

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO ENFERMAGEM EM ESTOMATERAPIA**

LIVIA DE SÁ ANDRADE

**ESTADO D'ARTE DA OZONIOTERAPIA EM FERIDAS: A CONTRIBUIÇÃO DO
ENFERMEIRO**

**Belo Horizonte – Minas Gerais
2020**

LIVIA DE SÁ ANDRADE

ESTADO D'ARTE DA OZONIOTERAPIA EM FERIDAS: A CONTRIBUIÇÃO DO ENFERMEIRO

Trabalho de Conclusão de Curso elaborado no Curso de Especialização Enfermagem em Estomaterapia, da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Enfermagem em Estomaterapia.

Orientadora: Profa. Célia Maria de Oliveira

Belo Horizonte - Minas Gerais

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Andrade, Livia de Sá.

AN553e Estado d'Arte da Ozonioterapia em feridas [manuscrito]: a contribuição do enfermeiro. / Livia de Sá Andrade. - - Belo Horizonte: 2020.

29f.

Orientador: Célia Maria de Oliveira.

Área de concentração: Nome da Área.

Monografia (Especialização): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Ozônio. 2. Terapias Complementares. 3. Ferimentos e Lesões. 4. Enfermagem. 5. Cicatrização. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Oliveira, Célia Maria de. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WB 890



+55 31 99919-4169
+55 31 3409-8018
estomaterapia@enf.ufmg.br
estomaterapia_eeufmg
Av. Prof. Alfredo Balena, 190- Santa Efigênia
Belo Horizonte- MG, 30130-100
Escola de Enfermagem – Sala 100 – 1º andar

FOLHA DE APROVAÇÃO

ALUNO(A): LÍVIA DE SÁ ANDRADE

TÍTULO DO TRABALHO: “ESTADO D’ARTE DA UTILIZAÇÃO DA OZONIOTERAPIA EM FERIDAS”.

BANCA EXAMINADORA:

ORIENTADOR (A): PROF.^a DR.^a CÉLIA MARIA DE OLIVEIRA

ASSINATURA: _____

AVALIADOR(A): PROF.^a DR.^a ELINE LIMA BORGES

ASSINATURA: _____

AVALIADOR(A): PROF.^a DR.^a SELME SILQUEIRA DE MATOS

ASSINATURA: _____

APROVADA EM 08 DE JULHO DE 2020.

Belo Horizonte
2020

RESUMO

A ozonioterapia consiste num procedimento que tem sido utilizado no tratamento de feridas. O objetivo desse estudo foi identificar, na literatura, evidências científicas sobre a utilização de ozônio em tal tratamento. Utilizou-se metodologia de revisão integrativa visto que se buscou, por meio de revisão de literatura, responder se a ozonioterapia mostra-se eficaz no tratamento de feridas. A pesquisa foi iniciada em junho de 2019 e finalizada em agosto de 2019, tendo sido selecionados cinco estudos primários que corresponderam aos critérios de inclusão. As bases de dados pesquisadas foram Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) em The Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Pubmed Central (PMC) e Scopus (Elsevier). Como resultado foi possível entender que o ozônio administrado por via sistêmica possui ação antioxidante e biorreguladora, pois otimiza o metabolismo oxidativo e estimula a produção de fatores de crescimento. Diante disso, é muito importante usar a individualização na prescrição da terapia oxidativa, o que será possível se o estado inicial do sistema antioxidante for conhecido. Assim, pode-se selecionar reguladores exogênicos adequados para a otimização dos processos dependentes de oxigênio no organismo dos pacientes. Atualmente, não há evidências conclusivas da terapia com ozônio como um tratamento superior para feridas crônicas em comparação com tratamentos padrão. No entanto, os resultados favorecem consistentemente a aplicação do ozônio como tratamento para feridas crônicas.

Palavras-chave: Ozonioterapia. Estomatologia. Feridas. Enfermagem. Cicatrização

ABSTRACT

Ozone therapy is a procedure that has been used to treat wounds. The objective of this study was to identify scientific evidence in the literature on the use of ozone in the treatment of wounds. The methodology used here was that of integrative review, since it was sought through literature review to answer whether ozone therapy is effective in the treatment of wounds. The literature search started in June 2019 until August 2019, and for this study five primary studies were selected that were part of the inclusion criteria. The databases searched were Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Pubmed Central (PMC), Scopus (Elsevier). As a result, it was possible to understand that systemically administered ozone has antioxidant and bioregulatory action, as it optimizes oxidative metabolism and stimulates the production of growth factors. Therefore, it is very important to use individualization when prescribing oxidative therapy, which will be possible if the initial state of the antioxidant system is known. Thus, it is possible to select exogenous regulators suitable for the optimization of oxygen-dependent processes in the patients' organisms. Currently, there is no conclusive evidence of ozone therapy as a superior treatment for chronic wounds compared to standard treatments. However, the results consistently favor the application of ozone as a treatment for chronic wounds.

Keywords: Ozone therapy. Stomatheria. Wounds. Nursing, Healing.

LISTA DE ABREVIATURAS

ABOZ: Associação Brasileira de Ozonioterapia.

CENTRAL: Central Register of Controlled Trials.

CFM: Conselho Federal de Medicina.

CNS: Conselho Nacional de Saúde.

COFEN: Conselho Federal de Enfermagem.

DECS: Descritores em Ciências da Saúde.

EMT: Transição Epitelial Mesenquimal.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

O3-AHT: Autohemoterapia ozonizada.

PBE: Prática Baseada em Evidências.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -Descrição de artigos segundo autor, ano e título.....	18
Quadro 2 -Descrição dos artigos segundo objetivo, método e resultados.	19

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISAO DE LITERATURA	12
3. OBJETIVO	14
4. METODOLOGIA	15
4.1 Referencial teórico metodológico.....	15
4.2 Método	16
5. RESULTADOS	18
6. DISCUSSÃO	23
6.1 Ação do ozônio no processo de cicatrização	23
6.2 Técnica de administração de ozônio	25
6.3 Ação bactericida	23
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Ferida é uma ruptura na pele, na membrana mucosa ou em qualquer outra estrutura do corpo causada por um agente físico, químico ou biológico. Esse dano tecidual, que rompe a arquitetura dos organismos superiores, possui a capacidade de desencadear um processo de regeneração, por meio de respostas biológicas complexas manifestadas pela proliferação celular que se desenvolve no interior da lesão (CUNHA *et al.*, 2018)

De acordo com o tempo de reparação tecidual, as feridas podem ser classificadas em agudas ou crônicas. As agudas possuem tendência à regressão espontânea e completa em um prazo previsto. Já as crônicas exigem maior tempo para a cura (FITZPATRICK *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que, independentemente da etiologia da ferida, a cicatrização segue um curso previsível e contínuo, sendo dividida em três fases: inflamatória, proliferativa e de maturação. Portanto, a cicatrização é um processo dinâmico e complexo, influenciado por fatores locais e sistêmicos (EBERHARDT *et al.*, 2015).

Terapias inovadoras que possam estimular a cicatrização em um menor tempo têm sido estudadas, dentre elas a ozonioterapia. Gás composto por três átomos de oxigênio, com estrutura cíclica, o ozônio pode ser utilizado em associação com outros tratamentos, sem gerar efeitos colaterais. Pode, ainda, ser aplicado de forma isolada ou complementar aos tratamentos convencionais, em diferentes doenças (FITZPATRICK *et al.*, 2018).

Segundo Liu, (2015), o ozônio é utilizado como terapia de primeira linha em vários países, sendo reconhecido como agente antioxidante, antinfecioso, desintoxicante, oxigenador e imunomodulador.

A versatilidade dessa terapia deve-se à cascata de compostos derivados do ozônio, favorecendo sua aplicação em várias doenças (FITZPATRICK *et al.*, 2018).

Esse gás medicinal pode ser utilizado na forma de óleos e associado à água, por diferentes vias e benefícios clínicos da auto hemoterapia ozonizada têm sido descritos (LIU, *et al.*, 2015). Vale destacar que a farmacodinâmica da terapia de ozonização permite que os efeitos tornem-se duradouros e a toxicidade seja baixa, independentemente da via de acesso (IZAD, *et al.*, 2018).

Atualmente, a técnica de utilização de ozônio no tratamento de feridas é reconhecida pelos sistemas de saúde da Alemanha, da Suíça, da Itália, de Cuba, da Ucrânia, da Rússia, da Espanha, da Grécia, do Egito e da Austrália, além de ser praticada em 15 estados dos Estados Unidos. Dessa forma são realizados, aproximadamente, 10 milhões de tratamentos com ozônio no mundo, todos os anos. Nos países em que o uso medicinal do ozônio é reconhecido, houve redução de 27% no consumo total de antibióticos e de 22% no consumo de analgésicos opioides e não opioides (SAGGAI, 2011).

O ozônio de uso medicinal pode ter diferentes propriedades, que variam de acordo com a concentração da mistura. A substância tem propriedades bactericidas, fungicidas e virustáticas, e a veiculação em soluções aquosas e oleosas tem demonstrado efeitos antimicrobianos e reparativos. Também é eficaz no tratamento de feridas infectadas e em doenças causadas por bactérias, fungos e vírus, como herpes e hepatites crônicas virais (VALACCHI, 2012).

A terapia estimula a circulação e melhora a oxigenação dos tecidos, sendo utilizada no tratamento de problemas circulatórios e na revitalização de funções orgânicas (SAGGAI, 2011).

No Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) ainda não reconhece a ozonioterapia permitindo, apenas, que o gás seja utilizado em investigações científicas, de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos.

Em relação aos profissionais de enfermagem, o uso de ozônio está em fase de normatização: o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), através do Parecer Normativo, nº 001 de 2020, reconheceu a Ozonioterapia como terapia complementar, passível de ser realizada por enfermeiros que sejam capacitados para a prática. A recomendação é de que o profissional realize cursos com carga horária mínima de 120 horas (COFEN, 2020).

Nesse contexto, apesar da ozonioterapia mostrar-se eficaz no tratamento de feridas, seu reconhecimento como procedimento científico ainda é incipiente. Portanto pretende-se, com esse estudo, sistematizar o conhecimento produzido, até o momento, sobre a utilização do ozônio em tratamento de lesões.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O ozônio consiste numa molécula instável composta por três átomos de oxigênio que podem rapidamente se decompor em oxigênio e em um único átomo de oxigênio, atuando como um forte oxidante para eliminar microorganismos (ZENG, 2018)

Essa substância afeta o metabolismo dos tecidos inflamados, ativa a resposta imune do organismo e destrói bactérias, fungos e vírus. As propriedades químicas do ozônio são utilizadas na ozonioterapia para tratar feridas infectadas, lesões de decúbito, queimaduras, ulcerações, inflamação da pele e do tecido ósseo ou alterações relacionadas à radioterapia em pacientes com câncer. A terapia com ozônio também é usada para tratar inflamações e infecções de certos órgãos internos, principalmente quando a antibioticoterapia falha no controle de bactérias multirresistentes (Bialoszewski 2011).

Seu efeito pode ser explicado por reagir imediatamente com várias biomoléculas (antioxidantes e ácidos graxos poliinsaturados) presentes no plasma, desaparecendo em poucos minutos e gerando uma quantidade calculada de peróxido de hidrogênio (ROS), bem como realizando a oxidação lipídica (LOPs) que, por ligação ou difusão nas células sanguíneas, ativam vias bioquímicas bem definidas (BOCCI, 2007).

Ao gerar peróxido de hidrogênio, na fase conhecida como imediata, o ozônio dissolve-se na água e reage com linfócitos e plaquetas, ativando a função imunológica, estimulando a produção de fatores de crescimento e auxiliando na regeneração de tecidos. Na fase tardia (LOPs), reacionada com a parte lipídica, o ozônio é capaz de agir por semanas, liberando óxido nítrico, aprimorando a permeabilidade dos vasos e estimulando o sistema antioxidante (BOCCI, 2005).

Dentre as vias de administração de ozônio, as mais utilizadas são as parenterais, através das técnicas de insuflação retal e a autohemoterapia maior e menor. A insuflação retal é realizada através da insuflação do gás por meio de sonda introduzida na região anal. Já a autohemoterapia maior se dá pela ozonização do sangue, seguida da administração intravenosa, enquanto na menor, cerca de 5 ml de sangue é ozonizado e administrado por via intramuscular (BOCCI, 2007).

Em tratamento de feridas com ozônio são utilizadas, principalmente, vias tópicas como hidroterapia com ozônio (água ozonizada), óleo ozonizado e *bag* de ozônio (bolsa com insuflação do gás) (TRAVAGLI, 2010).

Existem várias declarações para seu efeito antimicrobiano: primeiro, o ozônio interrompe diretamente o ácido nucléico dos microorganismos. Como a membrana é danificada, a permeabilidade cresce e as moléculas de ozônio podem penetrar, facilmente, nas células. Além disso, libera radicais livres de oxigênio e, em seguida, destrói indiretamente o microambiente vivo. A imunorregulação do ozônio no tratamento de doenças é geralmente aceita: por um lado, o ozônio aumenta a quantidade de leucócitos e a capacidade fagocitária dos granulócitos, facilita a formação de monócitos e ativa as células T. Simultaneamente, amplia a liberação de citocinas, como interferon e interleucina, que desencadeiam a citotoxicidade celular. Por outro lado, o ozônio intensifica a produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) derivado de células imunes do corpo para destruir patógenos. O estresse oxidativo grave ativa o fator transcricional nuclear kappa B (NF- κ B), levando a respostas inflamatórias e lesão tecidual pela produção de COX2, PGE2 e citocinas. Por outro lado, o estresse oxidativo moderado ativa o fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2 (Nrf2) e reprime o NF- κ B e as respostas inflamatórias. Além disso, o estresse oxidativo moderado induz a produção do fator indutível por hipóxia -1a (HIF-1a), elucidado em doenças vasculares (BOCCI, 2006).

No processo de cicatrização, além da função antimicrobiana, o ozônio ativa o sistema imunológico. O tecido oxigenado estimula a formação de tecido de granulação e acelera a cicatrização da ferida. No estágio de proliferação em que macrófagos produzem fatores de crescimento, o ozônio aumenta uma expressão de TGF- β e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que desempenham papéis importantes no processo de reparo da ferida. Assim, após 2 a 3 semanas de lesão, o remodelamento da matriz extracelular (ECM) tem início e as fibras de colágeno proliferam e se reorganizam em uma rede mais forte. Nessas situações, o ozônio promove a liberação de óxido nítrico, vasodilatador independente do endotélio, o que aumenta a circulação sanguínea para a remodelação dos tecidos (ZHENG, 2018).

3 OBJETIVO

Identificar, na literatura, evidências científicas sobre a utilização de ozônio no tratamento de feridas.

4 METODOLOGIA

4.1 Referencial teórico-metodológico

O interesse da enfermagem em buscar evidências científicas que possam resolver problemas complexos da prática assistencial faz-se necessário para que tomadas de decisões sejam pautadas em conhecimentos científicos. Dessa forma, o modelo de enfermagem baseado em evidências científicas ganha espaço na área profissional, almejando avaliar a prática e propor intervenções mais seguras na assistência à saúde (SILVA *et al.*, 2014).

A prática baseada em evidências (PBE) requer, do profissional de saúde, habilidades que permitam a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis sobre o tema investigado, destacando-se a revisão sistemática e integrativa. Esse tipo de estudo engloba uma síntese rigorosa de todas as pesquisas relacionadas a uma questão específica, focalizando estudos primários.

Os desenhos de trabalhos mais frequentes são: revisões metanálises, estudos de coorte, caso controle, transversal, série e relato de casos. Outros delineamentos utilizados consistem em estudos de avaliação econômica e estudos qualitativos (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Antes de iniciar uma revisão sistemática, faz-se necessário definir os objetivos da revisão, identificar a literatura e selecionar os possíveis estudos a serem incluídos, adequando os resultados à pergunta norteadora.

A elaboração de um estudo de revisão integrativa deve considerar o estabelecimento de uma hipótese, a seleção da amostra a ser revisada e a categorização e a avaliação dos estudos, além da interpretação dos resultados e da síntese e da apresentação do conhecimento (GALVÃO, PEREIRA, 2014).

Como em todos os trabalhos científicos, a elaboração de revisões sistemáticas prevê os seguintes passos: elaboração da pergunta de pesquisa, investigação na literatura, seleção dos artigos, extração dos dados, avaliação da qualidade metodológica, síntese dos dados (metanálise), avaliação da qualidade das evidências e redação e publicação dos resultados (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

4.2 Método

Trata-se de uma revisão integrativa sobre o estado da arte do ozônio utilizado para tratamento de feridas.

A fim de nortear esse estudo foi escolhida a estratégia PICO, apresentada por Santos *et al.* (2007), em busca de evidências. Essa estratégia requer definição da pergunta de pesquisa e criação de estrutura lógica para a busca bibliográfica de comprovações na literatura.

PICO representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes (desfecho). Considera-se P o paciente com ferida, I o uso de ozônio no tratamento da ferida e O consistindo nos resultados observados na evolução da cicatrização da ferida.¹

Nesse sentido, a pergunta norteadora foi: quais os efeitos do ozônio na cicatrização de feridas?

A pesquisa na literatura foi iniciada em junho de 2019 e se encerrou em agosto de 2019, nas seguintes bases de dados: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) em The Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline - PUBMED) e Scopus (Elsevier).

Os descritores em ciências da saúde (DeCs) utilizados foram Ozônio, Enfermagem, Feridas e Cicatrização. Já os descritores não encontrados foram Ozonioterapia e Estomatologia.

Foram identificados estudos a partir do uso dos conectivos AND/OR AND, ozônio AND feridas AND cicatrização, ozônio AND feridas OR cicatrização e incluídos estudos primários como ensaios clínicos randomizados, coorte, caso controle, transversal e estudos referentes ao tema, ou seja, aqueles relacionados ao uso de ozônio em tratamento de feridas, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Por outro lado, foram excluídos artigos que não estavam de acordo com a temática da pesquisa, artigos de revisão, capítulos de livros, estudos de caso realizados com crianças, artigos que não foram disponibilizados em textos completos gratuitamente e artigos em outros idiomas.

¹ C não foi aplicado pois não se trata um estudo primário não permitindo, portanto, a comparação da evolução das feridas.

Identificação	N. de Relatos identificados no banco de dados: Cochrane: 8 Lilacs:11 Pubmed:355 Scopus (Science): 20
Seleção	N. de relatos rastreados: Cochrane: 2 Lilacs: 02 Pubmed:45 Scopus (Science): 15
Inclusão	N. de artigos excluídos após leitura do título e resumo: Cochrane:02 Lilacs02 Pubmed: 15 Scopus (Science): 14
Seleção	N. de artigos em texto completo avaliados para elegibilidade: Cochrane: 0 Lilacs 0 Pubmed: 05 Scopus (Science): 01
	N. de artigos incluídos para síntese: 06

No intuito de melhor apresentar os resultados, foram elaborados dois quadros. O primeiro incluiu a identificação do estudo, isto é, autores, título, ano de publicação e nível de evidência. No segundo foram apresentados o objetivo, a metodologia e o desfecho dos estudos.

5 RESULTADOS

A amostra dessa revisão integrativa foi composta por 06 estudos primários, sendo 05 no idioma inglês e 01 no idioma português, publicados entre o ano de 2016 e 2019

. A pesquisa foi feita nas bases de dados: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) em The Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Pubmed e Scopus (Elsevier). Todos os estudos tiveram médicos como autores e foram desenvolvidos em diversos países, como Alemanha, Irã, Tailândia, China, Canadá, Estados Unidos, Filipinas, México, Bélgica e Israel.

Quanto ao método adotado nos estudos, quatro consistiram de ensaios clínicos randomizados, dois de estudos experimentais e seis de estudos descritivos.

Ressalta-se que foram excluídos, na fase de leitura das publicações, cinco artigos que não esclareciam o método utilizado, sendo dois em português e três em inglês, apesar de tratarem do assunto abordado.

Para melhor visualização, as características dos estudos foram apresentadas em dois quadros:

QUADRO 1 - Descrição de artigos segundo autor, ano e título.

CÓDIGO	AUTORES	ANO	TÍTULO
E1	MYROSLAV, V. R.; BOHDAN, M. P..	2016	OZONE THERAPY EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH ULCEROUS LESIONS DUE TO DIABETES MELLITUS EFETIVIDADE DA TERAPIA DE OZÔNIO EM PACIENTES COM LESÕES ULCEROSAS DEVIDO DIABETES MELITUS
E2	WEIRONG, X., <i>et al.</i>	2017	OZONE OIL PROMOTES WOUND HEALING BY INCREASING THE MIGRATION OF FIBROBLASTS VIA PI3K/AKT/MTOR SIGNALING PATHWAY ÓLEO DE OZÔNIO PROMOVE A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS ATRAVÉS DO AUMENTO DA MIGRAÇÃO DE FIBROBLASTOS VIA P13K/ AKT SINALIZAÇÃO/MTOR
E3	ANDREW, K.; <i>et al.</i>	2018	TERAPIA DE OZÔNIO EM PACIENTES PORTADORES DE QUEIMADURAS.
E4	SOARES, C. D. <i>et al.</i>	2019	EFFECTS OF SUBCUTANEOUS INJECTION OF OZONE DURING WOUND HEALING IN RATS EFEITOS DA INJEÇÃO SUBCUTANEA DE OZONIO DURANTE A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM RATOS.
E5	TORMIN, S. C.; <i>et al.</i>	2016	ANALYSIS OF BACTERICIDAL EFFECT OF OZONE ON MULTI-RESISTANT BACTÉRIA ANÁLISE DO EFEITO BACTERICIDA DO OZÔNIO SOBRE BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES
E6	MORTEZA, I. <i>et al.</i>	2018	EFFICACY OF COMPREHENSIVE OZONE THERAPY IN DIABETIC FOOT ULCER HEALING EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA NA CICATRIZAÇÃO DE ÚLCERAS DE PÉ DIABÉTICO

Fonte: Dados da pesquisa (2020)-Elaborado pela autora

QUADRO 2 – Descrição dos artigos segundo objetivo, método e resultados

CÓDIGO	OBJETIVOS	MÉTODO	RESULTADOS
E1	Estudar a eficácia do ozônio em terapia para pé diabético	<p>Estudo randomizado, com 47 pessoas com lesões classificadas em estágio I e II de pé diabético, subdivididos em subgrupos.</p> <p>O subgrupo A foi composto por 23 pacientes e recebeu tratamento tradicional e terapia de ozônio via endovenosa e local.</p> <p>O subgrupo B composto por 24 pacientes que receberam terapia tradicional.</p>	<p>Os pacientes que receberam a terapia de ozônio, relataram melhora em sua condição geral, desaparecendo queixas como sede, boca seca e poliúria.</p> <p>Em relação à ferida, os relatos foram de redução na sensação de queimação no pé e melhora da parestesia.</p> <p>A terapia ainda promoveu redução de edema e hiperemia ao redor da lesão. A redução de fibrina ocorreu em uma diferença de quatro dias em relação aos pacientes que não utilizaram ozônio e o tecido de epitelização surgiu em um período de tempo em torno de cinco dias de diferença.</p> <p>Os pacientes que fizeram uso de ozônio diminuíram seu tempo de tratamento em torno de 12-14 dias, se comparado aos pacientes que realizaram tratamento convencional.</p>
CÓDIGO	OBJETIVOS	MÉTODO	RESULTADOS
E2	Analisar se o óleo ozonizado pode promover a cicatrização de feridas através da promoção da migração de fibroblastos via ativação de P13K/Akt/mTOR in vitro e in vivos	<p>Estudo clínico randomizado, utilizando 24 ratos com sete semanas de idade. Foram formados dois subgrupos com 12 ratos em cada.</p> <p>No Grupo Intervenção (GI) foram feitas lesões em tamanhos iguais, de forma estéril e foi realizado tratamento com óleo ozonizado a 99%, por 24 horas.</p> <p>No grupo controle (GC) foi utilizado óleo de camélia.</p> <p>O tamanho da lesão foi avaliado a cada dois dias.</p> <p>Foi realizado isolamento do tecido de granulação e verificada presença de fibroblastos.</p>	<p>O estudo mostrou que no GI, as lesões tratadas com óleo ozonizado diminuíram significativamente de tamanho e cicatrizaram em tempo menor que as lesões no GC.</p> <p>A produção de fibroblastos foi estimulada em feridas tratadas com óleo ozonizado em comparação ao GC.</p>

CÓDIGO	OBJETIVOS	MÉTODO	RESULTADOS
E3	Analisar a eficácia da Terapia de Ozônio em pacientes queimados	<p>Estudo clínico randomizado controlado, realizado com quarenta pessoas que apresentavam queimaduras de 10 a 40% de área corporal, grau II.</p> <p>Os dois grupos receberam tratamentos tradicionais.</p> <p>O Grupo Intervenção (GI) recebeu, adicionalmente, um complexo de desintoxicação composto por antioxidantes com ácido succínico, terapia de ozônio sistêmica intravenosa, com solução ozonizada de cloreto de sódio com uma concentração de ozônio de 120-240 pg/ml, saturando a concentração de ozônio no fluxo de gás -5000g/L e velocidade de aspersão em 21 min/. Foi usada autohemoterapia maior (duas vezes por semana, dose de Ozônio 250-300 ug/ml), monitoramento de limpeza de vísceras, com insuflações de ozônio via retal, (dose de Ozônio 1000 G/ml).</p>	<p>O uso de solução de cloreto de sódio no tratamento da queimadura melhorou a correção de distúrbios metabólicos. Entretanto, sua atividade antioxidante foi maior em pacientes que usaram ozônio associado.</p> <p>Na realização da autohemoterapia maior, foi possível perceber que a atividade da tripsina foi cinco vezes mais elevada, se comparada ao GC que teve alteração de 1,5 vezes.</p> <p>O uso de ozônio por vias parenterais aumentou o débito cardíaco com menor aumento da frequência cardíaca, se comparada aos pacientes do GC.</p> <p>Em relação à microcirculação, foi observada melhora na perfusão de tecidos relacionados com a estimulação da reparação, restauração e epitelização da pele, no GI.</p> <p>Também foi observada ação positiva sobre a homeostase.</p>
	OBJETIVOS	MÉTODO	RESULTADOS
E4	Estabelecer padrões de expressão de FGF2 e diferenciação miofibroblásticas durante a cicatrização de feridas em ratos tratados com injeção subcutânea de ozônio.	<p>O estudo foi realizado, de forma experimental, em um total de 24 ratos. A amostra foi dividida em dois subgrupos, com 12 ratos cada.</p> <p>Foram realizadas feridas cirúrgicas na amostra.</p>	<p>Foi possível perceber a reparação de feridas em um período menor de tempo entre sete e 14 dias com maior expressão de FGF2, maior presença de colágeno, aumento de células miofibroblásticas e aumento da densidade de colágeno.</p>

CÓDIGO	OBJETIVOS	MÉTODO	RESULTADOS
E5	Avaliar a ação bactericida do Ozônio gasoso sobre bactérias multirresistentes, particularmente: Staphylococcus aureus, actnetobacter baumannii, enterococos resistentes a vancomicina e pseudomonas aeruginosa.	Estudo experimental <i>in vitro</i> , com suspensões de Pseudomonas aeruginosas (cepa multirresistentes), Staphylococcus aureus, enterococcus faecalis e acinetobacter baumannii. Essas bactérias foram inoculadas em diferentes frascos, com água estéril bidestilada gelada e, após o preparo, infundido ozônio gasoso em cada recipiente, em três momentos distintos. Os frascos foram incubados por sete dias e foram realizadas leituras de colônias a cada 24 horas, nesse período de incubação.	Após infusão de ozônio gasoso por quatro minutos, em concentração de 10 mg/ml, não houve crescimento bacteriano nas leituras de 48 horas e após sete dias, exceto com a Pseudomonas aeruginosa, que obteve crescimento na concentração de 10 ³ UFC/ml, quando exposta ao ozônio por dois minutos. Quando expostas a concentrações menores de ozônio, houve crescimento em menor quantidade, mostrando ação bactericida parcial.
CÓDIGO	OBJETIVOS	MÉTODO/ NÍVEL DE EVIDENCIA	RESULTADOS
E6	Avaliar os efeitos da Terapia de Ozônio na cicatrização de úlceras em pés de pacientes diabéticos.	Ensaio clínico duplo-cego randomizado com duzentos pacientes diabéticos tipo1 e 2, portadores de úlceras. A amostra foi dividida em dois grupos de 100 pessoas, sendo 50 do sexo feminino e 50 do sexo masculino. Os dois grupos receberam tratamentos de rotina. O Grupo Intervenção (GI) recebeu também o tratamento com ozônio através da aplicação de gás ozonizado em saco especial, por 30 minutos e utilização do óleo ozonizado a cada 12 horas, coberto com gaze estéril. Foi realizada ainda, aplicação de injeção subcutânea de ozônio em oxigênio, em torno da ferida. Em uso sistêmico, os pacientes receberam aplicação via retal ou intravenosa. Além disso, fizeram uso de comprimidos de vitamina C.	Os duzentos pacientes completaram o estudo e não houve diferença na evolução entre homens e mulheres. Foi possível perceber que, em pacientes que utilizaram ozônio, as feridas obtiveram tempo menor para cicatrização se comparadas as do GC. Também foi observado que os pacientes tratados com ozônio tiveram índice menor de amputação. Não foram observados efeitos colaterais durante o tratamento com Ozônio.

Fonte: Dados da pesquisa (2020)-Elaborado pela autora

6 DISCUSSÃO

No intuito de facilitar a apresentação dos dados, foram elaboradas categorias temáticas: ação do ozônio no processo de cicatrização, vias de administração do ozônio e efeito bactericida da ozonioterapia.

6.1 Ação do ozônio no processo de cicatrização

Os estudos apresentados tiveram, como objetivo principal, analisar a ação do ozônio na cicatrização de feridas.

A cicatrização de feridas é composta por diversos processos complexos que incluem resposta à inflamação, formação de novos tecidos e remodelação tecidual. Nas primeiras 48 horas após a lesão diferentes células imunes, como neutrófilos, monócitos e linfócitos, trabalham juntas para impedir o sangramento e remover os tecidos mortos a fim de equilibrar o processo de inflamação e realizar o reparo apropriado da ferida (MORTEZA *et al.*, 2018).

Entre o segundo e o décimo dia, a nova formação de tecido é seguida por proliferação celular e migração de diferentes tipos de células como fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais. Nessa fase, fibroblastos desempenham papéis muito importantes na formação de novos tecidos. Assim, a ferida atrairá uma certa quantidade de fibroblastos nos locais das lesões para facilitar a cicatrização de feridas por diferentes mecanismos (MYROSLAV *et al.*, 2016).

A não cicatrização ou o tempo prolongado desse processo está relacionada a complicações clínicas graves, ou mesmo ao aumento da mortalidade. Weirong *et al.* (2017), Tormin *et al.* (2016), Soares *et al.* (2019), Myroslav *et al.* (2016) e Morteza *et al.* (2018) apontam que a terapia de ozônio estimula a cicatrização, reduzindo o tempo desse processo.

A Terapia de Ozônio, nos estudos de Andrew *et al.* (2018) e Ferreira *et al.* (2015) promoveu efeito anti-inflamatório significativo na ferida. Embora a inflamação seja o processo inicial após a lesão e importante para a evolução da cicatrização, sabe-se que seu controle é fundamental para a cura da ferida. No estudo de Myroslav *et al.* (2016) o óleo ozonizado mostrou-se capaz de controlar a inflamação, através da ativação e da migração de fibroblastos pela via de

sinalização PI3K/AKT/mTOR, acelerando a via de transição epitelial-mesenquimal (EMT).

Embora a terapia com ozônio seja bastante eficaz, não pode inativar bactérias, vírus e fungos *in vivo* porque os patógenos estão protegidos, principalmente no interior das células, pelo poderoso sistema antioxidante. O ozônio atua como um aprimorador do sistema imunológico, ativando neutrófilos e estimulando a síntese de algumas citocinas. O mensageiro crucial é o hidrogênio peróxido que, após penetrar no citoplasma das células mononucleares do sangue (BMC), oxidando as cisteínas selecionadas, ativa uma tirosina quinase que, então, fosforila o fator de transcrição, fator nuclear kB, permitindo a liberação de um heterodímero (p50 + p65) (ANDREW *et al.*, 2018).

Esse complexo dirige-se ao núcleo e aciona algumas centenas de genes responsáveis por causar a síntese de várias proteínas, entre as quais numerosas interleucinas. Tal processo, descrito como a resposta fisiológica às citocinas, faz parte do sistema imunológico inato e auxilia a sobrevivência em um ambiente hostil (MESA, CORDIES, BENÍTEZ, 2015).

Observa-se que, durante a ozonização do sangue, principalmente se for anticoagulado com heparina, ocorre o aumento da ativação plaquetária dependente da dose de ozônio, com consequente liberação de fatores de crescimento típicos, que possivelmente melhorarão a cicatrização de úlceras crônicas em pacientes isquêmicos (SOARES *et al.*, 2015).

A estimulação do sistema nervoso endócrino e central pode ser a explicação para a sensação de euforia e bem-estar que a maioria dos pacientes descreve durante a terapia prolongada com ozônio. Esse efeito se deve, provavelmente, a um melhor metabolismo, bem como a um aprimoramento da liberação hormonal ou de neurotransmissores (TORMIN *et al.*, 2016).

O conceito de que o ozônio induz resposta antioxidante, capaz de reverter um estresse oxidativo crônico no reino animal e vegetal, não é unânime no meio científico. Entretanto, há evidências experimentais de que esse fenômeno está presente em ambos os reinos. Além disso, esse conceito já é sustentado por descobertas sobre um aumento do nível de enzimas antioxidantes durante a ozonioterapia.

Vale ressaltar que o ozônio, apesar de atuar como oxidante, aumenta a capacidade antioxidante, que representa o fator crítico para a superação de infecções virais crônicas, isquemia e degeneração celular (WEIRONG *et al.*, 2017).

Observou-se, nos materiais utilizados para a elaboração desse estudo, que a ozonioterapia reduziu o tempo para cicatrização em comparação com a terapia convencional utilizada no grupo controle.

6.2 Técnica de administração de ozônio

Os métodos utilizados nos estudos aqui avaliados foram bastante distintos. Em E1 foi aplicada bolsa com ventilação de ozônio e o óleo ozonizado. Em E6 foi aplicado ozônio em saco especial, óleo ozonizado no subcutâneo em torno da ferida e por via retal ou intravenosa. Além disso, foi utilizada suplementação de vitamina C. Em E3, o ozônio foi aplicado em bolsa de gás para ventilação, por via retal e pela técnica de autohemoterapia. Nesses estudos não foram avaliados os processos ativados para a cicatrização, como em E2.

O ozônio, administrado por vias sistêmicas, possui ação antioxidante e biorreguladora, pois otimiza o metabolismo oxidativo e estimula a produção de fatores de crescimento, como demonstrado em E3.

A solução de cloreto de sódio utilizada no tratamento da queimadura melhorou a correção de distúrbios metabólicos, como mostrado em E1. A atividade antioxidante do cloreto de sódio foi maior em pacientes que fizeram uso de ozônio.

Na realização da autohemoterapia maior foi possível perceber que a atividade da tripsina mostrou-se cinco vezes elevada, se comparada ao grupo controle, com alteração de 1,5 vezes.

O uso de ozônio por vias parenterais aumenta o débito cardíaco, com menor aumento da frequência cardíaca, se comparada aos pacientes do grupo controle. Houve diferença na perfusão de tecidos, com a estimulação da reparação, restauração e epitelização da pele, bem como a ação positiva sobre a homeostase no grupo que recebeu injeções parenterais de soluções de cloreto de sódio ozonizado.

6.3 Ação bactericida

No E5, a infusão de ozônio gasoso por quatro minutos, em concentração de 10 mg/ml, impediu o crescimento bacteriano. Apenas *pseudomonas aeruginosas* tiveram crescimento reduzido quando expostas à concentração de 10^3 UFC/ml de ozônio, durante dois minutos. Quando expostas a concentrações menores, houve crescimento em menor quantidade, mostrando ação bactericida parcial.

Em todos os estudos foi constatado o efeito bactericida do ozônio, que se dá pela sua ação desinfetante e antisséptica e, especialmente, nos estudos E1, E5, E4, *in vitro* e *in vivo*, foi possível verificar, o potencial antimicótico do gás, mesmo não sendo objetivo dos estudos.

As limitações desse estudo consistiram na amostra reduzida, apresentando métodos e desfechos diferentes. Não houve consenso, nos estudos da amostra, em relação às formas de aplicação e à concentração do ozônio.

Os avanços desses estudos indicam o ozônio como potencial estratégia para promover ação bactericida e estimular a cicatrização em um período curto de tempo.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo geral desse estudo consistiu identificar evidências científicas sobre a utilização de ozônio no tratamento de feridas.

Os resultados mostram que a ozonioterapia compreende um complexo método no tratamento de feridas, uma vez que não há consenso em relação às vias de aplicação desse gás, sua concentração e o período de utilização para determinado tipo de lesão.

Os estudos possuem desenhos metodológicos diferentes, o que dificultou a análise dos mesmos. Porém, há evidências científicas em relação à eficácia da ozonioterapia no tratamento de feridas.

Apesar das dificuldades apresentadas, em todos os estudos encontrados os autores recomendam a utilização da ozonioterapia no tratamento de feridas.

Atualmente, não há evidências conclusivas da terapia com ozônio como um tratamento superior para feridas crônicas em comparação com tratamentos padrão. No entanto, os resultados favorecem a aplicação do ozônio como tratamento para feridas crônicas, sugerindo potencial para a prática clínica convencional.

É notória a necessidade de maior investimento em investigações a respeito da ozonioterapia, a fim de tornar essa potencial terapia mais conhecida e elucidar a ação do ozônio no tratamento de feridas, desenvolvendo estudos que permitam avaliar os efeitos positivos e eventuais efeitos tóxicos.

Outras pesquisas devem se concentrar sobre a dosagem precisa no momento da aplicação e o procedimento específico de aplicação, devendo explorar, também, abordagens inovadoras para aplicação do ozônio.

8 REFERÊNCIAS

- ANDREW, K.; MARTUSEVICH, S. P.; PERETYAGIN, M. V.; ANDREW, A. S.. Ozone Therapy in Patients with Burn Disease. **J. Biomedical Science and Engineering**. v. 11, (n. 2), p. 27-35. 2018. https://www.scirp.org/html/1-9102470_82725.htm. Acesso em: 22/07/2019
- BIALOSZEWSKI D. *et al.* Atividade da água e ozônio ozonizados contra biofilmes de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. **Monitor de ciências médicas**: revista médica internacional de pesquisas experimentais e clínicas, 17 : Br339-44, 2011. Acesso em: 22/07/2019
- BOCCI, V. **Toxicidade troposférica do ozônio vs. Utilidade da terapia com ozônio**. **Arco. Med. Res.**, 38 (2) ,p. 265 - 267,2007. Disponível em: <https://doi-org.ez27.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.arcmed.2006.09.011> Acesso em: 24/07/2019
- CUNHA, J.B.; DUTRA, R.A.A.; SALOMÉ, G.M.. Elaboração de algoritmo para avaliação e tratamento de ferida. ESTIMA Revista, **Braz. J. Enterostomal Ther.**, 16:e2018. doi: 10.30886/estima.v16524_ Acesso em: 24/04/2020
- EBERHARDT, T. D. *et al.* **Mensuração de feridas**: revisão da literatura. ISSN: 1983-652X maio-ago. 2015;8(2):79-84. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/about/> : <http://dx.doi.org/10.15448/1983-652X.2015.2.19947>. Acesso em: 05.5.2020.
- FITZPATRICK, E.; HOLLAND, O.J.; VANDERLELIE, J.J. **Ozone therapy for the treatment of chronic wounds**: A systematic review. 2018 Aug; 15(4):633-644. doi: 10.1111/iwj.12907. Epub 2018 Mar 13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29536625>. Acesso em: 10.5.2020.
- GALVAO, T. F.; PEREIRA, M. G.. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília , v. 23, n. 1, p. 183-184, mar. 2014. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=708043&indexSearch=ID> Acesso em: 19/06/2019
- LIU, J. *et al.* **Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes**. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2015, Issue 10. Art. n. CD008474. DOI: 10.1002/14651858.CD008474.pub2 Acesso em: 09/07/2019
- IZAD, M. *et al.* Eficácia da terapia global de ozônio na cicatrização da úlcera do pé diabético. **Revista Indexado Science Direct**. Diabetes e Síndrome Metabólica: Pesquisa Clínica e Comentários, v.. 13, ed. 1, pág. 822-825, Jan./Fev. 2019. Acesso em: 09/07/2019
- MORTEZA, I.; RAMIN, K. *et al.* **Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing**. 2018. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641815/#:~:text=Conclusion%3A%20Our%20study%20results%20support,chances%20of%20infection%20and%20amputation.>
Acesso em: 03/07/2019

MYROSLAV, V. R.; BOHDAN, M. P.. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. **Wiadomości Lekarskie**, tomo LXIX, n. 1. 2016.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27162287/#:~:text=Results%3A%20Ozone%20use%20has%20more,of%20patients%20with%20diabetic%20foot.> Acesso em: 03/07/2019

SAGAI, M.; BOCCI, V.. Mecanismos de ação envolvidos na terapia com ozônio: a cura é induzida por um estresse oxidativo leve? **Med Gas Res.** 1 : 29 2011.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22185664>. Acesso em: 19/06/ 2019

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C.. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto , v. 15, n. 3, p. 508-511, jun. 2007 .

Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 19.out.2019.

<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.

SILVA, M.R.; FIGUEIREDO, M.L.F.; MENDES, W.C.. Revisão sistemática: um caminho para evidências na produção científica de enfermagem. **Rev. Saúde em Foco**, Teresina, v. 1, n. 1, jan./jun. 2014.

<http://www4.fsnet.com.br/revista/index.php/saudeemfoco/article/view/333>

Acesso em: 19/06/2019

SOARES, C. D. *et al.* **Effects of subcutaneous injection of ozone during wound healing in rats.** 2019. Disponível em:

<https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1643339>. Acesso em: 08/08/2019.

STETLER, C. B. *et al.* Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. **Applied Nursing Research**, v. 11, n. 4, p. 195-206, 1998

[https://doi.org/10.1016/S0897-1897\(98\)80329-7](https://doi.org/10.1016/S0897-1897(98)80329-7) Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0897189798803297?via%3Dihub>. Acesso em: 09/06/. 2019

TORMIN, S. C *et al.* **Analysis of bactericidal effect of ozone on multi-resistant bacteria.** 2016. Disponível em

<http://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/107>. Acesso em: 19/07/2019

TRAVAGLI V; ZANARDI I; VALACCHI G, BOCCI V. **Ozônio e óleos ozonizados em doenças de pele:** uma revisão . 2010 : 610418 Disponível em:[https://www-ncbi-nlm-nih.ez27.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC2910505/](https://www.ncbi.nlm.nih.ez27.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC2910505/)

Acesso em: 14/03/2019

VALACCHI G. *et al.* Tópicos emergentes no reparo de feridas cutâneas. **Ann NY Acad Sci.** 1259: 136-144, 2012. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22758645>. Acesso em: 14/03/2019

WEIRONG, X. *et al.* Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Bioscience Reports**, v. 37, 2017. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5678031/#:~:text=Wound%20healing%20assay%20demonstrated%20that,increase%20the%20migration%20of%20fibroblasts.&text=Our%20results%20demonstrated%20that%20ozone,in%20vivo%20and%20in%20vitro.>
Acesso em: 16/06/2019

ZHANG, J. *et al.* Fatores de crescimento aumentados desempenham um papel na cicatrização de feridas promovida pela terapia não invasiva de oxigênio e ozônio em pacientes diabéticos com úlceras nos pés . **Oxid Med Cell Longev** . doi: 10.1155 / 2014/273475, 2014. Acesso em: 16/06/2019

