



Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Curso de graduação de medicina

MARIANA SOUSA DE PINA SILVA

**A EFICÁCIA DA TERAPIA DE OZÔNIO PARA O TRATAMENTO DO PÉ
DIABÉTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR, BA

2022

MARIANA SOUSA DE PINA SILVA

**A EFICÁCIA DA TERAPIA DE OZÔNIO PARA O TRATAMENTO DO PÉ
DIABÉTICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Medicina da Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública como requisito parcial para
aprovação no 4^o ano de Medicina

Orientadora: Prof. Me. Cristina Aires Brasil

Coorientadora: Prof. Me. Amanda Queiroz
Lemos

SALVADOR, BA

2022

Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso aos meus pais, Mário e Daiane, ambos professores, que não mensuram esforços para que eu possa viver, todos os dias, o meu sonho de cursar medicina.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Cristina Aires Brasil e Amanda Queiroz Lemos, minhas orientadoras, por todo o apoio. Cristina, mais carinhosamente chamada de Tina, é um exemplo de professora, de pessoa e de amiga desde 2017. Por meio dela conheci Amandinha, que também se tornou uma inspiração, principalmente na área da pesquisa. Obrigada por toda confiança depositada em mim, por me ajudarem e me guiarem nesse caminho da ciência.

Agradeço a Ney Boa Sorte, meu professor de Metodologia da Pesquisa que exerceu além do papel de professor, me ajudando como um orientador durante esse um ano e meio que cursei o componente de metodologia. Meus sinceros agradecimentos.

Agradeço a Felipe Nunes por toda a caminhada durante esses quatro anos e por ter vivido essa jornada junto comigo. Com você todos os meus sonhos são mais possíveis.

Agradeço a Ana Virgínia, minha irmã que sempre esteve comigo a vida toda e me apoiou em todos os momentos. Você é a irmã que o universo arquitetou para mim.

Agradeço aos meus amigos de curso. Sem vocês a medicina não seria tão cheia de vida.

Agradeço ao meu cachorrinho, meu filhinho, Toby, que me acompanha há 16 anos. Você me dá alegria de continuar todos os dias.

Agradeço aos meus pais. Meu amor é imensurável e não consigo colocar em palavras. Sou extremamente abençoada por ser filha de Daiane e Mário. É tudo por vocês.

“Minha vitória é reconhecer que sem Deus não aconteceria. Se precisasse eu faria tudo de novo”

(L7NNON)

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus (DM) pode provocar úlceras nos pés ao longo da vida. Essas ulcerações, quando não tratadas de maneira adequada, podem provocar o pé diabético, decorrente de uma consequência de infecção prévia que pode causar ou não a destruição de tecidos profundos, associados a alteração da fisiologia neurológica e doenças vasculares periféricas. Entretanto, novos estudos com ozonioterapia buscam comprovar uma melhor eficácia em relação aos tratamentos convencionais, uma melhora da qualidade de vida com diminuição das taxas de internação, amputação e tempo de tratamento. **Objetivo:** Verificar a eficácia da ozonioterapia para tratamento do pé diabético. **Metodologia:** Revisão sistemática realizada com a estratégia PICO de P (pacientes com pé diabético), I (ozonioterapia), C (tratamento convencional) e O (resolução das úlceras do pé diabético). A revisão foi realizada nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, MEDLINE, Web of Science, CINAHL via PERIÓDICOS CAPES, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Cochrane Library, que contém o Back Group Registro de Ensaios), PEDro (Banco de Dados de Evidências de Fisioterapia), ClinicalTrials.gov e o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). A partir dos critérios de inclusão, sendo eles ensaios clínicos randomizados, quase randomizados, não randomizados (ECRs) e estudos pilotos que avaliam a eficácia da ozonioterapia no tratamento de pacientes com pé diabético, sem restrições de idioma ou data de publicação, seis estudos foram incluídos nesta revisão sistemática. **Discussão:** Embora os estudos ainda sejam muito escassos com relação ao tratamento da ozonioterapia em pacientes com pé diabético, fica evidente nos estudos disponíveis a associação entre a terapia com ozônio e uma redução considerável das dimensões das lesões ulcerosas, tendo em vista que dentre os 6 artigos coletados, 5 tiveram como desfecho esta conclusão. Porém, as evidências existentes na literatura são de qualidade limitada e ainda existe uma lacuna com relação à esta temática. **Conclusão:** Não é possível concluir que há evidências suficientes para afirmar que somente a monoterapia com ozônio, tanto sistêmico, quanto local, é responsável por tratar por completo as úlceras. Entretanto, quando associado a terapia convencional, houve significância na redução do grau da ferida, tamanho da ferida e dor, assim como percebeu-se otimização no tempo de cicatrização, a qual interfere na qualidade de vida do indivíduo, assim como diminuição do tempo de vínculo do paciente com o sistema de saúde, reduzindo os custos operacionais.

Palavras-chave: Ozonioterapia; Diabetes; Úlcera.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus (DM) can cause foot ulcers throughout life. These ulcerations, when not properly treated, can cause diabetic foot, resulting from a consequence of previous infection that may or may not cause the destruction of deep tissues, associated with alterations in neurological physiology and peripheral vascular diseases. However, new studies with ozone therapy seek to prove a better efficacy in relation to conventional treatments, an improvement in the quality of life with a decrease in hospitalization rates, amputation and treatment time. **Objective:** To verify the effectiveness of ozone therapy for the treatment of diabetic foot. **Methodology:** Systematic review carried out with the PICO strategy of P (patients with diabetic foot), I (ozone therapy), C (conventional treatment) and O (resolution of diabetic foot ulcers). The review was carried out in the databases PubMed, SciELO, LILACS, MEDLINE, Web of Science, CINAHL via PERIODICOS CAPES, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Cochrane Library, which contains the Back Group Registry of Trials), PEDro (Physiotherapy Evidence Database), ClinicalTrials.gov and the Brazilian Clinical Trials Registry (ReBEC). Based on the inclusion criteria, which are randomized, quasi-randomised, non-randomized clinical trials (RCTs) and pilot studies that evaluate the efficacy of ozone therapy in the treatment of patients with diabetic foot, without restrictions on language or publication date, six studies were included in this systematic review. **Discussion:** Although studies are still very scarce regarding the treatment of ozone therapy in patients with diabetic foot, the association between ozone therapy and a considerable reduction in the dimensions of ulcerative lesions is evident in the available studies, considering that among the 6 articles collected, 5 had this conclusion as an outcome. However, the existing evidence in the literature is of limited quality and there is still a gap regarding this topic. **Conclusion:** It is not possible to conclude that there is sufficient evidence to state that only ozone monotherapy, both systemic and local, is responsible for completely treating ulcers. However, when associated with conventional therapy, there was a significant reduction in the degree of wound, wound size and pain, as well as an optimization in healing time, which interferes with the individual's quality of life, as well as a decrease in healing time. patient's link with the health system, reducing operating costs.

Keywords: Ozone therapy; Diabetes; Ulcer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação, triagem e inclusão

Figura 2 – Figura 2 - Risco de viés segundo estudos incluídos

Figura 3 – Gráfico de risco de viés segundo tipo de viés analisado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos (tipo de estudo, número de participantes, critérios do estudo, desfechos)

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos (intervenção, controle, acompanhamento, resultados)

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 2. OBJETIVO..... | 13 |
| 2.1 Objetivo geral..... | 13 |
| 2.2 Objetivo Específico..... | 14 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA..... | 14 |
| 4. METODOLOGIA..... | 17 |
| 4.1 Desenho de estudo..... | 17 |
| 4.2 Critérios de elegibilidade..... | 17 |
| 4.3 Métodos de busca para identificação dos estudos..... | 18 |
| 4.4 Coleta e análise de dados..... | 18 |
| 4.5 Avaliação do risco de viés em estudos incluídos..... | 20 |
| 5. RESULTADOS..... | 21 |
| 5.1 População de estudo..... | 21 |
| 5.2 Técnica: Número e duração dos tratamentos..... | 22 |
| 5.3 Descrição dos estudos incluídos..... | 22 |
| 5.4 Tabela 1..... | 26 |
| 5.5 Tabela 2..... | 30 |
| 5.6 Risco de Viés..... | 34 |
| 8. DISCUSSÃO..... | 36 |
| 9. CONCLUSÃO..... | 39 |
| 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 40 |

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM), de maneira crescente e numa dimensão mundial tem se tornado um importante problema de Saúde Pública, que acomete a população independente do desenvolvimento econômico e social de um país.(1) Pacientes com essa comorbidade, por sua vez, apresentam um risco de 25% em desenvolver úlceras nos pés ao longo da vida. Essas ulcerações, quando não tratadas de maneira adequada, podem provocar uma complicação presente na realidade do cenário mundial de saúde, o pé diabético, decorrente de uma consequência de infecção prévia que pode causar ou não a destruição de tecidos profundos, associados a alteração da fisiologia neurológica e doenças vasculares periféricas. Este é classificado, segundo sua etiopatogenia, em neuropático, vascular ou misto. (2)

Aproximadamente 15% dos diabéticos desenvolverão úlceras, dos quais 15 a 20% irão requerer algum tipo de amputação. As úlceras crônicas representam, ainda, quase 50% das causas de internação dos pacientes diabéticos.(3) Neste panorama, constata-se um impacto financeiro significativo sobre o sistema de saúde público ou privado, em razão dos custos ambulatoriais, da maior ocupação de leitos e internações hospitalares prolongadas. (4) Entretanto, novos estudos com ozonioterapia buscam comprovar uma melhor eficácia em relação aos tratamentos convencionais, uma melhora da qualidade de vida com diminuição das taxas de internação, amputação e tempo de tratamento. (5) Tendo assim, como consequência, uma redução no custeamento de repasse em hospitais públicos para o tratamento de pacientes com pé diabético. (4)

No que tange o arsenal científico, os ensaios clínicos mostram que o ozônio tem função de otimizar o metabolismo celular devido aos seus efeitos antioxidantes e antimicrobianos. Além disso, a administração de ozônio parece induzir tolerância ao estresse oxidativo e impedir danos mediados pelos radicais livres, ademais possibilita à formação de novos vasos na região afetada que viabiliza o aumento da irrigação local, sendo responsáveis pela aceleração da formação de tecido de granulação. Todos esses fatores propiciam a diminuição do tempo e uma melhora da cicatrização da úlcera diabética no pé. (6) Este tratamento, por sua vez, pode se dá em diferentes vias de aplicação como sua forma tópica, em apresentação de gel ozonizado ou em uso sistêmico com administração por via retal, venosa ou subcutânea.

O presente possui o intuito de evidenciar os benefícios do tratamento da ozonioterapia, tão comumente utilizada por países desenvolvidos que tem como ênfase otimizar o tratamento do pé diabético. Desde 1906 os Estados Unidos assumiam e utilizavam a técnica, no entanto no Brasil, essa ainda não foi eleita para um fim terapêutico possível, já que em sua visão, faltam evidências acerca da sua eficácia, embora não seja também evidenciada a sua maleficência para tratamento das mais diversas doenças ou agravamentos que a mesma pode curar. (7) Além disso, a difusão do tratamento com ozônio no Brasil não geraria o lucro esperado por essas empresas, o que gera uma hipótese de que possa existir um conflito de interesse envolvendo a indústria farmacêutica. Segundo esta realidade, a revisão sistemática tem o objetivo de verificar a eficácia da ozonioterapia para tratamento do pé diabético.

A ozonioterapia é uma metodologia de tratamento que pode ser utilizada de forma isolada ou associada com outra terapia. No entanto, apesar de já existirem benefícios comprovados na literatura acerca de algumas doenças crônicas como osteoartrite, dor lombar e psoríase, ainda não existe uma comprovação acerca da efetividade da ozonioterapia no tratamento do pé diabético em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Outrossim, existem diversas controvérsias na literatura acerca da comprovação científica, da segurança e da efetividade da aplicação de ozônio no tratamento de doenças crônicas. Mediante o exposto, esta revisão sistemática torna-se necessária para gerar evidência robusta para colaborar com a ciência e nortear uma forma de tratamento para o pé diabético.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral: Verificar a eficácia da ozonioterapia para tratamento do pé diabético.

2.2 Objetivo específico: Descrever o tempo de cicatrização do pé diabético mediante o tratamento com ozonioterapia

3. REVISÃO DE LITERATURA

A ozonioterapia é uma terapêutica utilizada desde a I Guerra Mundial para tratar soldados com feridas infectadas. (8) É uma técnica muito comparada com câmara hiperbárica de oxigênio, uma modalidade terapêutica que ocorre em um ambiente pressurizado com 100% de oxigênio. (9,10) Já a ozonioterapia, quando comparada a câmara hiperbárica, mostra-se ser ainda mais efetiva, com um efeito mais duradouro e com um menor custo. (9,10)

A ação que ocorre na ozonioterapia é, como a própria denominação diz, decorrente da ação do ozônio, que, por sua vez, irá oferecer diversos processos que implicam positivamente em doenças associadas à isquemia, infecção, retardo na cicatrização e estresse oxidativo. (11,12) Para os estudiosos existem três métodos que o ozônio pode exercer sua ação, sendo estes: interrupção da integridade do envelope celular nas bactérias, inibição do crescimento celular nos fungos, e lesão do capsídeo viral nos vírus. (11,12)

Destarte, a ozonioterapia é uma terapêutica que apresenta benefícios como prevenção do estresse oxidativo, entre outros. (13,14) Entretanto, nisto também reside a desvantagem de estar relacionada com uma oxidação excessiva e uma consequente geração de radicais livres. (13) É válido destacar que o ozônio ainda possui um efeito bactericida potente, decorrente desse ataque direto de microorganismos e uma consequente oxidação de aminoácidos e ácidos nucléicos. (15)

Seguindo esta linha de pensamento, diversas doenças podem ser tratadas com a ozonioterapia, de forma isolada ou associada com outros métodos como doenças infecciosas agudas e crônicas causada por parasitas, doenças com isquemia crônica, doenças de pele e doenças degenerativas, entre tantas outras. (16) Isto ocorre, pois, como descrito anteriormente, o ozônio melhora a oxigenação e o metabolismo do corpo, além de ter efeitos bactericidas, fungicidas e melhora a circulação sanguínea. (17,18)

A aplicação do ozônio pode ocorrer por meio de via subcutânea, intramuscular, intradiscal, intracavitária, intravaginal, intrauretral e vesical e auto-hemoterapia ozonizada. (19) É um tratamento minimamente invasivo, bem tolerado, de baixo custo,

com efeitos colaterais mínimos e com potencial terapêutico que vem sendo cada vez mais estudado. (9)

É válido ressaltar que Nikola Tesla foi o primeiro patenteador do primeiro gerador de O₃, que se seguiu com gerador de O₃ específicos que realizaram a mistura de O₂ medical e O₂. (13) Essa mistura dos gases era com uma concentração de, no mínimo 95% de O₂ e não mais que 5% de O₃, pois, estas porcentagens eram eficientes no sentido de evitar os efeitos negativos advindos do estresse oxidativo por causa da alta reatividade de O₃. (13)

Entretanto, ainda existem controvérsias acerca do uso da ozonioterapia como uma ferramenta de auxílio na medicina, inclusive o Conselho Federal de Medicina (CFM) determinou que a ozonioterapia é um procedimento experimental que só pode ser usado em experimentação clínica dentre dos protocolos dos Comitês de Ética em Pesquisa, de acordo com a sua resolução 2.181/2018. (20)

Ademais, o Ministério de Saúde emitiu a Portaria 702/2018 que afirma que a ozonioterapia é uma terapia integrativa do Sistema Único de Saúde (SUS), e, dessa forma, pode ser implementada em território nacional, mas, apenas com doses terapêuticas específicas, porém, neste mesmo documento, não existe uma dose terapêutica imperativa e quais os profissionais capacitados para aplicar a mesma, o que gera ainda mais controvérsia neste campo. (21)

Em muitos países ainda existe cautela, justamente por essa falta de comprovação científica, acerca do uso do ozônio como uma terapia efetiva no tratamento de diversas doenças. (22) Sem contar que, uma aplicação elevada do ozônio pode gerar uma inflamação das vias aéreas, indução e exacerbação da asma, além de disfunção pulmonar. (23) Ainda possui efeitos negativos como morte por administração intravenosa. (9)

Outrossim, ainda é necessário destacar que os materiais utilizados na ozonioterapia devem ser ozônios resistentes, dentre eles, vidro, silicone e teflon, sem contar que os profissionais que administram esta terapia devem estar preparados com suporte específico para conseguir administrar intercorrências advindas da prática. (24)

À luz do exposto, é perceptível que a ozonioterapia ainda é uma terapêutica discutida no mundo científico e existem discrepâncias sobre o uso desta como uma terapia

adjuvante efetiva. Ainda existe uma carência de pesquisas nesta área que asseguram a segurança da aplicação do ozônio. Dessa forma, é sumário que exista uma discussão acerca desta terapia no tratamento de doenças crônicas, dentre estas, o Diabetes Mellitus.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de Estudo

Trata-se de uma revisão sistemática com o objetivo de verificar a eficácia da ozonioterapia para tratamento de pé diabético. Este estudo foi realizado de acordo com as recomendações estabelecidas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (25) e *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. (26) O protocolo desta revisão sistemática foi submetido no *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) cujo número de registro é: CRD42020158472. (27). A estratégia PICO desta revisão se dá por P (pacientes com pé diabético), I (ozonioterapia), C (tratamento convencional) e O (resolução das úlceras do pé diabético).

4.2 Critérios de Elegibilidade

Tipos de Estudos

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, quase randomizados, não randomizados (ECRs) e estudos pilotos que avaliam a eficácia da ozonioterapia no tratamento de pacientes com pé diabético.

Tipos de participantes

Foram incluídas pessoas com pé diabético em faixa etária entre 18 e 85 anos e com todos os graus de úlceras.

Tipos de intervenções

Considerou-se qualquer tipo de ozonioterapia para uso sistêmico ou local, sendo aplicado respectivamente por via intravenosa ou tópica ou tratamento convencional associado à ozonioterapia. Tratamentos de rotina comparados como curativo e agente tópico.

Tipos de medidas de resultado

Incluimos qualquer tipo de medida clinicamente relevante que pudesse ser considerada centrada no paciente. Não consideramos análises bioquímicas (por exemplo, níveis de glicose, níveis séricos de frutolisina, produtos proteicos de oxidação avançada, entre outros). Os desfechos primários considerados foram grau da ferida, tempo de cicatrização, tamanho da ferida, fechamento completo da ferida. E os desfechos secundários dor e qualidade de vida.

4.3 Métodos de busca para identificação de estudos

Pesquisas eletrônicas

Procuramos ensaios clínicos randomizados nas seguintes bases de dados eletrônicas sem restrições de idioma ou data de publicação. As buscas foram realizadas por dois revisores independentes nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, MEDLINE, Web of Science e CINAHL via PERIÓDICOS CAPES, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Cochrane Library, que contém o Back Group Registro de Ensaio), PEDro (Banco de Dados de Evidências de Fisioterapia).

Pesquisa de outros recursos

Também pesquisamos as listas de referência de artigos elegíveis, bem como os sites de registro de ensaios: ClinicalTrials.gov e o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Também foi realizada uma busca ativa e consulta a especialistas na área.

4.4 Coleta e análise de dados

Seleção de estudos

Dois revisores examinaram independentemente títulos e resumos para estudos potencialmente elegíveis. Usamos artigos de texto completo para determinar a inclusão final na revisão. Resolvemos divergências entre os autores da revisão por

meio de discussão ou pela arbitragem de um terceiro autor da revisão quando o consenso não pôde ser alcançado. Incluímos apenas artigos completos, escritos em qualquer idioma, independentemente da data de publicação. Enviamos todos os trabalhos restantes que foram escritos em outros idiomas para tradutores.

Estratégia de busca

Para estabelecer os descritores utilizados nas buscas dos artigos, bem como seus sinônimos, foi realizada consulta ao DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e ao MeSH (Medical Subject Headings). E usamos operadores booleanos personalizados (AND, OR e NOT).

Processo de seleção

Os artigos selecionados pela leitura dos títulos e resumos dos estudos encontrados por meio da estratégia de busca ou fontes adicionais foram escritos de forma independente por dois revisores para identificar quais estudos atendiam aos critérios de inclusão acima. Estudos potencialmente qualificados foram lidos na íntegra e selecionados independentemente para elegibilidade.

Um formulário padronizado foi usado para extrair dados dos estudos incluídos para avaliar a qualidade do estudo e evidência de evidência. As informações extraídas incluíram: Dados bibliométricos (autores, ano de publicação, idioma); Características do estudo (desenho do estudo, tamanho da amostra, descrição da amostra, país, modalidade de recrutamento, financiamento); Características da população e participantes (sexo, idade); Detalhes das condições de intervenção e controle; Duração das avaliações de acompanhamento; Resultados avaliados; e resultados do estudo.

Processo de coleta de dados

Todos os dados numéricos fornecidos pelos estudos foram considerados como média, desvio padrão, odds ratio, risco relativo, intervalo de confiança, tempo de seguimento. No caso de ensaios com múltiplas publicações ou subestudos, o estudo foi incluído apenas uma vez. Para evitar uma possível dupla contagem de pacientes,

os artigos do mesmo grupo de autores foram avaliados em relação ao horário/local de recrutamento dos pacientes e ao tempo de intervenção e, em caso de dúvida, os autores foram contatados para esclarecimento.

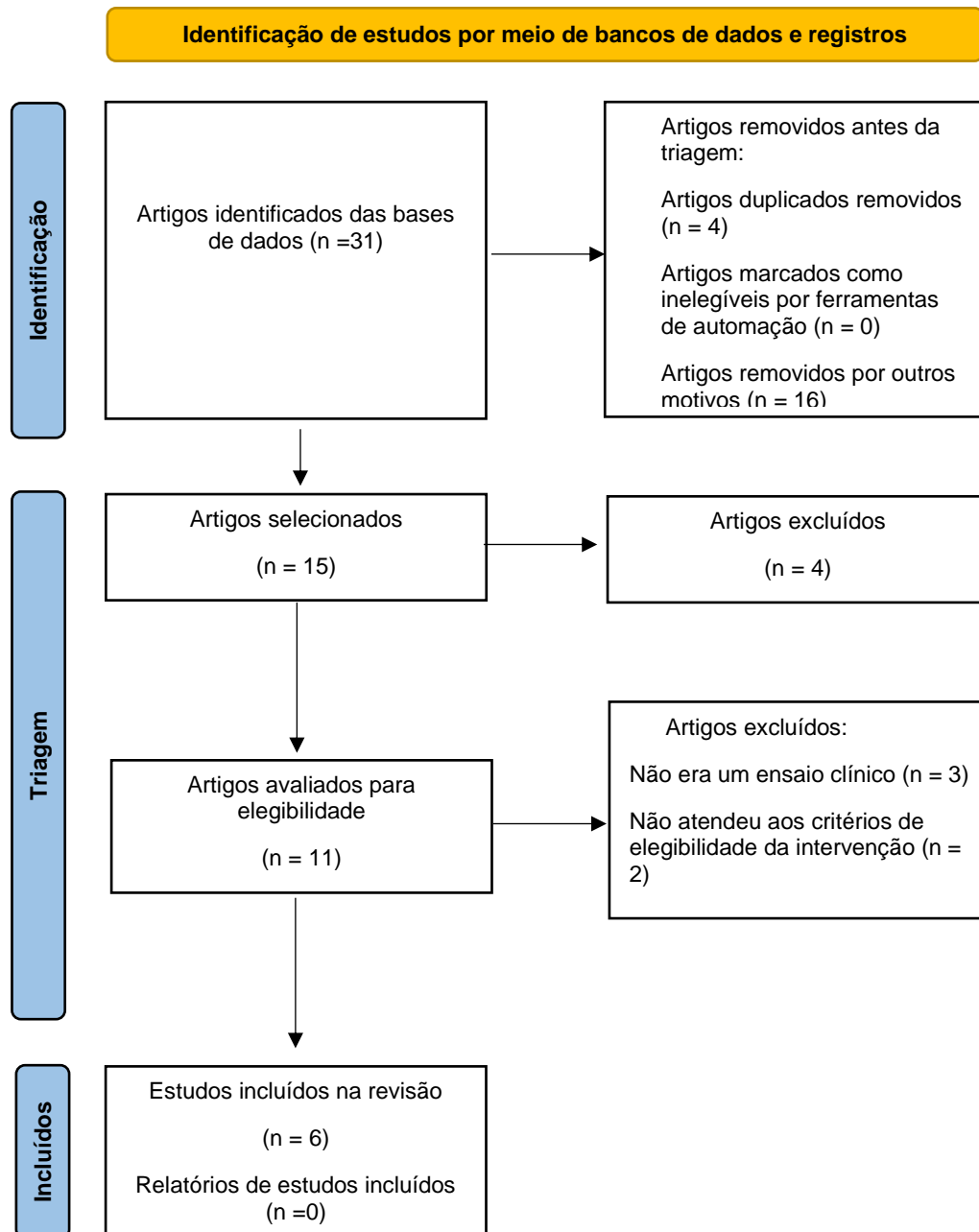
4.5 Avaliação do risco de viés em estudos incluídos

Avaliamos o risco de viés nos estudos incluídos usando a ferramenta de avaliação 'Risco de viés', conforme recomendado pela The Cochrane Collaboration, (26) que inclui randomização, sigilo de alocação, mascaramento, acompanhamento, descrição seletiva do resultado e outras fontes de viés (foi considerado o cálculo do tamanho da amostra). Classificamos cada um dos 6 itens da avaliação 'Risco de viés' como risco 'alto', 'baixo' ou 'não claro'. Definimos um estudo com baixo risco geral de viés como tendo um baixo risco de viés em cinco ou mais desses itens.

5. RESULTADOS

A busca recuperou nove ensaios, dos quais seis preencheram os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão (uma amostra total de 608 participantes).

Figura 1: Fluxograma do processo de identificação, triagem e inclusão



5.1 População de Estudo

A população dos estudos incluídos foi de adultos e idosos. Todos os estudos incluíram homens e mulheres com pé diabético.

5.2 Técnica: Número e duração dos tratamentos

Três estudos utilizaram a administração sistêmica de ozonioterapia via retal. (5,28–30) Um estudo conduziu um ensaio clínico com três grupos, sendo 2 considerados grupos de intervenção. (29) O primeiro grupo intervenção utilizou a ozonioterapia de aplicação local e sistematicamente através da via retal, enquanto, no grupo três, ele realizou a associação da terapia com ozônio associada ao antibiótico. Por fim, o grupo dois, considerado grupo controle utilizou tratamento rotineiro, através da antibioticoterapia oral e sistêmica.

Dois ensaios utilizaram ozônio local através do uso de uma sacola plástica selada a vácuo ou uma bolsa. (29,30) Todos os estudos utilizaram medidas de tratamento rotineira para os seus grupos controles.

A duração dos programas de tratamentos nos estudos incluídos variou de 20 dias a 24 semanas. Consideramos a dor e a qualidade de vida como desfechos secundários nesta revisão; no entanto, nenhum dos estudos incluídos relatou esses resultados.

5.3 Descrição dos estudos incluídos

M. Izadi *et al.* 2018 utilizou a ozonioterapia em 100 pacientes, de duas formas diferentes, local e sistêmica. A local foi feita com uso do gel ozonizado (Ozolive) aplicado nas feridas a cada 12h e fechado com gaze estéril, além da aplicação de oxigênio-ozônio via subcutânea ao redor da ferida. Já, a ozonioterapia sistêmica foi aplicada via retal ou intravenosa através de uma administração de ozônio e oxigênio. Esse regime foi comparado com os 100 pacientes que fizeram uso apenas dos cuidados de rotina. Os pacientes foram acompanhados até o fechamento da ferida e até a reepitalização dos tecidos serem confirmados pelo médico. Tratamentos como uso de antibioticoterapia, curativo esterilizado e desbridamento forma realizados em todos os pacientes. A duração da cicatrização e a área de superfície média da linha de base não demonstraram diferença entre os grupos. O tempo de cura e a taxa de

amputação no grupo ozônio foram menores. Os autores não explicaram como foi realizada a randomização dos grupos. (5)

Gregório Martínez-Sanchez, *et al.* 2005, utilizou nos 51 pacientes a aplicação do ozônio (OZOMED) por insuflação retal com concentração de 50mg/L associado a ozônio na concentração de 60mg/L por meio de sacola plástica selada a vácuo na perna do paciente, além disso após remover a sacola, foi aplicado óleo de girassol ozonizado (Oleozon®). Esse grupo foi comparado com as 49 pessoas que fizeram antibioticoterapia sistêmica associada a aplicação do tratamento convencional. A redução na área da ferida com o tempo e a redução do perímetro com o tempo foram maiores no grupo intervenção do que no controle. A duração da hospitalização diminuiu nos pacientes tratados com ozônio. E não houve diferença significativa na evolução clínica qualitativa dos dois grupos, mas houve aumento no número de pacientes curados e diminuição no número de pacientes não curados no grupo ozônio. (29)

Duarte *et al.* 2014 comparou seu grupo controle com os seus dois grupos de intervenção, sendo o controle preconizado a utilização de antibioticoterapia oral (ciprofloxacina 250 mg, cefalexina 500 mg e cotrimoxasol 480 mg) e sistêmica (ceftriaxona 1g, metronidazol 0,5 %, cefotaxima 1g, meropenem 1g, ciprofloxacino bulbo 200 mg) em 50 pacientes e nos dois grupos intervenção respectivamente: a utilização da ozonoterapia por 21 dias na concentração de 40-50mg/L conforme extensão da ferida em 50 pacientes e a intervenção de 50 pacientes que receberam a ozonioterapia por 21 dias associado a antibioticoterapia. Os pacientes foram analisados até a cura completa da úlcera. Os pacientes eram revisados semanalmente bem como tinham o tamanho da sua ferida medido. Ao final, se percebeu uma redução do tempo de internação dos pacientes no grupo intervenção, bem como uma frequência de melhora das lesões, sendo 75% maior naqueles que receberam tratamento combinado. (28)

Jing Zhang, *et al.* 2014 comparou duas formas de tratamento para o pé diabético, sendo o seu grupo intervenção mediado por realização de desbridamento, seguido por manejo de ozônio não invasivo associado a oxigênio com volume total de 20 a 50mL, aplicados através de uma bolsa especial por 30 minutos por dia, seguido por 20 dias, usando o dispositivo gerador de ozônio (Humazon Promedix, Alemão), além do tratamento padrão, enquanto que o grupo controle incluiu a terapêutica de

desbridamento, uma vez a cada dois dias, e curativos adequados para o grau de exsudato e manutenção da umidade da ferida. Para critério do efeito terapêutico foram avaliadas as condições das feridas em um dos quatro graus dos critérios a seguir, onde Grau 0: nenhuma mudança ou pior do que antes; Grau 1: redução do tamanho da ferida para menos de 1/2; Grau 2: tamanho da ferida reduzindo mais de 1/2, a secreção obviamente menos do que antes, há pouca necrose, granulação recente gerada; Grau 3: cicatrização de feridas, completamente epitelizada com dimensões de 0 x 0 x cm. Por fim, a redução do tamanho da ferida foi significativamente maior do que no grupo controle, bem como, se percebeu que houve um aumento quanto as fibras de colágeno no grupo intervenção. (30)

Wainstein *et al.* 2011, um ensaio clínico duplo-cego, utilizou como intervenção um tratamento ativo de ozônio, a partir do dispositivo Ozoter 101 ® de vice (OZ Recovery Technologies, Ramat Gan, Israel) desenvolvido para tratar úlceras pelo uso de uma mistura de oxigênio-ozônio. No estudo foi selecionado 61 pacientes portadores de diabetes tipo 1 e tipo 2, que estavam no estágio 2 ou 3 da classificação de Wagner, preconizado para avaliar a progressão de acometimento do pé diabético. No estudo, os participantes inclusos (total de 61) foram randomizados em dois grupos e os pesquisadores recrutaram um técnico treinado para operar o dispositivo Ozoter 101. O técnico determinou o modo de ação para cada paciente de acordo com a randomização, de modo que 32 pacientes foram tratados no modelo ativo (tratamento com ozônio-oxigênio), e 29 no modo inativo (apenas ar ambiente). Ambos os grupos receberam cuidados usuais para úlceras de pé diabético, que incluíam desbridamento e curativo diário para o desfecho da ferida. Durante o processo alguns dos participantes não completaram o acompanhamento completo e tiveram os dados coletados imputados usando a última observação realizada. Foi avaliado área da superfície da ferida de cada participante, antes e depois do início do tratamento, com o método descrito por Bohannon e Pfaller, e percebeu-se que 16 dos pacientes tratados com ozônio tiveram um índice significativamente maior na proporção de fechamento completo da ferida, do que os pacientes incluídos no grupo do controle, (81% vs. 44%, $P = 0,03$). (31)

Rosul *et al*, 2016, um ensaio clínico, comparou dois grupos de pacientes que se apresentavam nos estágios I e II de pé diabético, correspondente a úlceras superficiais e profundas sem envolvendo do tecido subcutâneo, ligamentos, tendões

e músculos. O primeiro grupo recebeu terapia tradicional, especificada pela correção de açúcar no sangue, terapia antibacteriana, terapia antiagregante, anticoagulantes, infusão de medicamentos reológicos e preparações desintoxicantes somado a terapia de ozônio sistêmica e regional, sendo a sistêmica infusão intravenosa de 200ml de solução salina ozonizada, numa concentra de ozônio 1000–1300 mcg / l. E a regional o ozônio se apresenta em solução de NaCl a 0,9% e óleo de espinheiro mar ozonizado de 4000 concentração de mcg. No estudo, os autores trazem que o uso do tratamento com ozônio foi responsável pela diminuição da dor em queimação no pé (de 69,57% para 39,13%), frieza constante dos pés (de 30,43% a 8,70%) e parestesia (de 69,57% a 34,78%). Além disso, a fase do curso de processo de cicatrização da ferida foi acelerada, em comparação aos pacientes que receberam apenas o tratamento tradicional. Houve redução do inchaço e hiperemia de pele ao redor da em ferida em $10,17 \pm 0,74$ dia. (32)

As tabelas 1 e 2 detalham as características dos estudos incluídos.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos (tipo de estudo, número de participantes, critérios do estudo, desfechos)

| Autor, ano | Tipo de estudo | Número de participantes (grupo estudo e controle) | Critérios de inclusão e exclusão | Desfechos |
|--------------------|---|--|---|--|
| Izadi et al. 2019 | Ensaio clínico randomizado simples cego | Grupo controle: 100 pacientes, 50 homens e 50 mulheres. Grupo intervenção: 100 pacientes, 50 homens e 50 mulheres | Inclusão: pacientes com idade entre 18-85 anos e diagnosticado com DM com pé diabético Wagner 1 a 4 e quem fez o curso de tratamento regularmente. Exclusão: pacientes com teste funcional da tireoide anormal e anormal teste de coagulação, pacientes grávidas ou amamentando, pacientes com G6PD e paciente com hipersensibilidade ao ozônio. | Área de superfície média da linha de base da úlcera não houve diferença entre grupo controle e intervenção. Tempo de cura Duração da cicatrização Taxa de amputação |
| Duarte et al. 2014 | Ensaio clínico | 150 pacientes Grupo controle (1): 50 Grupo controle (2): 50 Grupo intervenção: 50 | Inclusão: Acima de 40 anos, ambos os sexos, diabético tipo II com critério diagnóstico de pé diabético neuro infeccioso, acompanhados no serviço de angiologia Exclusão: pacientes que apresentaram com estado séptico severo; Pacientes hepatopatas, Pacientes com nefropatia; Hipersensibilidade ao O ₃ e aos antibióticos; Mulheres com gestação em curso. | Extensão da lesão |

| Autor, ano | Tipo de estudo | Número de participantes (grupo estudo e controle) | Critérios de inclusão e exclusão | Desfechos |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---|--|--|
| Gregorio Marínez-Sanchez, et al. 2005 | Ensaio clínico randomizado controlado | Grupo controle: 49 pacientes Grupo intervenção: 51 pacientes | <p>Inclusão: Pacientes adultos de ambos os sexos e origens étnicas com um diagnóstico de pé diabético neuroinfecioso, de acordo com a classificação de McCook et al (1971) que estavam sofrendo de úlcera dos pés e extremidades inferiores e que foram hospitalizados no Instituto de Angiologia e Cirurgia Vasular</p> <p>Exclusão: condições sépticas graves, hipersensibilidade ao medicamento a ser usado, disfunção hepática, insuficiência renal (nível de creatina N1, 32umol/L), gravidez, câncer ou outra doença grave, incapacidade de cooperar com os requisitos do estudo, história recente de abuso de álcool ou drogas, terapia atual com qualquer agente imunossupressor ou anticonvulsivante, participação simultânea em outro estudo clínico, ou atual tratamento com um medicamento experimental.</p> | <p>Primário: Avaliação clínica da lesão através da mensuração da área e perímetro das lesões por meio de traçado feito em placa de acetado no início e final do estudo e a mudança com o tempo; avaliação clínica qualitativas das lesões; comprimento de internação. E os níveis de glicose.</p> <p>Secundário: Níveis séricos de frutolisina, produtos de proteína avançada, óxido nítrico, glutathione reduzida, glutathione peroxidase, catalase, superóxido dismutase, hidroperóxidos totais, peroxidação potência e malondialdeído. E os efeitos colaterais.</p> |

| Autor, ano | Tipo de estudo | Número de participantes (grupo estudo e controle) | Critérios de inclusão e exclusão | Desfechos |
|-------------------------|--|---|---|---|
| Jing Zhang, et al. 2014 | Ensaio clínico prospectivo randomizado | Grupo controle: 25 pacientes Grupo intervenção: 25 pacientes | Inclusão: 18 anos ou mais com classificação 2,3 ou 4 de Wagner com diagnóstico de pé diabético. Exclusão: úlceras gangrenosas em todo o pé; osteomielite ativa; história de doenças do colágeno; hipertireoidismo; gravidez ou amamentação; níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) > 10,5%; índice tornozelo-braquial (ITB) < 0,70; hemoglobina menor que 90 g / L; testes de função hepática (alanina transaminase, aspartato transaminase ou c-glutamil transpeptidase) elevada a mais de três vezes o limite superior normal; creatinina sérica > 133 $\mu\text{mol} / \text{L}$ ou diálise e alergia conhecida ao ozônio. | tamanho da ferida |
| Rosul, et al. 2016 | Ensaio clínico | Total: 47 Grupo intervenção: 23 Grupo controle: 24 | Pacientes com estágios I e II de pé diabético que corresponde a úlceras superficiais e profundas sem envolvendo o tecido subcutâneo, ligamentos, tendões e músculos no processo, sem lesão óssea, catarro e abscesso | Primários- citológico da secreção das feridas, estado de peroxidação lipídica e o estado de proteção antioxidante Secundário: Dor, inchaço e hiperemia |

| Autor, ano | Tipo de estudo | Número de participantes (grupo estudo e controle) | Critérios de inclusão e exclusão | Desfechos |
|------------------------|--|---|---|---|
| Wainstein, et al. 2011 | Ensaio clínico duplo-cego, randomizado | Total: 61 Grupo intervenção:32 Grupo controle: 26 | <p>Incluído no estudo eram adultos (18 anos de idade ou mais), homens e mulheres com diabetes tipo 1 e tipo 2 e uma classificação de Wagner estágio 2 ou úlcera do pé de estágio 3 ou pós-desbridamento 4. O tamanho da ferida tinha ≤ 40 cm², e a ferida tinha pelo menos 8 semanas de idade no estudo iniciação.</p> <p>Excluídos pacientes com (1) úlceras de pé gangrenadas, (2) osteomielite ativa, (3) uma história de doenças do colágeno, (4) hipertireoidismo, (5) gravidez ou amamentação, (6) hemoglobina Níveis de A1c (HbA1c) > 10,5%, (7) índice tornozelo-braquial (ABI) <0,65, (8) hemoglobina menor que 8 g / dL, (9) testes de função hepática (alanina transaminase, aspartato transaminase ou c-glutamil transpeptidase) elevada a mais de três vezes a superior limite normal, (10) creatinina sérica > 2,5 mg / dL ou diálise, e (11) uma conhecida alergia ao ozônio</p> | <p>Primário – fechamento completo da ferida Secundário: tamanho da ferida e (2) a proporção de pacientes que tiveram um redução do tamanho da ferida.</p> |

Tabela 2 – Características dos estudos incluídos (intervenção, controle, acompanhamento, resultados)

| Autor, ano | Intervenção | Controle | Acompanhamento | Resultados |
|----------------------|--|--|--|---|
| Izadi et al. 2019 | <p>Cuidados de rotina + ozonioterapia.</p> <p>A ozonioterapia foi feita de 2 formas, de forma local e sistêmica.</p> <p>Local: gel ozonizado (ozolive) aplicado nas feridas a cada 12h e fechado com gaze estéril + aplicação de oxigênio-ozônio ao redor da ferida via subcutânea.</p> <p>Sistêmico: mistura de ozônio e oxigênio por via retal ou administração intravenosa após as preparações necessárias. Pacientes tomaram vitamina C imediatamente após o procedimento sistêmico. Foram realizadas 2 vezes por semana com um intervalo de pelo menos 24h até o fechamento da ferida e a reepitelização serem confirmados pelo médico.</p> | Cuidados que o paciente já realizava antes do ensaio, incluindo qualquer medicamento que ele tomasse | 20 sessões (2x por semana), com um intervalo de pelo menos 24 horas, até ocorrer a cicatrização completa e a epitelização, confirmadas por um médico | <p>200 pacientes analisados (100 homens e 100 mulheres). Todos os pacientes concluíram o estudo.</p> <p>Idade média dos pacientes foram 59.03 ± 12.593 e 53.5 ± 10.212 para grupo 1 e 2.</p> <p>Área de superfície média da linha de base da úlcera não houve diferença entre grupo controle e intervenção.</p> <p>O tempo de cura no grupo intervenção foi menor do que a média de cura no grupo controle.</p> <p>Não houve diferença da duração da cicatrização entre os grupos.</p> <p>As taxas de amputação em feridas de alto grau e grandes eram mais do que as de baixo grau e as pequenas feridas. FBS aumentou, enquanto as outras variáveis diminuíram.</p> <p>Foi colocado um ponto de corte de 20 sessões.</p> <p>A taxa de amputação no grupo do ozônio foi menor e essa taxa aumentou de acordo com a piora da ferida.</p> <p>Não houve efeito colateral.</p> |

| Autor, ano | Intervenção | Controle | Acompanhamento | Resultados |
|-----------------------|---|--|-----------------------|---|
| Duarte et al. 2014 | Grupo intervenção - pacientes que receberam ozonioterapia por 21 dias associado a antibioticoterapia. | Grupo Controle (1) - pacientes que receberam antibioticoterapia oral (ciprofloxacina 250 mg, cefalexina 500 mg e cotrimoxazol 480 mg) e sistêmica (ceftriaxona 1g, metronidazol 0,5 %, cefotaxima 1g, meropenem 1g, ciprofloxacino bulbo 200 mg). Grupo controle (1) - ozonioterapia por 21 dias. O O ₃ foi aplicado localmente com concentração de 40-50mg/L conforme extensão da ferida. | 21 dias | Redução do tempo de internação dos pacientes no grupo intervenção. Frequência de melhora das lesões ultrapassou 75% sendo maior naqueles que receberam tratamento combinado; |

| Autor, ano | Intervenção | Controle | Acompanhamento | Resultados |
|---------------------------------------|---|--|----------------|--|
| Gregorio Marínez-Sanchez, et al. 2005 | <p>Ozônio por insuflação retal com uma dose de ozônio de 10mg, concentração de ozônio de 50mg/L e localmente. A lesão foi coberta com um plástico, selado a perna com vácuo. Depois a bolsa foi recarregada com ozônio na concentração de 60mg/L. O paciente permanece com o saco por 1h e após isso, aplica óleo de girassol ozonizado na lesão.</p> <p>OBS: o desbridamento foi indicado para todas as feridas e foram utilizados curativos com gaze.</p> | Antibioticoterapia sistêmica de acordo com o patógeno presente, com aplicação do tratamento convencional tópico por 20 dias. | 20 dias | <p>Os grupos foram semelhantes ($p>0,05$). 44% dos pacientes em ambos os grupos tinham mais de 60 anos e a maioria era branca. O histórico médico foi caracterizado principalmente por hipertensão e os tratamentos concomitantes usados foram aqueles para controlar a hipertensão (captopril, nifedipina), além da glicemia (glibenclamida) e doença cardiovascular (AAS). Mais pacientes foram tratados com medicamentos hipoglicêmicos no grupo intervenção (80%) do que no controle.</p> <p>Área e perímetro da lesão: no início do estudo não havia diferença entre os grupos, no final o grupo intervenção atingiu uma diminuição significativa na área e perímetro. 4 pacientes do grupo controle tiveram aumento da área e perímetro. A redução na área com o tempo e a redução do perímetro com o tempo foram maiores no grupo intervenção do que no controle.</p> <p>Evolução clínica: não houve diferença significativa entre os 2 tratamentos, mas houve aumento no número de pacientes curados e diminuição no número de pacientes não curados no grupo intervenção em comparação ao controle. A duração da hospitalização diminuiu nos pacientes tratados com ozônio.</p> |

| Autor, ano | Intervenção | Controle | Acompanhamento | Resultados |
|-------------------------|--|--|----------------|---|
| Jing Zhang, et al. 2014 | Após o desbridamento, o grupo de ozônio recebeu tratamentos não invasivos de oxigênio-ozônio com 52 µg / mL de ozônio (volume total: 20-50mL) em uma bolsa especial por 30min por dia durante 20 dias usando o dispositivo gerador de ozônio (Humazon Promedic Alemão (além do tratamento padrão. | Apenas tratamento padrão que incluiu desbridamento uma vez a cada dois dias e curativos adequados para o grau de exsudato e manutenção da umidade da ferida | | A redução do tamanho da ferida foi significativamente maior do que no grupo controle. No grupo do ozônio, as fibras de colágeno foram maiores do que no grupo controle; Nos dias 7 e 11, os níveis de VEGF e PDGF foram significativamente maiores no grupo de ozônio; No dia 11, o grupo de ozônio apresentou nível de TGF-β significativamente mais alto do que o grupo controle; no dia 11, conteúdos de VEGF, TGF-β e PDGF nas feridas foram significativamente maiores no grupo de ozônio do que no grupo de controle. |
| Rosul, et al. 2016 | Terapia tradicional + terapia de ozônio sistêmica e regional por 12-14 dias, uma sessão por dia. Sistêmica- Intravenosa 200ml de solução salina ozonizada (concentração de ozônio 1000–1300 mcg / l) Regional- ozônio em solução de NaCl a 0,9% e óleo de espinheiro mar ozonizado de 4000 concentração de mcg / l | Terapia tradicional incluindo correção de açúcar no sangue, terapia antibacteriana, terapia antiagregante, anticoagulantes, infusão de medicamentos reológicos e preparações desintoxicantes. | | Diminuição de dor em queimação no pé (de 69,57% para 39,13%), frieza constante dos pés (de 30,43% a 8,70%) e parestesia (de 69,57% a 34,78%) Redução do inchaço e hiperemia da pele ao redor a ferida em 10,17 ± 0,74º dia aceleração de fase do curso de processo de ferida inchaço e hiperemia em torno do feridas foram reduzidas |
| Wainstein, et al. 2011 | tratamentos de ozônio usando o Ozoter 101 ® de vice (OZ Recovery Technologies, Ramat Gan, Israel), além tratamento usual para úlceras de pé diabético | Tratamentos sham usando o dispositivo Ozoter 101 configurado para o modo inativo, além do tratamento usual (curativo diário ingredientes apropriados para o grau de secreção e umidade manutenção da ferida) | 24 semanas | Uma diferença significativa entre os grupos na proporção de pacientes com fechamento total da ferida não foi detectada (41% vs. 33%, P = 0,34). A diferença entre os grupos na proporção de pacientes com fechamento total da ferida não foi significativa |

5.4 Risco de viés nos estudos incluídos

Os resultados da avaliação de 'Risco de viés' para os estudos individuais estão resumidos na Figura 2. No total, consideramos 16,67% dos estudos com baixo risco de viés, o que representa um estudo.

Alocação - Em todos os estudos não havia informações sobre os procedimentos de randomização e alocação.

Cegueira - Em um estudo, a informação sobre cegamento não foi clara 15. E os outros estudos não cegaram tanto o avaliador quanto os pacientes. Presumivelmente, o cegamento dos terapeutas não foi possível para a intervenção proposta.

Dados de resultados incompletos - Um total de quatro estudos forneceu informações sobre dados ausentes, embora nenhum dos estudos tenha relatado acompanhamento de longo prazo.

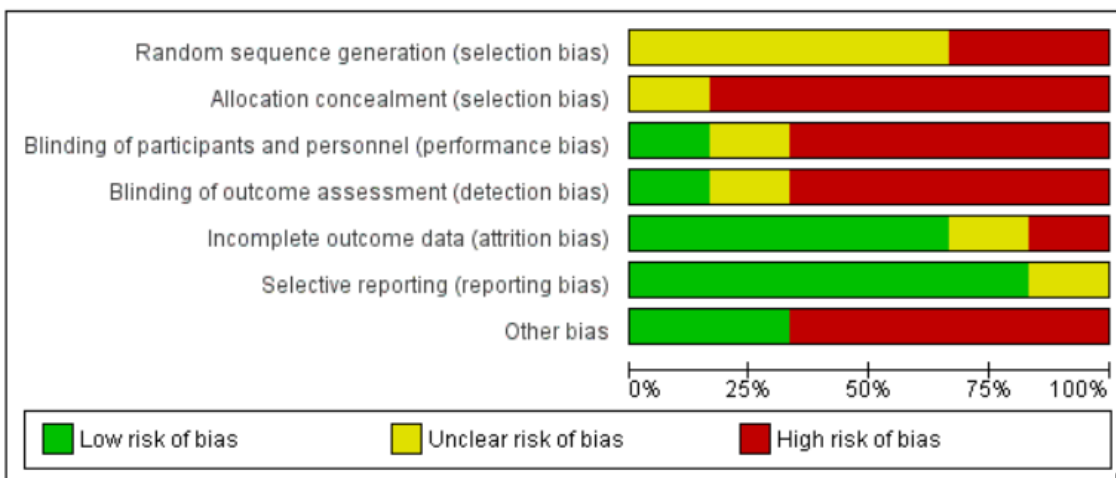
Relatórios seletivos - Protocolos para todos os estudos não estavam disponíveis, mas ficou claro que todos os resultados esperados que foram incluídos ou relatados antecipadamente atendiam a esse critério. Foram considerados cinco estudos incluídos com baixo risco de viés para este critério, apenas um estudo teve um viés incerto, pois não indicou todos os desfechos pré-estabelecidos nos resultados.

Figura 2 - Risco de viés segundo estudos incluídos.

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|--|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Duarte et al. 2014 | - | - | - | - | - | ? | - |
| Gregorio Martínez-Sánchez, et al. 2005 | ? | - | - | - | + | + | + |
| Izadi et al. 2019 | ? | - | ? | - | + | + | - |
| Jing Zhang, et al. 2014 | ? | - | - | - | + | + | - |
| Rosul, et al. 2016 | - | - | - | ? | ? | + | - |
| Wainstein, et al. 2011 | ? | ? | + | + | + | + | + |

Fonte: Revman

Figura 3 - Gráfico de risco de viés segundo tipo de viés analisado.



Fonte: Revman

7. DISCUSSÃO

Embora os estudos ainda sejam muito escassos com relação ao tratamento da ozonioterapia em pacientes com pé diabético, fica evidente nos estudos disponíveis a associação entre a terapia com ozônio e uma redução considerável das dimensões das lesões ulcerosas, tendo em vista que dentre os 6 artigos coletados, 5 tiveram como desfecho esta conclusão. (6,12,13,15,16)

Das 6 estimativas do efeito do tratamento que fornecemos nessa revisão, apenas três trouxeram como desfecho a diminuição do tempo na redução da ferida em comparação com tratamentos rotineiros. (6,12,15) No entanto, chama atenção a não abordagem deste ponto nos outros três artigos selecionados.

No manejo do fechamento completo da ferida, o tratamento do ozônio é mais eficaz do que o tratamento rotineiro, segundo apenas um estudo. (15) No acompanhamento referente ao desfecho de observação do grau da ferida não foram encontrados resultados destes, embora um estudo tenha mencionado a seleção de pacientes no estágio 2 ou 3 da classificação de Wagner, o mesmo não traz em seus resultados a melhora quanto a classificação dessa escala. (15)

Entretanto, é válido ressaltar o que foi citado anteriormente acerca da ozonioterapia, visto que é uma técnica que a própria denominação diz, decorrente da ação do ozônio, e oferece diversos processos que implicam positivamente em doenças associadas à isquemia, infecção, retardo na cicatrização e estresse oxidativo. (11,12) Destarte, a ação da ozonioterapia consiste em interrupção da integridade e do envelope celular nas bactérias, inibição do crescimento celular nos fungos, e lesão do capsídeo viral nos vírus. (11,12)

Assim, essa técnica apresenta benefícios como prevenção do estresse oxidativo, entre outros. (13,14) Entretanto, nisto também reside a desvantagem de estar relacionada com uma oxidação excessiva e uma consequente geração de radicais livres. (13) É válido destacar que o ozônio ainda possui um efeito bactericida potente, decorrente desse ataque direto de microrganismos e uma consequente oxidação de aminoácidos e ácidos nucléicos. (15)

No entanto, não foi encontrado nenhum estudo que correlacionasse a terapia alternativa em questão com os desfechos considerados dentro da esfera biopsicossocial. Desconsiderando por completo a alta prevalência da doença e a sua estreita associação no impacto da qualidade de vida do paciente.

Por fim, as evidências sobre a ozonioterapia nos pacientes com pé diabético são de qualidade baixa a moderada sobretudo por existir uma lacuna com relação as ofertas desta temática.

Os estudos incluídos nessa revisão foram conduzidos no Irã, Cuba, China, Ucrânia, Israel com participantes adultos e diagnosticados com Diabetes Mellitus e pé diabético. Os estudos não abordaram sobre os aplicadores da ozonioterapia e dos cuidados ambulatoriais. Com relação a relevância clínica dos estudos selecionados, percebeu-se uma descrição clara dos pacientes, resultados e intervenções utilizadas. No entanto, nenhum dos artigos incluídos conseguiu abranger todos os desfechos esperados para a construção da revisão.

Qualidade da evidência

Em suma, a maioria dos estudos selecionados demonstrou um alto risco de viés com relação aos itens de alocação, randomização e cegamento dos aplicadores das terapias e dos participantes, o que pode ter comprometido a qualidade das evidências fornecidas, embora, os artigos tenham apresentado um tamanho amostral relevante (de 47 participantes até 200). Assim, a qualidade da evidência encontrada fica comprometida, especialmente pela ausência de randomização, o que introduz o viés de seleção, e a ausência de cegamentos dos avaliadores, potencializando o viés de performance.

Limitações

A principal limitação encontrada nessa revisão é o baixo número de ensaios disponíveis que abordassem a temática, por se tratar de um tema de relevância atual na medicina. Com relação aos estudos incluídos é possível observar um alto risco de viés de seleção ao se tratar da geração de sequência aleatória e ocultação da alocação, bem como, o viés de performance que coloca

em risco o cegamento dos participantes e profissionais. Ademais, nenhum dos artigos incluídos conseguiu abranger todos os desfechos esperados para a construção da revisão, o que limita a validade externa dos dados sumarizados no presente estudo.

8. CONCLUSÃO

Diante do objetivo de avaliar a eficácia do ozônio na terapia de pacientes acometidos pelo pé diabético, após a análise de dados fornecidos pelos estudos clínicos previamente selecionados criteriosamente, não é possível concluir que há evidências suficientes para afirmar que somente a monoterapia com ozônio, tanto sistêmico, quanto local, é responsável por tratar por completo as úlceras. Entretanto, quando associado a terapia convencional, houve significância na redução do grau da ferida, tamanho da ferida e dor, assim como percebeu-se otimização no tempo de cicatrização, a qual interfere na qualidade de vida do indivíduo, assim como diminuição do tempo de vínculo do paciente com o sistema de saúde, reduzindo os custos operacionais.

Importante ressaltar a escassez de estudos na literatura, e salientar há necessidade de mais ensaios clínicos com metodologias bem desenhadas e baixo risco de viés, que incluem um maior tempo de exposição a terapia com ozônio, padronização do manejo da ozonioterapia, assim com um acompanhamento a longo prazo do paciente submetido prática terapêutica. A ozonioterapia pode ser um importante elemento adjuvante na terapêutica de pacientes diabéticos que possuem úlceras crônicas localizadas nos membros inferiores.

9. REFERÊNCIAS:

1. Cubas MR, Moura O, Santos D, Marina E, Retzlaff A, Letícia H, et al. Pé diabético: orientações e conhecimento sobre cuidados preventivos. *Fisioter em Mov* [Internet]. 2013 Sep [cited 2022 Jun 13];26(3):647–55. Available from: <http://www.scielo.br/j/fm/a/53WdYvfKFMtgKRMPByXGH3q/?lang=pt>
2. Brasil M da SS de A à SD de AB. Manual do pé diabético : estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília : Ministério da Saúde; 2016.
3. Cardoso, Claudia Catelani; Dias Filho, Edson; Pichara NL. Ozonoterapia como tratamento adjuvante na ferida de pé diabético. *Rev Med Minas Gerais*. 2010;20:442–5.
4. Rezende KF, Nunes MAP, Melo NH, Malerbi D, Chacra AR, Ferraz MB. Internações por pé diabético: Comparação entre o custo direto estimado e o desembolso do SUS. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Apr;52(3):523–30.
5. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, Aliyoldashi MH, Moghadam SJ, Khorvash F, et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Jun 13];13(1):822–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641815/>
6. Kushmakov R, Gandhi J, Seyam O, Jiang W, Joshi G, Smith NL, et al. Ozone therapy for diabetic foot. *Med Gas Res* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Jun 13];8(3):111–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30319766/>
7. Brasil C dos deputados do. Reunião de audiência pública sobre projeto de lei 9.001/2017. Brasília; 2017.
8. Larissa N, Da S, Paranaíba SV, Drummond A, De Literatura R. Ozônioterapia na Odontologia. 2019;
9. Bocci V, Aldinucci C. Biochemical modifications induced in human blood by oxygenation-ozonation. *J Biochem Mol Toxicol* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jun 13];20(3):133–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16788956/>
10. Costa Val R, Carlos de Oliveira Silva R, Afonso Nunes T, Karina De Puy Souza T. O papel da oxigenoterapia hiperbárica na doença vascular periférica The role of hyperbaric oxygen therapy in peripheral vascular disease. *J Vasc Br*. 2003;2(3):177–82.
11. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* [Internet]. 2006 [cited 2022 Jun 13];37(4):93–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16624639/>
12. Anagha V.S, Arun V.S, Digamber M.S, Swati V.P, Mahesh S.C, Mrinal V.S et al. Ozone therapy: healing properties of the blue gas. *Int J Oral Heal*

- Dent. 2016;2(1):35–8.
13. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Jun 13];2(1):66–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470237/>
 14. Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, Travagli V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 May 15 [cited 2022 Jun 13];9:2677. Available from: [/pmc/articles/PMC4440430/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26777/)
 15. Gurley, Gurley, B. (1985). Ozone: pharmaceutical sterilant of the future? *Journal of Parenteral Science and Technology* 39(256–261). B. Ozone: pharmaceutical sterilant of the future? *J Parenter Sci Technol*. 1985;39(256–261).
 16. Paulo S. Andréia Aparecida Traina Efeitos Biológicos do Ozônio Diluído em Água na Reparação Tecidual de Feridas Dérmicas em Ratos. 2008;
 17. Pino, E.; Serrano, M.A.; Rodríguez Del Rio M. Aspectos de la ozonoterapia en pacientes con neuropatía periférica epidémica. *Rev Cuba Enferm*. 1999;15(114–118).
 18. Guerra X.V., Limonta Y.N., Contreras I.H., Freyre R.L. RAM. Resultados de los costos en ozonoterapia. *Rev Cuba Enfermer*. 1999;(104–108).
 19. Bocci, V.; Zanardi, I.; Travagali V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspect. *Med Gas Res*. 2011;1:6–15.
 20. Medicina CF de. Resolução 2.181, de 20 de Abril de 2018. *Diário Oficial da União*; p. (131):106.
 21. Saúde M da. Portaria nº 702, de 21 de março de 2018: Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC. *Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil*. Brasil; 2018.
 22. Anzolin A, Da Silveira-Kaross N, Bertol C. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? *Med Gas Res* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jun 13];10(1):54–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189671/>
 23. Jerrett M, Burnett RT, Pope CA, Ito K, Thurston G, Krewski D, et al. Long-term ozone exposure and mortality. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Mar 12 [cited 2022 Jun 13];360(11):1085–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19279340/>
 24. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept—Guidelines and Treatment Strategies. <https://doi.org/10.1080/019195122012717847> [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Jun 13];34(6):408–24. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01919512.2012.717847>
 25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The

- PRISMA Statement. PLOS Med [Internet]. 2009 Jul [cited 2022 Jun 13];6(7):e1000097. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>
26. Training C. Revman [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman/revman-5-download>
 27. PROSPERO [Internet]. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
 28. Álvarez Duarte H et al. Advantages of the ozone therapy in neuro-infective diabetic foot patients. *Rev Cuba Angiol y Cirugía Vasc*. 2014;15(1).
 29. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2005 Oct 31 [cited 2022 Jun 13];523(1–3):151–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198334/>
 30. 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 [cited 2022 Jun 13];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25089169/>
 31. 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]. 2011 Dec 1 [cited 2022 Jun 13];13(12):1255–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751891/>
 32. Rosul M.V PBM. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2016;69(1):7–9.