidos orgânicos.....	23
Figura 6. Aplicação tópica de gás ozônio através de <i>bags</i> .....	25
Figura 7. Tratamento com ozonioterapia em uma ferida de pé diabético.....	27
Figura 8. Tratamento de ozonioterapia nas úlceras de pé diabético .....	28
Figura 9. Processo de tratamento com ozônio em uma ferida na tíbia direita.....	29
Figura 10. Processo de tratamento com ozônio na planta do pé .....	30
Figura 11. Processo de tratamento em uma gangrena de hálux em pé diabético.....	31

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	10
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	11
3.1 OBJETIVO GERAL .....	11
3.2 OBJETIVO ESPECIFICO .....	11
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	12
<b>5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	13
5.1 DIABETES MELLITUS .....	13
5.2 FISIOPATOLOGIA DO PÉ DIABÉTICO .....	15
5.3 DIABETES MELLITUS E O ESTRESSE OXIDATIVO .....	16
5.4 OZÔNIO .....	17
5.5 OZONIOTERAPIA .....	20
5.6 MECANISMO DE AÇÃO .....	22
5.7 VIA DE APLICAÇÃO DO OZÔNIO NO TRATAMENTO DE FERIDAS .....	24
5.8 RISCOS E CONTRAINDICAÇÕES .....	25
5.9 EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA NAS FERIDAS DO PÉ DIABÉTICO .....	26
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	32
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	34
<b>REFERENCIAS</b> .....	35

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é definido como um conjunto de desordens metabólicas caracterizado por hiperglicemia persistente devido a uma falha na produção do hormônio insulina, na sua ação ou os dois mecanismos juntos. De modo que após um longo período acarreta danos ao organismo levando à várias complicações ao indivíduo (BRITO et al., 2020).

Pé diabético é uma das principais complicações do DM. É definido como infecção, ulceração e/ou destruição dos tecidos profundos relacionada a anormalidades neurológicas e diferentes graus de doença arterial periférica nos membros inferiores. Esse tipo de lesão representa um problema econômico significativo para o sistema de saúde. Devido ao longo processo de cicatrização, resultando em internações hospitalares, reabilitação e uma grande necessidade de cuidados domiciliares e de serviços sociais (RAMIREZ et al., 2019).

A busca por alternativas que auxiliam no tratamento do portador do pé diabético é uma exigência social, dessa forma, a ozonioterapia tem sido proposta como um dos tratamentos que pode trazer benefícios à saúde e à qualidade de vida para pacientes com pé diabético, acelerando o processo de cicatrização das feridas e reduzindo a necessidade de amputação do membro acometido (KAIZER et al., 2019).

Ozonioterapia é uma técnica terapêutica que utiliza o ozônio como principal componente, sendo uma molécula constituída por três átomos de oxigênio ( $O_3$ ). Essa técnica pode ser utilizada como uma alternativa para tratamentos de diversas doenças e disfunções estéticas, empregada por diferentes vias de administração, gerando propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antissépticas (BATISTA et al., 2021).

Em 1840, Christian Friedrich Schobein descobriu o ozônio quando trabalhava com eletricidade e oxigênio. Com essa descoberta, em 1857 o Dr. Werner Von Siemens criou um aparelho para produção de ozônio conhecido como gerador de alta frequência. No ano de 1914 o ozônio medicinal foi utilizado na primeira guerra mundial em soldados com feridas infeccionadas, e foi considerada um êxito. Então, em 1975 iniciou-se o uso terapêutico do ozônio no Brasil (ABOZ, 2014).

Desde 2018, a ozonioterapia está no rol das modalidades de tratamento incluídas pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), no Sistema Único de Saúde (SUS). É regulamentada pelos conselhos de odontologia,

fisioterapia, farmácia, enfermagem, medicina veterinária e biomedicina. Ademais, todos os Conselhos autorizam a ozonioterapia no âmbito da estética, para os profissionais devidamente habilitados (MOTA et al., 2014).

A ozonioterapia tem sido pesquisada por muitos estudiosos, pelo fato de ser uma alternativa importante em uma série de condições clínicas. O ozônio, quando se junta aos fluidos orgânicos, desencadeia a formação de moléculas reativas de oxigênio, influenciando o metabolismo celular, podendo proporcionar benefícios ao tecido lesionado (KORELO et al., 2013).

A terapia com ozônio atua inativando os microrganismos, oxidando fosfolipídios e lipoproteínas, enfraquecendo e destruindo as paredes bacterianas. Assim, o ozônio estimula a cicatrização de feridas por meio de estresse oxidativo, aumentando a produção e migração de fatores que desencadeiam a cicatrização elevando os níveis de oxigênio no local da ferida. Estudos identificaram a eficiência da terapia com ozônio na eliminação de muitos tipos de microrganismos, dentre eles está o *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (SONG et al., 2018).

Diante do exposto, o tema escolhido buscou estudar e apresentar a importância da ozonioterapia como tecnologia coadjuvante no processo de cicatrização das feridas dos portadores de pé diabético, uma vez que a tecnologia apresenta propriedades oxidantes e desinfetantes.

## 2 JUSTIFICATIVA

A úlcera do pé diabético é uma das principais complicações clínicas em indivíduos com Diabetes mellitus. Esse tipo de lesão representa um problema econômico significativo para o sistema de saúde pública. Devido ao longo processo de cicatrização, o tratamento das lesões é muito mais lento por causa da difícil reparação tecidual do local, resultando em internações, reabilitação e uma grande necessidade de cuidados domiciliares e de serviços sociais.

A investigação de novas abordagens que visem amenizar o processo de cicatrização de feridas do portador de pé diabético está em contínua evolução, e o que vem se destacando como uma alternativa promissora ao reparo de tecido lesionado é a ozonioterapia. Isso é devido ao seu alto poder de oxidação, proporcionando diversos benefícios que favorecem o processo de cicatrização.

Assim, este estudo buscou estudar e apresentar a importância da ozonioterapia no processo de cicatrização das feridas dos portadores de pé diabético. De modo que o ozônio possui benefícios clinicamente relevantes que apoiam o seu uso, no qual vem favorecendo resultados evidentes na reparação de feridas de difícil cicatrização, proporcionando uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a necessidade de amputação do membro acometido.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Abordar os fundamentos e aplicação da ozonioterapia como coadjuvante no tratamento de feridas em pacientes com diabetes mellitus.

#### **3.2 OBJETIVO ESPECIFICO**

- Apresentar os benefícios da ozonioterapia no tratamento de feridas de pé diabético;
- Relatar as principais vias de aplicação do ozônio no tratamento do pé diabético;
- Descrever o mecanismo de ação da terapia com ozônio na cicatrização das feridas de pé diabético.

#### **4 METODOLOGIA**

Para a realização deste trabalho, optou-se por uma pesquisa bibliográfica de forma exploratória, baseando em artigos originais e estudos relacionados ao tema publicados entre os anos de 2011 a 2021. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando as bases de dados PubMed, Europe PMC, Scielo e Lilacs, na qual foram selecionadas 32 fontes entre elas artigos publicados em português, inglês e espanhol, utilizando as palavras-chave “Ozônio”, “Ozonioterapia” e “Pé diabético”. A coleta de dados ocorreu nos meses de agosto a dezembro de 2021.

## 5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 5.1 DIABETES MELLITUS

O Diabetes Mellitus (DM) é definido como um conjunto de desordens metabólicas caracterizado por hiperglicemia persistente devido a uma falha na produção do hormônio insulina, na sua ação ou os dois mecanismos juntos. De modo que após um longo período acarreta danos ao organismo levando à várias complicações ao indivíduo (BRITO et al., 2020).

De acordo com a *International Diabetes Federation* (2021), atualmente, estima-se que 537 milhões da população mundial possuem o diagnóstico de diabetes e que deverá atingir 783 milhões em 2045. No Brasil, ocupa o sexto lugar no ranking mundial de casos da doença, acometendo mais de 15,7 milhões de pessoas. (Figura 1).

Figura 1. Principais países ou territórios com o número de adultos com Diabetes (20–79 anos) em 2021 e 2045.

2021			2045		
Rank	Country or territory	Number of people with diabetes (millions)	Rank	Country or territory	Number of people with diabetes (millions)
1	China	140.9	1	China	174.4
2	India	74.2	2	India	124.9
3	Pakistan	33.0	3	Pakistan	62.2
4	United States of America	32.2	4	United States of America	36.3
5	Indonesia	19.5	5	Indonesia	28.6
6	<b>Brazil</b>	<b>15.7</b>	<b>6</b>	<b>Brazil</b>	<b>23.2</b>
7	Mexico	14.1	7	Bangladesh	22.3
8	Bangladesh	13.1	8	Mexico	21.2
9	Japan	11.0	9	Egypt	20.0
10	Egypt	10.9	10	Turkey	13.4

Fonte: Federação Internacional de Diabetes (2021)

Existem diferentes tipos de diabetes, mas os de maior prevalência são: diabetes mellitus tipo I e diabetes mellitus tipo II. O primeiro ocorre por causa de uma reação autoimune na qual o sistema de defesa do corpo ataca as células betas pancreáticas que produzem o hormônio insulina. Essa patologia, em sua maioria, é diagnosticada em crianças e jovens e em seu tratamento é necessário a administração de insulina injetável (IDF, 2021).

O diabetes tipo 2 é responsável por cerca de 90% dos casos de diabetes, está principalmente relacionado à resposta inadequada e resistência à insulina nos tecidos periféricos. É diagnosticada mais comumente em adultos e idosos, e se feito precocemente essa variedade da doença pode ser tratada com exercício físico, alimentação saudável e medicamentos orais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

A crescente prevalência de diabetes em todo o mundo é impulsionada por uma complexa interação de fatores socioeconômicos, demográficos, ambientais e genéticos. O crescimento contínuo se deve, em grande parte, ao aumento do diabetes tipo 2 e dos fatores de risco relacionados, que incluem aumento do sedentarismo e da obesidade, envelhecimento populacional e a maior sobrevivência dos portadores com diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

O DM tem-se destacado como uma grande dificuldade na saúde pública devido aos danos que acarreta nas pessoas acometidas, algo que tem gerado impacto econômico pelos altos custos com a assistência à saúde e pelo índice elevado de morbidade e mortalidade (SILVA et al., 2021).

Ramirez et al., (2019) mencionam em seus estudos que o diabetes é a principal causa de amputações não traumáticas de membros inferiores em todo o mundo. Essa consequência é principalmente devido à ausência de dados sobre muitos assuntos, incluindo educação sobre diabetes, medidas preventivas, controle glicêmico deficiente, comorbidades, avaliação multidisciplinar inadequada e falha subsequente do tratamento na prevenção da recorrência da úlcera.

Indivíduos diagnosticados com diabetes mellitus devem ser avaliados de maneira integral e de forma periódica, com o objetivo de verificar precocemente alterações que confirmam um risco aumentado para o desenvolvimento de úlceras e outras complicações do pé diabético (LOPES et al. 2021).

## 5.2 FISIOPATOLOGIA DO PÉ DIABÉTICO

O pé diabético é uma das complicações mais sérias que acomete pessoas com diabetes no mundo inteiro, caracterizada como lesões nos pés (úlceras) que podem afetar a pele, tecidos profundos e ossos em membros inferiores, acarretando em uma infecção grave em pacientes diabéticos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2020).

Constitui-se relevante problema de saúde pública, afetando 40 a 60 milhões de pessoas com diabetes em todo o mundo. É responsável pelo elevado número de internações hospitalares e amputações, gerando crescimento dos custos para os serviços de saúde, além de comprometer a produtividade e a qualidade de vida desses pacientes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021).

O cenário de hiperglicemia a longo prazo, decorrente do DM mal controlado ou diagnosticado tardiamente é condizente com a degeneração gradual das fibras nervosas afetando a integridade dos nervos sensitivos, motores e/ou autonômicos. Desse modo, os pacientes com mais tempo de diagnóstico da doença têm maiores chances de complicações nos pés (LIRA et al., 2021).

Pé diabético é resultante da combinação de vários fatores, dentre eles está a neuropatia, caracterizada pela perda da sensibilidade periférica especialmente dos membros inferiores, um mecanismo que, está relacionado às conseqüentes deformidades nos pés, é fator permissivo para o desenvolvimento de lesões e ulcerações, resultando no pé diabético com risco de amputação (POSSI et al., 2021).

A doença vascular periférica é um fator de risco importante para ulceração e amputação. Decorre da aterosclerose das artérias periféricas, levando à obstrução dos vasos sanguíneos, dificultando o fluxo e privando os tecidos de adequado fornecimento de oxigênio, nutrientes e antibióticos, comprometendo a cicatrização das úlceras e sua incidência aumenta gradualmente com a idade e com a duração da doença (AMARAL et al., 2014).

A neuropatia periférica acarreta na perda da sensibilidade, percepção de pressão, temperatura e propriocepção, atrofia de músculos que geram deformidades e ressecamento da pele, levando a rachaduras e fissuras. Isso leva a lesões que

decorrem de traumas que constantemente, não são reparados pelo paciente devido à diminuição ou perda da sensibilidade dolorosa (DUTRA et al., 2018).

Os tratamentos comuns de úlceras de pé diabético são desbridamento, descarregamento de áreas de fricção e outros tratamentos convencionais de feridas em conjunto com o controle do açúcar no sangue. Se o tratamento for atrasado, a complicação neuropática e vascular das úlceras pode levar à gangrena ou mesmo à amputação. (KUSHMAKOV et al., 2018).

As úlceras do pé diabético requerem medidas de prevenção para um melhor controle da doença, pois o longo processo de cura tem consequências importantes na qualidade de vida dos pacientes. Relacionada a custos expressivos para os serviços de saúde, aumentam energeticamente quando ocorre um erro no prognóstico resultando em repetidas hospitalizações, reabilitação prolongada e necessidade de apoio social (FERREIRA et al., 2014).

Nessa perspectiva, reconhece-se a necessidade de manter os portadores de pé diabético informados sobre as novas terapias e tratamentos e sua disponibilidade no sistema de saúde. Desse modo, a ozonioterapia tem se destacado como uma terapia promissora para auxiliar o controle de feridas de difícil cicatrização, proporcionando a reparação do tecido e reduzindo a necessidade de amputação do membro acometido (KAIZER et al., 2019).

### 5.3 DIABETES MELLITUS E O ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é conceituado como um dos principais mecanismos para o desenvolvimento das complicações do diabetes, na qual se desenvolve quando a taxa de geração de radicais livres supera os sistemas de defesa antioxidante, resultando nos efeitos tóxicos dos radicais livres. Esses, são componentes fisiológicos importantes para a homeostase do organismo (YARIBEYGI et al., 2020).

Os radicais livres são decorrentes da molécula de oxigênio, como as espécies reativas de oxigênio: radical superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila, são instáveis e altamente reativas, resultantes do processo metabólico aeróbico tradicional, mas tornam-se prejudiciais quando seus níveis se encontram elevados. Esse desequilíbrio é apresentado como estresse oxidativo, podendo resultar em

danos a proteínas, carboidratos, lipídios e ao DNA celular, além de proporcionar o desenvolvimento ou agravamento de doenças (VELLOSA et al., 2021).

As espécies reativas de oxigênio atuam como segundos mensageiros que agem na regulação da expressão de genes sensíveis ao sinal redox e na síntese de mediadores inflamatórios, e são neutralizadas por sistemas antioxidantes enzimáticos: superóxido dismutase, catalases, glutathione peroxidase e antioxidantes não enzimáticos (MOTA et al., 2020).

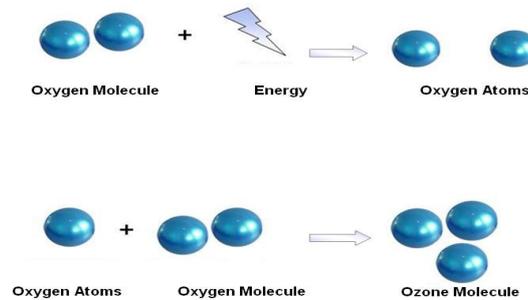
De acordo com os estudos de Izadi e colaboradores (2019) foi demonstrado que em pacientes diabéticos, alto estresse oxidativo e redução de antioxidantes caracterizam os mecanismos que pode levar a úlcera no pé diabético. O estresse oxidativo é responsável pelo desenvolvimento de complicações tanto micro quanto macrovasculares do diabetes, uma vez que as espécies reativas de oxigênio se encontram em grande quantidade desde as fases iniciais do diabetes, aumentando com a evolução da doença.

#### 5.4 OZÔNIO

O ozônio é um composto químico constituído por três átomos de oxigênio. Caracterizado como sendo um gás explosivo, azul claro que possui um odor característico. Apresenta razoável instabilidade, tornando-se, novamente em oxigênio com facilidade, é altamente reativo, atuando como um forte oxidante para eliminar microrganismos (ABOZ, 2014).

De acordo com a ABOZ, Associação Brasileira de Ozonioterapia (2014), o ozônio é formado através de descargas elétricas após tempestades sobre a molécula de oxigênio, a qual se quebra liberando átomos, que se ligam a outras moléculas de oxigênio, formando o  $O_3$ , conforme apresentado na figura 2. Na natureza, está presente na estratosfera junto a outros gases na camada de ozônio, e tem a função de proteger a terra da radiação emitida pelo sol, filtrando os raios ultravioletas. Dentre os agentes oxidantes, o ozônio é o terceiro mais poderoso, precedido na ordem pelo flúor e pelo persulfato.

Figura 2. Método de produção do ozônio a partir da descarga de energia



Fonte: ABOZ, 2014

A vida útil da molécula de ozônio está diretamente relacionada à temperatura. Quanto maior a temperatura, menor é o tempo de vida do ozônio e, conseqüentemente, menor o seu poder de ação. Como exemplo, a meia-vida do ozônio é de 140 minutos a 0 ° C, e atingiu apenas 40 minutos a 20 ° C (ANZOLIN et al., 2020).

A primeira identificação do ozônio como um composto químico distinto foi feita por Cristian Friedrich Schönbein, na Suíça. Isso ocorreu no ano de 1840, que, ao trabalhar com alta eletricidade na presença de oxigênio, produziu uma descarga elétrica com formação de um gás de odor desagradável. Schönbein propôs o nome da substância de ozônio, derivado do grego “ozein”, cujo significado é odor. Ele o descreveu como um produto oxidante e desinfetante (ABOZ, 2014).

De acordo com os estudos de Aytacoglu et al., (2019) a molécula de ozônio demonstra ser um excelente agente antibacteriano, eliminando bactérias extremamente resistentes, dentre elas está o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa*.

O ozônio já tem sido aplicado em várias áreas por décadas. Este gás possui utilidade na indústria alimentícia nos processos de sanitização de superfícies, no tratamento de água para o consumo humano, e nas diversas subdivisões da área da

saúde. Todavia o ozônio precisa ser produzido por um equipamento específico, chamado de gerador de ozônio (ABOZ, 2014).

Em 1857, Werner Von Siemens construiu o primeiro gerador de ozônio. Desde esta época a instabilidade dessa substância já era conhecida. Assim, o ozônio teria que ser produzido e tão logo utilizado. Com a construção dos geradores de ozônio, iniciou-se seu uso em aplicações industriais, ou mesmo na limpeza de água, promovendo sua potente ação bactericida (ANZOLIN et al., 2020).

O gerador de ozônio é um aparelho que opera com correntes elétricas alternadas de alta e baixa intensidades. Possui eletrodos de vidro que contêm ar rarefeito ou gás em seu interior. A passagem da corrente elétrica através do aparelho provoca ionização das moléculas de gás que se tornam fluorescentes devido ao grande impacto energético. Ao entrar em contato com o eletrodo, a pele promove um faiscamento que transforma o oxigênio em ozônio (KORELO et al., 2013). Figura 3.

Figura 3. Gerador de ozônio



Fonte: dramarcellechedid.com.br

O gerador de ozônio tem capacidade de produzir efeitos fisiológicos, como vasodilatação periférica, elevando o aporte sanguíneo e conseqüentemente maior demanda de oxigenação e metabolismo celular, favorecendo o processo de cicatrização. Isso acontece devido aos efeitos térmicos que são produzidos por meio de corrente elétrica que atravessa o organismo, produzindo o efeito do ozônio pelo faiscamento que atravessa o eletrodo (KAIZER et al., 2019).

Nas últimas décadas, o potencial terapêutico do ozônio tem ganhado muita atenção por sua forte capacidade de induzir estresse oxidativo controlado e moderado quando administrado em doses terapêuticas precisas, contribuindo na melhoria da condição clínica do paciente (BRAIDY et al., 2018).

## 5.5 OZONIOTERAPIA

Segundo a Associação Brasileira de Ozonioterapia (2014), a terapia com ozônio é uma das maiores descobertas históricas. Definida como uma técnica terapêutica que utiliza a molécula de ozônio como principal componente, sua aplicação consiste em uma mistura de oxigênio medicinal com ozônio, (95% de oxigênio e 5% de ozônio) gerado por um dispositivo médico certificado.

O primeiro registro da utilização do ozônio na medicina, foi através dos pioneiros na pesquisa clínica, Erwin Payr, Edward Fisch e Hans Wolff, reconhecidos por empregar o ozônio como uma terapêutica. Inicialmente o tratamento foi utilizado para combater microorganismos na pele humana, em um período que coincidiu com a primeira guerra mundial, utilizado em soldados com feridas infeccionadas (BRAYDY et al., 2018).

A ozonioterapia chegou ao Brasil em 1975, trazida pelo médico paulista Dr. Heinz Konrad, que ainda utiliza essa tecnologia. Após anos de uso, a ozonioterapia é uma metodologia reconhecida mundialmente, utilizada para tratar um amplo número de doenças geralmente relacionadas a alterações do estresse oxidativo. Além disso, é muito usada para procedimentos estéticos como; gordura localizada, estrias e celulite (SILVA e SILVEIRA, 2017).

Em 2017, o Senado Federal do Brasil propôs um projeto de lei que decretou sobre a autorização para prescrição da ozonioterapia em todo o território nacional. Assim, em 2018 a ozonioterapia teve uma grande conquista, sendo incorporada às Práticas Integrativas e Complementares do Sistema Único de Saúde (SUS), na qual refere-se ao cuidado integral à população por meio de práticas que abrangem várias terapias (ANZOLIN et al., 2020).

Segundo Riera et al., (2019) práticas integrativas geralmente relaciona-se à incorporação de abordagens complementares ao sistema de saúde. Quando uma

prática não convencional é utilizada em conjunto com a medicina convencional, ela é considerada complementar.

A ozonioterapia é uma metodologia regulamentada e aplicada em diversos países, incluindo a Itália, Grécia, Ucrânia, Rússia, Alemanha, Espanha, Cuba e Estados Unidos. No Brasil, a terapia com ozônio é aprovada pelos conselhos profissionais de odontologia, fisioterapia, farmácia, enfermagem, medicina veterinária e biomedicina. Ademais, todos os Conselhos autorizam a ozonioterapia no âmbito da estética, para os profissionais devidamente habilitados (ABOZ, 2014).

A terapia com ozônio age ativando o sistema antioxidante e possui ação na remoção de radicais livres. Pode ser aplicada por diferentes vias de administração com finalidade terapêutica na qual promove melhoria de diversas doenças, por ser um forte oxidante, mas é preciso que o gás seja produzido pelo gerador de ozônio para ser utilizado (ORNELAS et al., 2020).

Os tratamentos com uso de ozônio são rápidos, eficazes e econômicos, e cada vez mais representa um avanço no manejo à qualidade de vida de pacientes com pé diabético, trazendo muitos benefícios à saúde do indivíduo. Inclusive, seu primeiro uso foi principalmente com o propósito de tratar infecções e feridas (JUCHNIEWICZ e LUBKOWSKA, 2020).

Segundo estudos de Franco et al., (2019) o ozônio é capaz de ser utilizado como antimicrobiano seguro. As concentrações adequadas e tempo reduzido de contato são eficientes no controle ou redução da carga microbiana. Essa molécula possui um alto poder de oxidação, degradando primariamente a estrutura da membrana bacteriana, inativando o microrganismo em menor tempo de contato e inviabilizando sua recuperação.

Estudos revelam resultados promissores da utilização de ozônio como coadjuvante da terapia convencional para úlceras do pé diabético, uma vez que concluíram que a ozonioterapia é uma ferramenta terapêutica complementar que auxilia na melhora da qualidade de vida de pacientes com pé diabético, reduzindo a necessidade de amputação do membro afetado (MOTA et al., 2020).

Sendo assim, a ozonioterapia se destaca como uma excelente terapêutica complementar utilizadas nas feridas do pé diabético, dentre outras lesões de base isquêmica e/ou infecciosa, pois, além de eliminar patógenos, aumenta a oxigenação

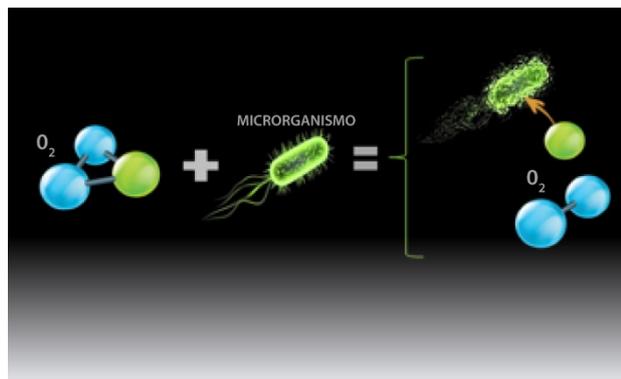
tecidual, desencadeando fatores crescimento para reparação da lesão (MOTA et al., 2020)

## 5.6 MECANISMO DE AÇÃO

O ozônio é um composto altamente reativo, atuando como um oxidante e antioxidante. Estudos apresentam o ozônio como um agente terapêutico clínico inovador para o tratamento de feridas crônicas. O mecanismo sugerido de melhora terapêutica é a capacidade do ozônio de provocar estresse oxidativo e atuar como um poderoso desinfetante (FITZPATRICK et al., 2018).

Devido ao alto poder de oxidação do ozônio, quando em contato com os microrganismos, ocorre a inativação dos mesmos, destruindo o revestimento celular bacteriano, oxidando os fosfolipídios e as lipoproteínas (Figura 4). Da mesma forma, o ozônio impossibilita o crescimento celular de fungos, impedindo o desenvolvimento em certas fases dos seus ciclos, inviabilizando sua recuperação. Além disso, compromete o capsídeo viral dos vírus, também com a peroxidação (ELVIS e EKTA, 2011).

Figura 4. Processo de oxidação de microrganismo



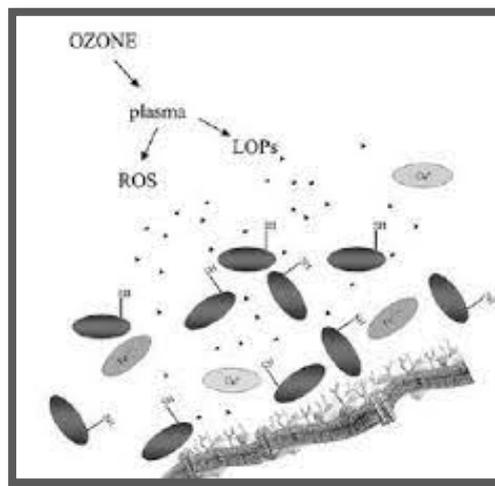
Fonte: myozone.com.br (2021)

Além de suas propriedades antimicrobianas, o ozônio também estimula a cicatrização de feridas por meio de estresse oxidativo controlado, o que leva ao aumento da produção e migração de fatores de crescimento e aumento dos níveis de oxigênio no local da ferida (ROTH et al., 2020).

No momento em que o ozônio entra em contato com os fluidos orgânicos, reage imediatamente deixando de existir, formando simultaneamente espécies reativas de

oxigênio e produtos de oxidação lipídica (Figura 5). Os produtos da oxidação lipídica causam vasodilatação por ação no endotélio, ocorrendo a liberação de prostaciclina, interleucina-8 e óxido nítrico. As espécies reativas de oxigênio geram agregação plaquetária e liberação de fatores de crescimento derivados das plaquetas, fator transformador de crescimento  $\beta$  e interleucina-8, que desempenham um papel importante na rápida cicatrização de feridas (SHAH et al., 2017).

Figura 5. Ação biológica do ozônio



Fonte: ABOZ (2014)

A estimulação do metabolismo do oxigênio é ocasionada por um aumento da taxa de glicólise dos eritrócitos, e conseqüentemente resulta na estimulação de 2,3-difosfoglicerato, o que leva a um aumento na quantidade de oxigênio liberado para os tecidos. O ozônio ativa o ciclo de Krebs, elevando a carboxilação oxidativa do piruvato, estimulando a produção de energia. (ELVIS e EKTA, 2011).

A ação imunológica é direcionada aos monócitos e linfócitos que, uma vez estimulado, liberam pequenas quantidades de citocinas de forma endógena e controlada. Essa regulação atua como potencializador do sistema imunológico, ativando os neutrófilos e estimulando a síntese de algumas dessas citocinas (DHAMNASKAR et al., 2021).

Nesta perspectiva, a aplicação da ozonioterapia se destaca como um importante método para auxiliar a cicatrização de feridas de pé diabético. Isso é devido a suas propriedades antimicrobianas, analgésicas, anti-inflamatórias, alto poder desinfetante,

proporcionando a cicatrização da ferida em um período curto de tempo (ELVIS e EKTA, 2011)

## 5.7 VIA DE APLICAÇÃO DO OZÔNIO NO TRATAMENTO DE FERIDAS

A aplicação do ozônio por via tópica é utilizada no tratamento das úlceras diabéticas com o propósito de obter a reparação tecidual, apresentando eficácia principalmente na desinfecção e cicatrização das mesmas. Podendo ser realizada com óleos ozonizados, água ozonizada, e gás ozônio insuflado em bolsa (bags) (ANZOLIN et al., 2020).

A água ozonizada é adquirida através do borbulhamento do gás na água, utilizada diretamente na ferida em diferentes concentrações. Assim que entra em contato com os tecidos, surge uma reação imediata, é indicada para o alívio da dor, para desinfecção e para obter efeitos anti-inflamatórios em lesões agudas e crônicas com ou sem infecção (ANDRADE, 2019).

A obtenção do óleo ozonizado se dá por meio do borbulhamento de uma mistura de ozônio-oxigênio em óleo vegetal, à temperatura ambiente até que se solidifique. É utilizado em diversas aplicações, mas com destaque no tratamento de feridas crônicas. Os óleos vegetais mais comumente utilizados são o azeite de oliva e azeite de girassol, desenvolvem ação biológica de intensa atividade germicida, ativação esta de microcirculação local, que auxilia o metabolismo celular do oxigênio e ajuda a promover estímulo de crescimento do tecido em granulação, revitalizando o tecido epitelial (LESCURA e BEGA, 2020).

A ozonioterapia tópica através de “bags” consiste em um sistema fechado de circulação da mistura gasosa. Uma parte do corpo é colocada dentro de um saco plástico transparente, feito de material ozônio-resistente, cujas bordas são vedadas junto à pele. (Figura 6). Posteriormente, o ar é retirado de dentro do saco plástico, e a mistura oxigênio-ozônio é injetada. Após alguns minutos, o ozônio é aspirado para fora do saco plástico, e este é retirado do paciente (ABOZ, 2014). Figura 6.

Figura 6. Aplicação tópica de gás ozônio através de bags



Fonte: crf-pr.org.br (2021)

A dosagem terapêutica varia de 20 e 80  $\mu\text{g} / \text{mL}$ , usado por períodos de 20-30 minutos. O número de sessões e a dose utilizada no tratamento, vai depender das características da lesão, tais como tamanho, profundidade, aspecto, presença de infecção. Quem determina a dosagem e a via de administração é o Biomédico devidamente habilitado, de acordo com as condições clínica do paciente (DECLARAÇÃO DE MADRI, 2020).

Na prática clínica, para garantir segurança ao conduzir a ozonioterapia deve-se utilizar o gerador de ozônio que permite estabelecer a concentração de ozônio em tempo real, e coletar um volume preciso de gás com uma concentração definida de ozônio (ANZOLIN et al., 2018).

## 5.8 RISCOS E CONTRAINDICAÇÕES

Para a utilização da ozonioterapia um processo muito importante para se destacar é que se deve avaliar as condições clínicas do paciente, antes de submetê-lo a qualquer tratamento, para isso, é necessário conhecer todo o histórico do paciente e os medicamentos atuais que ele faz uso (SILVA e SILVEIRA, 2017).

De modo que a ozonioterapia apresenta contraindicação absoluta em caso de deficiência da enzima Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G6PD), em função do risco de hemólise ser mediado pelo estresse oxidativo criado pelas radicais livres de

oxigênio. Esta enzima é crucial na prevenção de danos às estruturas celulares, pois tem a função de proteger os eritrócitos frente aos danos provocados por estresse oxidativo (DIAS et al., 2021).

A ozonioterapia também não é indicada a pacientes em período gestacional ou em amamentação, para evitar possíveis riscos a criança. E em situações anormais como: hipertireoidismo descompensado, trombocitopenia, anemia severa, hemorragia, e em portadores doença cardiovascular. Sendo necessário a estabilização clínica dessas situações para que sejam realizadas as aplicações. (SEN et al., 2020).

Também é contraindicado a inalação do ozônio devido o sistema pulmonar ser sensível a oxidação que ele gera, podendo ser tóxico para as vias aéreas superiores, causando danos como irritação, lacrimejamento, rinite, dor de cabeça, náusea e vômito. Desse modo, vale salientar a importância da utilização dos EPI's específicos para realizar o procedimento, como: luvas, tocas, óculos, mascarar (N95) e jaleco (FARAJI et al., 2021).

## 5.9 EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA NAS FERIDAS DO PÉ DIABÉTICO

A ozonioterapia tem chamado a atenção de muitos estudiosos. Isso é devido aos múltiplos benefícios que as propriedades do ozônio oferecem, se apresentando como alternativa para auxílio no tratamento de lesões de pele, pois, além de seu poder antimicrobiano, estimula o desenvolvimento de novos vasos na região afetada, aumentando a irrigação local, acelerando a formação de tecido de granulação e diminuindo o tempo de cicatrização, podendo ainda ser uma forma de induzir a adaptação ao estresse oxidativo (XAVIER et al., 2019).

Em um relato de caso de Marchesini e Ribeiro (2020), um paciente do sexo masculino com 62 anos, portador de diabetes mellitus do tipo 2, possuía uma ferida de origem traumática de difícil cicatrização. O paciente foi submetido a quinze sessões de ozonioterapia, com gás ozônio em uma concentração de 60mg/mL que ocorreram três vezes por semana durante o período de um mês e nove dias. Depois de 15 sessões, pode-se observar a melhora na cicatrização da ferida, além da melhora da hidratação da pele, diminuição da escamação, que é uma característica adjacente à lesão tecidual e aumento do aporte sanguíneo local, com melhora significativa da coloração da pele, conforme observado na figura 7.

Figura 7. Tratamento com ozonioterapia em uma ferida de pé diabético



a) antes do tratamento; b) depois do tratamento com ozonioterapia

Fonte: Marchesini e Ribeiro (2020)

Um estudo conduzido por Albatany et al., (2019), avaliaram os efeitos do ozônio local como terapia coadjuvante para o tratamento de úlcera no pé diabético, em uma seleção de sessenta pacientes que receberam diferentes concentrações de ozônio, duas vezes por semana, no período de 10 semanas. Os resultados dos estudos apontaram que trinta e nove dos pacientes obtiveram a cicatrização completa da úlcera, treze pacientes resultaram em uma cicatrização parcial e o restante não obtiveram os resultados esperados por falta de comprometimento ao tratamento por parte do paciente. Assim, o estudo revelou uma redução significativa no comprimento e na largura da úlcera nos casos de cicatrização completa e cicatrização parcial, com redução acentuada do tecido necrótico no assoalho dessas úlceras (Fig. 4, Fig. 5 e Fig. 6).

Figura 8. Tratamento de ozonioterapia nas úlceras de pé diabético



Fonte: Albatanony et al. 2019

Faraji et al., (2021), apresentam um relato de caso de um homem de 52 anos com história de diabetes tipo 2 há 7 anos. Depois de sofrer um acidente de bicicleta resultando em uma lesão no membro inferior, foi tratado com aplicação de ozonioterapia, combinada com curativo de prata como um adjuvante ao tratamento. A aplicação de ozônio foi estabelecida em uma concentração de 70 mg /mL que incluiu 10 sessões por um período de 30 dias. Cerca de um mês após o programa de tratamento, a úlcera no pé do paciente cicatrizou completamente.

Após quatro meses, ao analisar os resultados do tratamento, a ferida estava completamente cicatrizada. Diante disso, a ozonioterapia evidenciou a reparação da ferida do paciente. Portanto, este relato de caso reforça a eficiência da terapia com ozônio como coadjuvante ao tratamento úlceras de pé diabético (Figura 9).

Figura 9. Processo de tratamento com ozônio em uma ferida na tíbia direita



a) costurada após alta hospitalar; b) após a remoção dos pontos; c) após seis sessões de ozonioterapia; d) após um mês de ozonioterapia e) após quatro meses.

Fonte: Faraji et al., 2021

Em outro relato de caso, Aytacoglu et al., (2019), descreveram o uso de terapia com ozônio para prevenir a amputação do pé em uma mulher de 67 anos diagnosticada com DM há pelo menos 8 anos, com úlceras que se desenvolveram na planta do pé. Ela tinha passado por várias intervenções para melhorar suas feridas, incluindo curativos úmidos, antibióticos e desbridamentos das ulcerações. Também recebeu aplicação de ozônio com uma concentração inicial de 60 mg / mL três vezes por semana e após três meses de uso da ozonioterapia, o pé estava quase totalmente cicatrizado (Figura 10).

Figura 10. Processo de tratamento com ozônio na planta do pé



Úlcera de pé diabético. a) aparência do pé na apresentação; b) após a terceira aplicação de ozônio; c) após um mês da aplicação de ozônio; d) após três meses de aplicação de ozônio

Fonte: Aytacoglu et al., 2019

Gao et al., (2019) apresentaram em um relato de caso, a eficácia da ozonioterapia em uma gangrena de hálux em pé diabético em uma mulher de 67 anos com história de diabetes mellitus há mais de 10 anos com ulceração purulenta. Após a cirurgia de remoção da gangrena, a ferida foi tratada com aplicação de ozônio em uma concentração inicial de  $30\mu\text{g/mL}$  por 20 minutos. Depois de realizado dois tratamentos consecutivos, a concentração de ozônio aumentou gradualmente em  $5\mu\text{g/mL}$ .

Assim, três meses após o tratamento, foi apurado uma melhora no crescimento do tecido de granulação devido ao suprimento sanguíneo recuperado. Além disso, manteve-se um ambiente sem sinais de infecção aparente. Desta forma, concluíram que a ozonioterapia demonstrou uma forte capacidade bactericida, capaz de limpar a ferida e promover o crescimento de tecido de granulação na fase subsequente do enxerto de pele e do transplante de retalho de pele para reparar a ferida (Figura. 9).

Figura 11. Processo de tratamento em uma gangrena de hálux em pé diabético



a) aparência do hálux direito na admissão; b) Amputação do hálux direito com desbridamento do tecido necrótico; (c e d) Tecido de granulação resultante da restauração do suprimento de sangue; e) Desbridamento e sutura da ferida do pé direito; f) Acompanhamento das feridas do paciente 1 mês após a alta

Fonte: Gao et al., 2019

A ozonioterapia apresentou-se como um eficiente recurso utilizado no tratamento de feridas de pé diabético. A aplicação tópica do ozônio tem forte capacidade bactericida, que pode limpar a ferida e promover o crescimento do tecido de granulação na fase posterior do enxerto de pele e transplante de retalho de pele para reparar a ferida, sendo que a terapia com ozônio foi utilizada apenas para acelerar a cicatrização de feridas (GAO et al., 2019).

## 6 DISCUSSÃO

De acordo com Fitzpatrick et al., (2018) estudos apoiam o ozônio como um agente terapêutico clínico avançado para o tratamento de feridas crônicas, incluindo úlceras, com melhorias expressivas nos resultados de cicatrização. O mecanismo sugerido de melhora terapêutica é a capacidade do ozônio de provocar estresse oxidativo leve e atuar como um poderoso desinfetante.

Batista et al., (2021) relatam em seu estudo os benefícios do ozônio no tratamento de úlceras de pé diabético. Segundo os autores, a técnica contém resultados evidentes de aumento do tecido de granulação e avanço no processo de reparo tecidual. Visto que o ozônio possui propriedades antissépticas, induzindo formação de novos vasos sanguíneos. Assim, por conter esses benefícios, a terapia de ozônio age na prevenção ou inibição do estresse oxidativo, na melhora no nível da dor e da vascularização do tecido.

Segundo Franco et al., (2019) e Juchniewicz e Lubkowska (2020) buscaram evidências científicas para indicação do ozônio no tratamento de lesão cutânea e demonstraram em seus estudos que o ozônio pode ser utilizado como antimicrobiano seguro, pelo fato de possuir um alto poder de oxidação, danificando primariamente a estrutura da membrana, inativando o micro-organismo em menor tempo de contato e impossibilitando sua recuperação.

Trabalhos como de Mota et al., (2020) revelaram que o ozônio age tanto como analgésico como anti-inflamatório. Visto que atua reduzindo a produção de mediadores inflamatórios prejudiciais ao processo de cicatrização, oxidando metabólitos mediadores da dor e melhorando a microcirculação sanguínea no local da inflamação, aumentando a entrega de oxigênio aos tecidos.

De acordo com os estudos de Silva e Silveira (2017), descrevem que o  $O_3$  é um forte oxidante, que aumenta a oxigenação sanguínea, melhorando a flexibilidade dos eritrócitos, e assim, facilitando a passagem dos mesmos pelos vasos sanguíneos, além disso, atua como analgésico, anti-inflamatório, que estimula o crescimento do tecido de granulação promovendo benefícios na reparação tecidual.

Segundo Santiago et al., (2014) relatam que a ozonioterapia por ser uma tecnologia de baixo custo econômico resulta na redução dos gastos com cirurgias,

curativos, medicação e consultas. Além da facilidade de aplicação e dos resultados benéficos, podendo constituir uma ótima opção de tratamento para pacientes portadores de feridas infecciosas, bem como para outras indicações encontradas na literatura.

Diante do exposto, a ozonioterapia demonstrou ser uma técnica bastante favorável. Pacientes tratados pela medicina tradicional, conjuntamente com a prescrição da ozonioterapia em caráter complementar e integrativo, alcançaram resultados mais satisfatórios, seguros e custos reduzidos nas contas médicas. Assim, foi notável o sucesso da ozonioterapia no tratamento de feridas e ulcerações de difíceis cicatrizações, devendo ser implantada na saúde pública em benefício às pessoas que são acometidas por essa enfermidade tendo em vista sua prevalência.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como finalidade buscar na literatura evidências sobre a importância da ozonioterapia no processo do reparo tecidual de feridas em pacientes com diabetes mellitus. A partir da análise dos estudos, o ozônio demonstra efeitos benéficos uma vez que obtiveram resultados positivos, de modo que, essa terapêutica possui vantagens clinicamente relevantes que apoiam o seu uso.

A terapia com ozônio surge como um potencial tratamento para a reparação tecidual em feridas diabéticas, acelerando o processo de cicatrização em curto período de tempo. Assim, sua aplicação é uma prática que proporcionou muitos resultados satisfatórios, representando uma alternativa terapêutica eficaz, de custos econômicos relativamente baixos ao sistema de saúde pública.

Assim, admite-se a necessidade de manter os portadores de pé diabético informados sobre as novas terapias e tratamentos e sua disponibilidade no sistema de saúde, tendo em vista sua prevalência. A ozonioterapia se mostrou uma técnica promissora no manejo à qualidade de vida de pacientes. Visto que favoreceu resultados excelentes no tratamento das feridas de difícil cicatrização, auxiliando na melhora da qualidade de vida, reduzindo a necessidade de amputação do membro acometido.

Portanto, conhecer seus benefícios e a sua aplicabilidade é essencial, sendo necessário que o profissional domine as técnicas de aplicação na prática clínica, para que seja realizada com segurança, gerando otimização no manuseio da tecnologia, assistência de melhor qualidade e avanços significativamente importantes para o campo científico.

## REFERENCIAS

- ABOZ – Associação Brasileira de Ozonioterapia. **Relatório Técnico ABOZ: Aplicação de Ozônio na Odontologia.** 2014. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/biblioteca/relatorio-tecnico-aboz/22/>
- ALBATANONY AA, EL-KHATEEP YM, SADEK SA, BAGHID, AS. **Avaliação do efeito da ozonioterapia nas úlceras do pé diabético.** Menoufia Med J [serial online] 2019 32: 1272-6. Disponível em: <http://www.mmj.eg.net/text.asp?2019/32/4/1272/274231>
- ANDRADE, Ana Luiza Nunes. **Revisão bibliográfica sobre ozonioterapia tópica no tratamento de úlceras em membros inferiores.** UFU. Uberlândia-MG 2019. <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/25522/3/Revis%C3%A3oBibliogr%C3%A1ficaSobre.pdf>
- ANZOLIN AP, DA SILVEIRA-KAROSS NL, BERTOL CD. **Óleo ozonizado na cicatrização de feridas: o que já foi comprovado?** Pesquisa de gases medicinais. 2020 janeiro-março; 10 (1): 54-59. DOI: 10.4103 / 2045-9912.279985. PMID: 32189671; PMCID: PMC7871935.
- ANZOLIN, Ana Paula e BERTOL, Charise dallazem. **Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: a systematic review.** Brjp. [online]. 2018, v. 1, n. 2, pp. 171-175. Doi.org/10.5935/2595-0118.20180033
- AMARAL LAH, BASTOS MG, DO NASCIMENTO LC, ALVES MJM, DE ANDRADE MAP et al. **Prevenção de lesões de membros inferiores e redução da morbidade em pacientes diabéticos.** Rev Bras Ortop. 2014;49(5):4827 <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2014.06.001>.
- AYTACOGLU, S. E AYTACOGLU, B. (2019) **Terapia de ozônio em um paciente com ulcerações do pé diabético e uma decisão de amputação.** *Relatos de Caso em Medicina Clínica* , 8 , 35-41. Doi: 10.4236 / crcm.2019.82005 .
- BATISTA FWS; ARAÚJO TM; BRANDÃO MGSA; PONTE VA. **Benefícios da ozonioterapia no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com diabetes mellitus.** ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther., 2021, 19: e1821. [https://doi.org/10.30886/estima.v19.1090\\_PT](https://doi.org/10.30886/estima.v19.1090_PT)
- BRAIDY N, IZADI M, SUREDA A, JONAIJI-JAFARI N, BANKI A, NABAVI SF, NABAVI SM. **Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain.** J Cell Physiol. 2018 Apr;233(4):2705-2714. doi: 10.1002/jcp.26044. Epub 2017 Jul 11.
- BRITO, Jéssyca Fernanda Pereira et al. **SENSORIMOTOR ALTERATIONS AND ASSOCIATED FACTORS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS.** Texto & Contexto - Enfermagem [online]. 2020, v. 29, doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2018-0508. Epub 09 Apr 2020.
- DHAMNASKAR S, GOBBUR N, KORANNE M, VASA D. **Estudo Observacional Comparativo Prospectivo de Segurança e Eficácia da Terapia Tópica com Gás Ozônio na Cura de Úlceras do Pé Diabético versus Apenas Tratamento**

**Convencional de Feridas.** Surg J (NY) . 2021; 7 (3): e226-e236. Publicado em 14 de setembro de 2021. doi: 10.1055 / s-0041-1731447

DIAS, Eleusa Nogueira; ANDRADE, Rayane da Silva Silveira; MACHADO, Rachel Rocha Pinheiro. **A atuação da ozonioterapia em feridas, neuropatias, infecções e inflamações: uma revisão sistemática.** Brazilian Journal of Development 2021. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/29786/23501>

DUTRA LMA, NOVAES MRCG, MELO MC, VELOSO DLC, FAUSTINO DL, SOUSA LMS. **Assessment of ulceration risk in diabetic individuals.** Rev Bras Enferm [Internet]. 2018;71(suppl 2):733-9. [Thematic Issue: Health of the Elderly] DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0337>

ELVIS, AM, & EKTA, JS (2011). **Terapia de ozônio: uma revisão clínica.** Journal of natural science, biology and medicine, 2 (1), 66–70. doi: 10.4103 / 0976-9668.82319

FARAJI, N., GOLI, R., CHOUBIANZALI, B., BAHRAMI, S., SADEGHIAN, A., SEPEHRNIA, N., & GHALANDARI, M. **Ozone therapy as an alternative method for the treatment of diabetic foot ulcer: a case report.** J Med Case Rep. 2021 May 13;15(1):234. doi: 10.1186/s13256-021-02829-y. PMID: 33980300; PMCID: PMC8117654.

FERREIRA, Vitor et al. (2014). **Consulta multidisciplinar do pé diabético – avaliação dos fatores de mau prognóstico.** Angiologia e Cirurgia vascular, 10(3), 146–150. doi:10.1016/j.ancv.2014.08.005

FITZPATRICK Erin, OLIVIA H, VANDERLELIE J. **Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: a systematic review.** International Wound Journal 2018;15(4):633-44. <https://doi.org/10.1111/iwj.12907>

FRANCO, Danielly Fernanda Ribeiro et al. **Uso terapêutico do ozônio no tratamento de lesões cutâneas.** Unifunec Ci. Saúde e Biol. Jan./Jun. 2019;3(5):1-10. <https://doi.org/10.24980/ucsb.v3i5.2242>

GAO L, LI T, WANG S, WANG J. **Tratamento abrangente de gangrena diabética de hálux com doença vascular da extremidade inferior: relato de caso.** J Int Med Res . 2019; 47 (12): 6374-6384. doi: 10.1177 / 0300060519886993

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). (2021). Brussels: Belgium. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/>.

ISCO3 (2020) **Declaração de Madri sobre Ozonioterapia**, 3 rd ed. Madrid. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). Comitê Científico Internacional de Ozonioterapia.

IZADI, Morteza; KHEIRJOU, Ramin; MOHAMMADPOUR, Roya; ALIYOLDASHI, Mohammad Hassan; MOGHADAM, Saeedreza Jamali; KHORVASH, Farzin; JAFARI, Nematollah Jonaidi; SHIRVANI, Shahram; KHALILI, Nahid (2018). **Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, (), S1871402118305496–. doi:10.1016/j.dsx.2018.11.060

JUCHNIEWICZ, Hanna; LUBKOWSKA, Anna. “ **Terapia de oxigênio-ozônio (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) na doença arterial periférica (PAD): um estudo de revisão.** ” Terapêutica

e gerenciamento de risco clínico vol. 16 579-594. 29 de junho de 2020, doi: 10.2147 / TCRM.S255247.

KAIZER UAO; COSTA MHS; DOMINGUES EAR; CARVALHO MRF (2019) **Highfrequency generator in the treatment of necrotizing fasciitis in a person with diabetes**. ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther., 17: e1719. [https://doi.org/10.30886/estima.v17.688\\_IN](https://doi.org/10.30886/estima.v17.688_IN)

KORELO RIG, DE OLIVEIRA JJJ, SOUZA RSA, HULLEK RF, FERNANDES LC; **Gerador de alta frequência como recurso para tratamento de úlceras por pressão: estudo piloto**. Fisioterapia em Movimento [online]. 2013, v. 26, n. 4, pp. 715-724. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-51502013000400002>>. Epub 03 Fev 2014. ISSN 1980-5918. <https://doi.org/10.1590/S0103-51502013000400002>.

KUSHMAKOV R, GANDHI J, SEYAM O, JIANG W, JOSHI G, SMITH NL, KHAN SA. **Ozone therapy for diabetic foot**. Med Gas Res. 2018 Sep 25;8(3):111-115. doi: 10.4103/2045-9912.241076.

LESCURA, Isabel Cristina de Paula Santos; BEGA, Armando. **Uso do ozônio direto em “bag” e óleo ozonizado em lesões crônicas de membros inferiores**. Revista Ibero-Americana de Podologia, ISSN 2674-821. Disponível em: [doi.org/10.36271/iajp.v2i3.46](https://doi.org/10.36271/iajp.v2i3.46)

LIRA, Jefferson Abraão Caetano et al. Fatores associados ao risco de pé diabético em pessoas com diabetes mellitus na Atenção Primária Revista da Escola de Enfermagem da USP 2021, v. 55, e03757. [doi.org/10.1590/S1980-220X2020019503757](https://doi.org/10.1590/S1980-220X2020019503757)

LOPES, Geysa SANTOS Góis et al. **Representações sociais sobre pé diabético: contribuições para Atenção Primária à saúde no Nordeste brasileiro**. Ciência & Saúde Coletiva [online]. 2021, v. 26, n. 5 [doi.org/10.1590/1413-81232021265.04702021](https://doi.org/10.1590/1413-81232021265.04702021).

MARCHESINI, Bruna Fuhr; RIBEIRO, Silene Bazi. **Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas**. Fisioter Bras 2020;21(3):281-8 <https://doi.org/10.33233/fb.v21i3.2931>

MOTA Márcio Rabelo et al; **Influência da ozonioterapia na cicatrização de úlceras do pé diabético**. Braz. J. of Develop., Curitiba, v. 6, n. 8 , p.58274-58286, aug. 2020. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/15027/12407>

OLIVEIRA Luciane Marta Neiva: **Utilização do ozônio através do aparelho de alta frequência no tratamento da úlcera por pressão**. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, ano 9, nº 30, out/dez 2011.

ORNELAS, PTSF, Sousa CM, Silva ICR, Fratelli CF. **As evidências científicas da eficácia do uso da ozonioterapia frente à legislação sanitária brasileira**. REVISA. 2020; 9(2): 320-6. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v9.n2.p320a326>

POSSI, Beatriz Lopes Monteiro Lobato Fraga et al. **Avaliação de neuropatia sensitiva motora do pé de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos em unidades de saúde de Vila Velha e Centro de Especialidades**

**Médicas e Atenção à Saúde (CEMAS).** Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.4, n.2, p. 5740-5749 mar./apr. 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n2-139

RAMIREZ-ACUÑA JM, CARDENAS-CADENA SA, MARQUEZ-SALAS PA, et al. **Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments.** Antibiotics (Basel). 2019;8(4):193. Published 2019 Oct 24. doi:10.3390/antibiotics8040193

RIERA Rachel et al; **O que as revisões sistemáticas Cochrane dizem sobre o uso das 10 novas práticas de medicina integrativa incorporadas ao Sistema Único de Saúde.** Diagn Tratamento. 2019. [http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/1005094/rdt-v24n1\\_25-36.pdf](http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/1005094/rdt-v24n1_25-36.pdf)

ROTH, Alexander et al. **“Sistema Gerador de Ozônio Flexível e Vestível para Tratamento de Feridas Dérmicas Infectadas”.** Fronteiras em bioengenharia e biotecnologia vol. 8 458. 19 de maio. 2020, doi: 10.3389 / fbioe.2020.00458

SANTIAGO, ADE; GOMES, VLVR; SOUZA, WBIRATAN DE LIMA. **O Uso da ozonioterapia no tratamento de feridas: Uma revisão de literatura**

SEN S, SEN S. **Ozonoterapia uma nova visão em odontologia: revisão integrada.** Pesquisa de gases medicinais. 2020 Out-Dez; 10 (4): 189-192. DOI: 10.4103 / 2045-9912.304226. PMID: 33380587; PMCID: PMC8092153.

SEVERO P; MÜLLER, F; CARVALHO, J. **Ozonioterapia: suas diversas aplicações clínicas e perspectivas para o tratamento da úlcera venosa.** 4º Seminário de Tecnologias Aplicadas em Educação e Saúde STAES. Período: 30 mar. 2020. Local:

SHAH, Prasham et al. **“Terapia de ozônio combinada adjuvante para feridas extensas sobre a tíbia.”** Jornal indiano de ortopedia vol. 45,4 (2011): 376-9. doi: 10.4103 / 0019-5413.80332

SILVA, Lorrany Fontenele Moraes da et al. **Ineffective peripheral tissue perfusion in patients with diabetic foot: a mid-range theory.** Revista Brasileira de Enfermagem [online]. 2021, v. 74, n. 4. doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0113.

SILVA, N. F. F.; SILVEIRA, S. B. **Ozonioterapia no Tratamento de Feridas Crônicas.** 17º Congresso Nacional de Iniciação Científica. Centro Universitário Ítalo- Brasileiro. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020.** São Paulo. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>

SONG M, ZENG Q, XIANG Y, GAO L, HUANG J, HUANG J, WU K, LU J. **O efeito antibacteriano do ozônio tópico no tratamento da infecção de pele por MRSA.** Mol Med Rep. 2018 de fevereiro; 17 (2): 2449-2455. Doi: 10.3892 /

VELLOSA, José Carlos Rebuglio et al; **Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte.** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v.7, n.1, p.10152-10168 Jan.2021. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/23823/19133>

XAVIER PB, SILVA IS, REIS DM, ARAÚJO TLL, ALMEIDA JLS. **Ozonioterapia na otimização do processo cicatricial em lesões de pele senil.** Editora realize. 2019; disponível em: <https://editorarealize.com.br/>.

YARIBEYGI H, SATHYAPALAN T, ATKIN SL, SAHEBKAR A. **Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus.** Oxid Med Cell Longev. 2020 Mar 9;2020:8609213. Doi: 10.1155/2020/8609213.