





Danielly Fernanda Ribeiro FRANCO*
 <https://orcid.org/0000-0002-4331-9789>

Simone Andressa R. BEZERRA**
 <https://orcid.org/0000-0002-9650-2595>

Tayanne Garcia Maciel da SILVA***
 <https://orcid.org/0000-0001-8538-6595>

Carmem Costa MARTINS****
 <https://orcid.org/0000-0001-8820-5374>

Recebido em: 08 de Dezembro de 2016

Aprovado em: 09 de Março de 2017

USO TERAPÊUTICO DO OZÔNIO NO TRATAMENTO DE LESÕES CUTÂNEAS

OZONE THERAPEUTIC USE FOR TREATING SKIN LESIONS

RESUMO

Uma das alternativas para o tratamento coadjuvante das lesões cutâneas utilizadas nas últimas décadas é a ozonioterapia. O ozônio é utilizado em vários segmentos, inclusive no tratamento terapêutico de vários tipos de doenças em humanos e animais. O presente estudo teve como objetivo identificar as evidências para indicação do ozônio no tratamento de lesão cutânea. Trata-se de uma pesquisa de revisão sistemática de literatura. A busca de referencial foi realizada em bases de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde como Medline, Lilacs, entre os anos de 2005 a 2015. Na base de dados Medline, foram identificados 90 artigos, dos quais foram selecionados 14, somente 03 foram utilizados na amostra. Na base Lilacs, foram identificados 38 artigos, selecionado 02 e apenas 01 está na amostra. O período de publicação dos artigos variou de 2010 a 2014. A maioria dos artigos analisados referiu sobre aplicação do ozônio em feridas de pé diabético, com redução da ferida e cicatrização. A análise dos resultados desse estudo permitiu estabelecer recomendações sobre o uso de ozônio somente em lesões cutâneas referentes a úlceras de pés diabéticos.

Descritores: Cicatrização. Ferimentos. Lesões. Ozônio.

ABSTRACT

One of the alternatives for the adjuvant treatment of skin lesions used in recent decades is the ozone therapy. Ozone is used in various sectors, including for therapeutic treatment of various diseases in humans and animals. This study aimed to identify the evidence for ozone indication in the treatment of skin lesions. This is an integrative review of research literature. The reference search was conducted in the databases available on the Virtual Health Library as Medline, Lilacs between the years 2005 to 2015. MEDLINE database were identified 90 articles, of which 14 were selected only 04 were used in the sample. In LILACS database were identified 38 articles, 02 selected and only 01 is in the sample. The period of publication of articles ranging from 2010 to 2014. Most of the articles analyzed concerns about the application of ozone in diabetic foot wounds, reducing the wound and healing. The results of this study allowed us to establish recommendations on the use of ozone only in skin lesions related to diabetic foot ulcers.

Descriptors: Cicatrization. Wounds and Injuries. Ozone. Ulcers.

*Graduanda em Enfermagem, Centro Universitário de Santa Fé do Sul, SP – Unifunec. dany.franco25.df@gmail.com

**Graduanda em Enfermagem, Centro Universitário de Santa Fé do Sul, SP – Unifunec. simonedepaulapba@hotmail.com

***Graduanda em Enfermagem, Centro Universitário de Santa Fé do Sul, SP – Unifunec. tayannegarcia_@hotmail.com

****Graduanda em Enfermagem, Centro Universitário de Santa Fé do Sul, SP – Unifunec. carmemcardio@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

Ferida é uma lesão aos tecidos orgânicos e ao comprometimento da integridade da pele. A pele, assim como qualquer outro órgão, é possível de ser atingida e, dessa forma, poderá perder sua integridade e suas funções básicas. O processo de cicatrização da ferida consiste em uma série de etapas altamente complexas, interdependentes e sobrepostas¹. Tais etapas receberam vários nomes, como: inflamação, reconstrução, epitelização e maturação.

As feridas crônicas tendem a cicatrizar-se lentamente e apresentam-se, frequentemente, associadas à infecção de difícil resolução. Uma das alternativas para o tratamento coadjuvante das lesões cutâneas utilizadas nas últimas décadas é a ozonioterapia.

O ozônio é utilizado em vários segmentos como na indústria dos alimentos, no tratamento de água e esgoto, na esterilização de recipientes para engarrafar água, na descontaminação de ambientes e no tratamento terapêutico de vários tipos de doenças em humanos e animais².

O ozônio é a forma triatômica do oxigênio, que se forma na atmosfera por reações fotoquímicas. É uma molécula altamente reativa, porém instável e pode ser produzida artificialmente por geradores medicinais ou industriais³.

Estudos indicam que o ozônio pode ser utilizado como antimicrobiano seguro. As baixas concentrações e tempo reduzido de contato são eficientes no controle ou redução da carga microbiana. O ozônio possui um alto poder de oxidação, ele degrada primariamente a estrutura da membrana, inativando o micro-organismo em menor tempo de contato e inviabilizando sua recuperação^{4,5}. Uma das características do ozônio é a sua rápida decomposição em oxigênio molecular e água, não gerando resíduos tóxicos prejudiciais ao meio ambiente e à saúde humana, o que o torna um agente esterilizante seguro. Recentes avanços nas áreas de bioquímica, imunologia e microbiologia proporcionam uma vasta aplicação do ozônio aos sistemas biológicos e tratamentos clínicos^{6,3}.

A ozonioterapia apresenta-se como alternativa coadjuvante no tratamento de lesões, pois é biooxidativa com efeitos antimicrobianos e é promotora de neoangiogênese⁶.

A identificação de evidências para a indicação do ozônio se justifica, pois esse conhecimento irá amparar os profissionais na escolha e identificação correta desse produto. Esperar-se também contribuir com os serviços de saúde na elaboração de protocolos de atendimento a pacientes com lesões, subsidiados por evidências científicas. O objetivo do

presente estudo foi identificar as evidências científicas para indicação do ozônio no tratamento de lesão cutânea.

2 METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do estudo, utilizou-se a revisão sistemática de literatura. O método de revisão sistemática é uma abordagem que permite a inclusão de metodologias diversificadas (investigação experimental e não experimental) e tem o potencial de desempenhar um papel maior na prática baseada em evidências, pois permite a compreensão do fenômeno analisado⁷.

Para essa revisão, foram percorridas quatro etapas: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados e análise crítica dos estudos incluídos, que devem conter informações pertinentes e detalhadas com base em metodologias contextualizadas, sem omissão de qualquer evidência relacionada⁷.

Inicialmente, formulou-se a seguinte questão: quais são as ações da ozonioterapia nas lesões cutâneas?

A coleta de dados ocorreu no período de fevereiro a junho de 2016 e nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Para a identificação dos artigos nas bases de dados, foram utilizados os seguintes descritores: Cicatrização, Ferimentos e Lesões, Ozônio, Queimaduras, Úlcera.

A composição da amostra respeitou os critérios de inclusão: artigos publicados em português, inglês e espanhol no período de 2005 a 2015, de estudos de metanálise ou estudos clínicos não randomizados controlados ou estudos descritivos, classificados em nível de evidência I, II, III e IV, respectivamente⁸.

Para que fossem selecionados, os artigos deveriam ter por amostra pacientes com lesão cutânea aguda ou crônica, independentemente da etiologia, submetida a tratamento com ozônio durante qualquer período de tempo e o resultado avaliado (desfecho) referir-se a redução da área lesada ou cicatrização da lesão ou taxa de cicatrização ou infecção.

Para coleta de dados, foi elaborado um instrumento composto por dados referentes ao periódico (nome, ano, volume, número, idioma), à autoria (número de autores, nome do autor principal) e ao estudo (local da pesquisa, identificação da amostra, desenho, tipo de

participantes, etiologia da lesão, tipo de intervenções, resultados, conclusão e nível de evidência do estudo).

A estratégia de busca nas bases de dados, número de estudos identificados, selecionados e os que compuseram a amostra estão descrito no Quadro 1.

Quadro 1- Estratégia de busca, estudos identificados e selecionados.

Base de Dados	Estratégia de Busca	Estudos		
		Identificados	Selecionados	Da amostra
MEDLINE	tw: (queimadura AND ozônio) AND (instance:"regional"); tw:(ferimentos AND ozônio) AND (instance:"regional") AND (instance:"regional"); tw: (ozônio AND cicatrização) AND (instance:"regional")	90	14	03
LILACS	tw:(ozônio AND úlcera varicosa) AND (instance:"regional"); tw:(ozônio AND cicatrização) AND (instance:"regional")	38	02	01
TOTAL		128	16	04

Fonte: Dos próprios autores.

Na base de dados MEDLINE, foram identificados 90 artigos, dos quais foram selecionados 14 e somente 3 foram utilizados na amostra. Na base LILACS, foram identificados 38 artigos, selecionados 2 e apenas 1 está na amostra.

Os 128 artigos identificados foram submetidos à leitura do título e resumo, sendo que, ao final dessa etapa, foram selecionados 16. Desses, 4 atendiam aos critérios de inclusão e compuseram a amostra.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para fins didáticos, os artigos foram codificados de A a D. Os dados referentes ao periódico e autoria estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2-Apresentação dos dados referentes ao periódico e autoria dos estudos da amostra.

Codificação	Periódico	Data de publicação	Título do artigo	Nome dos autores
Estudo A	Mediators of Inflammation	2010	Ozone and ozonated oils in skin diseases: A review.	Travagli, V.; Zanardi, I.; Valacchi, G.; Bocci V.
Estudo B	Rev Méd Minas Gerais	2010	Ozonoterapia como tratamento adjuvante na ferida de pé diabético.	Cardoso, C.C.; Dias-Filho, E.; Pichara, N.L.; Campos, E. G. C.; Pereira, M. A.; Fiorini, J. E.
Estudo C	Oxidative Medicine and Cellular Longevity	2014	Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers.	Zhang, J.; Guan, M.; Xie, C.; Luo, X.; Zhang, Q.; Xue, Y.
Estudo D	Diabetes Technology & Therapeutics	2011	Efficacy of Ozone–Oxygen Therapy for the Treatment Of Diabetic Foot Ulcers.	Wainstein, J.; Feldbrin, Z.; Boaz, M.; Harman-Boehm, I.

Fonte: Dos próprios autores.

O período de publicação dos artigos variou de 2010 a 2014. No ano de 2010, foram publicados dois estudos, em 2011 um estudo e, outro em 2014. O idioma inglês foi utilizado em 3 artigos e o português em um. Todos os estudos foram realizados por mais de três autores, sendo os países Itália, Brasil, China e Israel.

No Quadro 3, encontram-se a síntese do objetivo, método e resultados dos estudos da amostra.

Quadro 3 - Síntese das variáveis dos estudos da amostra.

Codificação	País da pesquisa	Objetivo	Amostra	Desenho/ Nível de evidência	Desfecho analisado	Resultado
Estudo A	Itália	Analisar os derivados do ozônio, sugerindo uma estratégia para obter produtos com as melhores características.	Estudo de revisão	Descritivo Nível V		A preparação de ozônio deve ser utilizada durante as fases inflamatórias, regeneração e remodelação, respectivamente. Estas fases estão relacionadas aos tipos de células que liberam citocinas e fatores de crescimento que modulam o processo de cicatrização complexa.
Estudo B	Brasil	Não descrito	01 paciente adulto com lesão no terceiro pododáctilo direito.	Descritivo Nível V	Cicatrização	A ozônio terapia associada à terapia convencional favoreceu a cicatrização da úlcera em pé diabético.
Estudo C	China	Comparar o desempenho de dois curativos de forma prospecta para determinar seu impacto na cicatrização de feridas.	50 pacientes diabéticos tipo 2. Grupo de terapia com ozônio: 25 Grupo de terapia padrão: 25	Clínico randomizado controlado Nível II	Redução da área lesada	No início do estudo, não houve diferença significativa no tamanho da ferida entre os dois grupos. Em 20 dias após o tratamento, o grupo com ozônio obteve redução significativa $p < 0,001$. O ozônio aumentou o teor de colágeno e mais fibras de colágeno nas feridas $p < 0,001$.
Estudo D	Israel	O objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia da terapia não invasiva de ozônio no tratamento de feridas de pé diabético.	61 pacientes com diabetes, úlcera em estágio 2, 3 e estágio 4 úlcera após o desbridamento de pelo menos 8 semanas de duração. Grupo de terapia com ozônio: 32 Grupo de controle: 29	Clínico randomizado controlado Nível II	Cicatrização	A proporção de indivíduos com o fechamento total da ferida não diferiram significativamente por atribuição de tratamento (41% versus 33%). Entre os 34 indivíduos que completaram o estudo (16 no grupo de ozônio, 18 no grupo de placebo), a taxa de encerramento completo de ferida foi observada no grupo de ozônio (81% versus 44%). Entre os pacientes com ferida < 5 cm ² , a taxa de fechamento total da ferida foi de 100% contra 50% no grupo de tratamento placebo.

Fonte: Do próprio autor

Três estudos foram com pacientes com úlceras de pés diabéticos, sendo um estudo de caso e dois estudos randomizados controlados.

Os artigos de Travagli; Zanardi; Valacchi; Bocci⁹ apresentam uma breve análise dos aspectos físico-químico da ozonização de óleo para demonstrar a qualidade dos produtos obtidos e informar que a exposição do ozônio está associada com a ativação da transcrição NFκB e o aumento do fator de crescimento transformante (TGF-β) que atuam como fator importante na regulação da resposta inflamatória, na remodelação do tecido e, eventualmente, na cura da ferida. Dependendo de sua concentração, o ozônio pode ser prejudicial devido ao aumento do stress oxidativo (Estudo A).

Estudos com aplicação de ozônio em mulheres com *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamidia trachomatis*, Herpes tipo II e vírus do papiloma humano (HPV). Como tratamentos coadjuvantes para esses microrganismos, podem ser utilizadas irrigação de água ozonizada e aplicação de óleos e creme ozonizados durante a noite na vagina (Estudo A)⁹.

Um estudo de caso³ foi realizado com uma paciente do sexo feminino de 78 anos, portadora de hipertensão arterial sistêmica de longa data, arritmia cardíaca, diabetes *mellitus* não insulino dependente e com leucoderma, apresentando como principal queixa uma ferida no terceiro pododáctilo direito, com surgimento súbito, sendo precipitada por pequeno trauma direto, a lesão apresentava-se hiperêmica e com edema e tecido necrótico no terceiro pododáctilo direito, sugerindo osteomielite. Foram realizados debridamentos em função de infecções sucessivas com amputação do terceiro, quarto e quinto pododáctilos direito.

Iniciou-se então a ozonoterapia tópica, que consistiu de banhos (hidro-ozonoterapia-Ozomatic[®]) seguidos de curativos com óleo ozonizado. Foi realizado o total de 26 sessões de ozônio terapia tópica. Nas primeiras 5 sessões, foi aplicado o óleo ozonizado puro e, a partir da 6^o sessão, creme ozonizado a 30%. Em domicílio, a paciente foi instruída a aplicar óleo ozonizado a 50%, uma vez por dia, por 15 dias e, posteriormente, na concentração de 10% até o final do tratamento. Na fase intermediária do tratamento, havia grande área de granulação. Houve a necessidade de outra intervenção cirúrgica para a remoção do segundo pododáctilo direito por constatarem-se sinais de osteomielite. Após a 14^o semana do início do tratamento, a ferida estava completamente cicatrizada³ (Estudo B).

Um estudo¹⁰ que envolveu 50 pacientes hospitalizados com úlceras de pé diabético em estágios 2, 3 ou 4 e foram randomizados em dois grupos, após o debridamento, o grupo de ozônio recebeu tratamentos num saco plástico especial durante 30 minutos por dia durante 20 dias, utilizando o dispositivo gerador de ozônio em adição ao tratamento padrão. O grupo

controle recebeu exclusivamente o tratamento padrão que incluiu uma sessão de debridamento de dois em dois dias e curativos adequados para diminuição do exsudato e controle da umidade. Na fase inicial do tratamento (incluindo o debridamento), a cicatrização das feridas foram controladas pelas expressões dos fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformante- β (TGF- β) e proteínas de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).

No início do estudo, não houve diferença significativa no tamanho da ferida e no teor de colágeno entre os dois grupos, mas, após 20 dias de tratamento, o tamanho da ferida em ambos os grupos foi significativamente menor, porém no grupo do ozônio a redução foi maior do que no grupo de controle. No início, não houve diferenças significativas nos teores de VEGF, TGF- β e PDGF em ambos os grupos. Mas, após a terapêutica, eles eram consideravelmente maiores no grupo de ozônio¹⁰, (Estudo C).

O estudo realizado a partir de 61 pacientes dividido em dois grupos randomizados controlados: o grupo do ozônio com 32 pessoas e o grupo de controle com 29 pessoas. Os pacientes receberam terapia convencional em combinação com tratamento com ozônio (Ozoter 101[®]) ou tratamento placebo durante 12 semanas. O tratamento com ozônio ativo foi dividido em duas fases: na primeira, os pacientes receberam 4 sessões por semana durante o período máximo de 4 semanas, ou até que a granulação atingisse 50% da área da ferida, as concentrações de gases foram de 96% de oxigênio e 4% de ozônio. Durante o segundo período de tratamento, a frequência das sessões foi reduzida para 2 vezes por semana até completar as 12 semanas, e a concentração de gás foi alterado para 98% de oxigênio e 2% ozônio, já os pacientes do grupo de controle obtiveram tratamentos simulados, porém o dispositivo de ozônio circulou apenas com ar ambiente e cada sessão durou 26 minutos.

Ao término do tratamento, o estudo possuía 16 pacientes no grupo do ozônio e 18 pacientes no grupo de controle, após a avaliação, não foi detectada uma significativa diferença entre os grupos em relação ao fechamento completo da ferida (41% x 33%) e o grupo do ozônio continha maior proporção de fechamento completo da ferida do que os do controle (81% x 44%). Quando comparado ao tamanho da lesão, dos pacientes com feridas <5cm, 100% dos pacientes tratados com ozônio contra 50% dos pacientes do grupo controle exibiu cicatrização completa da ferida. Nenhum dos ferimentos maiores que 5cm no início do estudo tinham fechado até o final, então 12 semanas de tratamento não é suficiente para fechar feridas maiores¹¹ (Estudo D). Nos últimos 30 anos, os profissionais que cuidam de pessoas com lesão cutânea tiveram acesso a um arsenal de tecnologias avançadas no tratamento de feridas¹². O conhecimento sobre a cicatrização de lesão progrediu significativamente durante as últimas

décadas. Esse fato foi confirmado nessa revisão, pois os artigos selecionados são dos últimos seis anos.

Respondendo a questão norteadora do presente estudo, que refere as ações da ozonioterapia nas lesões cutâneas, após a análise dos artigos da amostra, permitiu-se estabelecer recomendações do uso de ozônio somente para úlceras de pés diabéticos, sendo necessária realização de novos estudos para esta lesão, pois os estudos selecionados 50% (2) possuem nível de evidência II e 50% (2) possuem nível de evidência V. A recomendação da aplicação do ozônio deverá ser feita com óleo ou pomadas ozonizadas em diferentes concentrações.

4 CONCLUSÃO

A análise dos resultados desse estudo permitiu estabelecer recomendações sobre o uso de ozônio somente em lesões cutâneas referentes a úlceras de pés diabéticos. Esses dados irão subsidiar a prática clínica dos profissionais de saúde na indicação do ozônio. A recomendação da aplicação do ozônio deverá ser feita com óleo ou pomadas ozonizadas em diferentes concentrações.

Recomenda-se que sejam realizados outros estudos clínicos randomizados controlados e com análise de desfecho único, relatando a cura completa da lesão, que é mais importante do ponto de vista do paciente.

REFERÊNCIAS

- 1 Dealey C. Cuidando de feridas: um guia para as enfermeiras. 3^a ed. São Paulo, SP: Atheneu; 2008. 240 p.
- 2 Murphy L. Ozone-the latest advance in sterilization of medical devices. *Can Oper Room Nurs J*. [Internet], jun 2006 [acesso 16 de jul 2015]; 24(2):28,30-2,37-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16869464>
- 3 Cardoso CC, Dias-Filho E, Pichara NL, Campos EGC, Pereira MA, Fiorini JE. Ozonoterapia como tratamento adjuvante na ferida de pé diabético. *Rev Méd Minas Gerais* [Internet], 2010 [acesso em 05 mar 2016]; 20 (n.esp.):442-5. Disponível em: <http://www.rmmg.org/exportar-pdf/1184/v20nesp14.pdf>
- 4 Kin JG, Yosef AE, Dave S. Application of ozone for enhancing the microbiological safety and quality of foods: a review. *J Food Prot*. [Internet] set 1999 [acesso em 15 set 2014]; 62(9):1071-87. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492485>
- 5 Graham DM. Use of ozone for food processing. *Food Technol*. [Internet] jun 1997 [acesso em 15 set 2014]; 51(6):72-75. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/279890976_Use_of_ozone_for_food_processing

- 6 Ferreira R, Sant'ana ACP, Rezende MLR, Gregghi SLA, Zangrando MSR, Damante CA. Ozonioterapia: uma visão crítica e atual sobre sua utilização em periodontia e implantodontia - revisão de literatura. *Innov Implant J, Biomater Esthet.* [Internet] 2014 [acesso em 15 set 2014]; 9(2/3):35-39. Disponível em: <http://www.ijj.com.br/pdf/article/259.pdf>
- 7 Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs.* [Internet] dec. 2005 [acesso em 05 set 2015]; 52(5):546-53. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16268861>
- 8 Knobel E. *Conduas no paciente grave.* São Paulo: Atheneu;1998. Capítulo: Azevum A, Akamine N, Wey SB, Knobel E. *Medicina intensiva baseada em evidências.* p.1671-82.
- 9 Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and Ozonated Oils in Skin Diseases: A Review. *Mediat Inflamm.* [Internet] 2010 [acesso em 05 mar. 2016]; Article ID 610418, 9 pages. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2010/610418/>
- 10 Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers. *Oxid Med Cell Longev.* [Internet] 2014 [acesso em 05 mar 2016]; Article ID 273475, 8 pages. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/273475>
- 11 Wainstein J, Feldbrin Z, Boaz M, Harman-Boehm I. Efficacy of ozone–oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Technol Ther.* [Internet] nov. 2011 [acesso em 05 mar 2016]; 13(12):1255-60. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2011.0018>
- 12 Pinheiro LS, Borges EL, Danoso MTV. Uso de hidrocolóide e alginato de cálcio no tratamento de lesões cutâneas. *Rev Bras Enferm.* [Internet] set-out. 2013 [acesso em 16 set 2016]; 66(5):760-70. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v66n5/18.pdf>