

Influência da ozonioterapia na cicatrização de úlceras do pé diabético

Autores

Márcio Rabelo Mota

Doutor em Educação Física pela Universidade Católica de Brasília - DF e professor do curso de medicina do UniCEUB.

Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

E-mail: marciomota@gmail.com

Wanessa Souza Ribeiro

Enfermeira do Instituto CER - INSTITUTO DE SAÚDE INTEGRATIVA

Endereço: SEPS 709/909 BLOCO A. SALAS 105 /106 ASA SUL.BRASÍLIA – DF

Email: waneessarreis@gmail.com

Renata Aparecida Elias Dantas

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília - UNB

Instituição: Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

Email: Renata.dantas@ceub.edu.br

Alessandro de Oliveira Silva

Doutor em Educação Física pela Universidade Católica de Brasília - DF (UCB) e professor do curso de medicina do UniCEUB.

Instituição: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

Email: silva.alessandro.oliveira@gmail.com

Amanda Ribeiro Alves

Acadêmica de medicina .Centro universitário de Brasília (UniCEUB)

endereço 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

email: amandazzz@gmail.com

Thiago do Amaral Cavalcante

Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Brasília

Instituição: UniCEUB

endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF, 70790-075

E-mail: thiagoamaral97@gmail.com

Stéfane Mariano Rêgo Crispim

Acadêmica de medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
endereço 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF,
70790-075

email: stefanecrispim.med@gmail.com

Maria Luiza Pereira Rodrigues

Acadêmica de medicina pelo Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
endereço 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília - DF,
70790-075

Email: malup.r52@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Úlcera do pé diabético é uma das complicações de diabetes mellitus que ocorre por causas multifatoriais. A abordagem multidisciplinar e multiprofissional do paciente com pé diabético é recomendada, uma vez que a afecção possui alta prevalência e que as ações de prevenção e controle das lesões são potencialmente eficazes. Há um crescente interesse da comunidade científica e boa aceitação do tratamento com ozônio pelas revistas acadêmicas, apesar de o número de pesquisas acerca do assunto não ser amplo. Desse modo, o objetivo da presente pesquisa foi avaliar a influência da ozonioterapia em pacientes com feridas do pé diabético. **METODOLOGIA:** Tratou-se de revisão narrativa de literatura acerca da terapia com ozônio para tratamento de ferida do pé diabético. Foram utilizados os termos “ozônio”, “ozonioterapia”, “ozonização”, “pé diabético”, “úlceras do pé diabético”, bem como suas traduções para o inglês “ozone”, “ozonotherapy”, “diabetic foot”, “diabetic foot ulcer”. Foram consultadas as bases acadêmicas PubMed, Scielo, Lilacs e EBSCOhost. **RESULTADOS/DISCUSSÃO:** Muitas vezes o tratamento convencional para feridas é ineficiente devido à multiplicação de bactérias resistentes. Para feridas infectadas, primeiramente pode-se empregar o ozônio como desinfetante, pois o gás é tanto bactericida como fungicida, e para se obter uma ferida livre de patógenos; posteriormente, pode-se aplicar doses baixas da mistura gasosa oxigênio-ozônio para acelerar a cicatrização da lesão. Dentre as

formas de tratamento com ozônio estão a utilização de óleo ozonizado sobre a ferida e a aplicação local de uma mistura de gases ozônio e oxigênio diretamente sobre a úlcera. Além disso, o ozônio funciona bem quando insuflado em microambiente controlado (saco plástico). a ozonização, quando comparada ao uso de antibióticos convencionais, pode reduzir o tamanho das lesões e abreviar o tempo de internação dos pacientes a curto prazo, mas aparentemente não promove a cura total da úlcera nem reduz o número de complicações.

CONCLUSÃO: Há um crescente interesse pela comunidade científica e boa aceitação do tratamento com ozônio pelas revistas acadêmicas, apesar de o número de pesquisas acerca do assunto não ser grande. Diversos trabalhos demonstraram resultados positivos da utilização de ozônio como adjuvante da terapia convencional para úlceras do pé diabético, e concluíram que a ozonioterapia é uma ferramenta terapêutica complementar ao tratamento convencional. Apesar disso, ainda há muito a aprofundar acerca do tema e mais pesquisas devem ser conduzidas para validar a ozonioterapia na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Ozônio. Ozonização. Diabetes. Neuropatia periférica. Pé diabético.

INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus é um distúrbio metabólico no qual há hiperglicemia persistente, por deficiência na produção de insulina ou por falha na sua ação, ou devido a ambos os mecanismos, provocando complicações em longo prazo. Pé diabético é um conceito que abrange a presença de alterações como infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos moles associadas a alterações neurológicas e vários graus de doença arterial periférica nos membros inferiores (SBD, 2017).

Pé diabético é o termo relacionado a infecção, ulceração ou destruição de tecidos do pé associadas a neuropatia e/ou doença arterial periférica em extremidades inferiores de uma pessoa com história de diabetes mellitus (IWGDF, 2019), sendo a úlcera do pé diabético a conjugação entre polineuropatia,

deformidade da estrutura anatômica e traumas, conforme ilustra a Imagem 01 (PEDROSA et al., 2016).

Úlcera do pé diabético é uma das complicações de diabetes mellitus que ocorre por causas multifatoriais, como: o risco aumentado de desenvolver neuropatias periféricas; a doença vascular periférica; a pressão nos pés alterada; e a menor resistência a contornar infecções (LIU ET AL., 2015). A abordagem multidisciplinar e multiprofissional do paciente com pé diabético é recomendada, uma vez que a afecção possui alta prevalência e que as ações de prevenção e controle das lesões são potencialmente eficazes (ADA, 2019b; CAIAFA et al., 2011; THOMAZELLI et al., 2015).

A polineuropatia diabética acarreta insensibilidade por dano às fibras nervosas finas (tipo C e delta) pela exposição prolongada à hiperglicemia, associada a fatores cardiovasculares e deformidades estruturais dos pés, por meio do comprometimento das fibras grossas (beta A, alfa). O comprometimento das fibras simpáticas (finas) provoca diminuição ou ausência de sudorese e ressecamento da pele, o que predispõe a rachaduras e fissuras na pele dos pés (PEDROSA et al., 2016).

No paciente com polineuropatia diabética é frequente observar deformidades neuropáticas típicas, como dedos em garra, proeminências de metatarsos e acentuação do arco, o que gera áreas de pressão anormal ao caminhar (PEDROSA et al., 2016).

O traumatismo repetitivo do caminhar não é percebido, devido à perda da sensibilidade protetora plantar e da sensibilidade dolorosa, ocasionando a formação de hiperqueratose e calos.

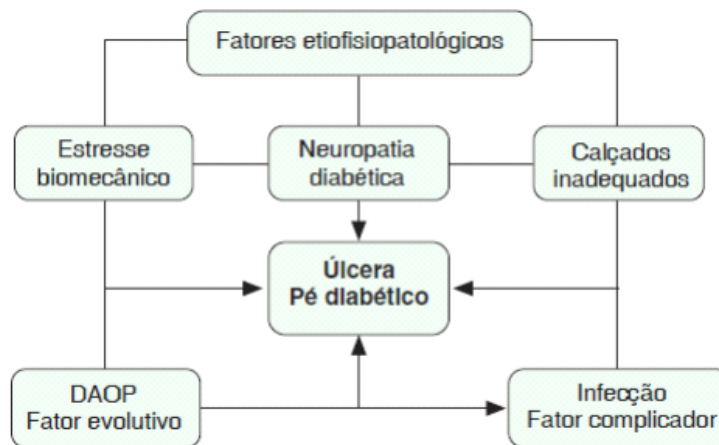


Figura 01. Fatores etiofisiopatológicos da úlcera do pé diabético (PEDROSA et al., 2016).

Após a determinação do mecanismo causador da lesão, a limpeza pelo debridamento é obrigatória e deve ocorrer em até 24 horas para a retirada do tecido infectado, pois a demora no manejo da lesão favorece a disseminação da infecção para os compartimentos do pé (PEDROSA et al., 2016).

A maioria das infecções são polimicrobianas, sendo o *Staphylococcus aureus* o patógeno mais isolado (LIU et al., 2015) e a multirresistência bacteriana é um fato comum, sendo que história prévia de hospitalização, procedimentos cirúrgicos e terapia prolongada com antibióticos de amplo espectro podem favorecer a colonização por bactérias resistentes (PEDROSA et al., 2016).

O tratamento convencional do pé diabético se baseia em alguns princípios básicos gerais: controle metabólico e tratamento de comorbidades; intervenções cirúrgicas ortopédicas para corrigir a hiperpressão sobre a área ulcerada; limpeza; melhoria da irrigação cutânea; educação do doente e familiares (DUARTE & GONÇALVES, 2011). A abordagem multidisciplinar do paciente com pé diabético é recomendada, uma vez que a afecção possui alta prevalência e que as ações de prevenção e controle das lesões são potencialmente eficazes (CAIAFA et al., 2011; THOMAZELLI et al., 2015).

Um dos tratamentos não convencionais em pesquisa é a ozonização das lesões (FERNÁNDEZ et al., 2015). Há um crescente interesse da comunidade científica e boa aceitação do tratamento com ozônio pelas revistas acadêmicas,

apesar de o número de pesquisas acerca do assunto não ser amplo (OZLER et al., 2011) e de o mecanismo exato de atuação do ozônio na melhora das feridas ainda ser desconhecido (LIU et al., 2015). A ozonioterapia faz parte, desde de 2018, das modalidades de práticas integrativas e complementares em saúde incluídas pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), no Sistema Único de Saúde (SUS) (Silva Lemos, 2018).

Sendo assim, o ozônio recebe o papel de potencial tratamento complementar para úlceras do pé diabético, dentre outras lesões de base isquêmica e/ou infecciosa, pois, além de eliminar patógenos, aumenta a oxigenação tecidual, desencadeando sucessivos processos de liberação de citocinas para reparação tecidual (ANUPUNPISIT, 2004; OZLER et al., 2019; TRAVAGLI et al., 2010).

Desse modo, o objetivo da presente pesquisa foi avaliar a influência da ozonioterapia em pacientes com feridas do pé diabético.

METODOLOGIA

Para a estruturação desta revisão narrativa, realizou-se uma pesquisa das informações disponíveis na literatura científica em artigos publicados nas bases de dados Scholar Google, SciELO (Scientific Electronic Library Online), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e EBSCO *host Research Databases*. Foram adotados para a consulta os seguintes termos, nas línguas portuguesa e inglesa: pé diabético, úlceras do pé diabético, complicações do diabetes, ozônio, ozonização e ozonioterapia.

DISCUSSÃO

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação e/ou na secreção da insulina. Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes seja de aproximadamente 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035,

principalmente devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, a maior urbanização, a obesidade e sedentarismo e à maior sobrevivência de pacientes com DM (ADA, 2019b; SBD, 2017).

Os critérios de diagnóstico de DM baseiam-se em sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dL, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L) ou glicemia de 2 h pós-sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL. Desde 2010 utilizam-se critérios adicionais relacionados à dosagem de hemoglobina glicada, quais sejam: HbA1c $\geq 6,5\%$ a ser confirmada em outra coleta ou HbA1c entre 5,7 e 6,4% em indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de diabetes (ADA, 2019b; IWGDF, 2019; SBD, 2017; VAN NETTEN, 2020).

Evidências mostram que intervenções no estilo de vida, com ênfase em alimentação saudável e prática regular de atividade física, reduzem a incidência de diabetes tipo 2. Além disso, evitar o desenvolvimento de obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e sedentarismo, contribui para a prevenção de diabetes, evitando, inclusive, o surgimento ou a progressão de suas complicações crônicas, particularmente as microangiopáticas decorrentes de descontrole metabólico (CAIAFA et al., 2011; SBD, 2017).

Pé diabético

O pé diabético representa um problema econômico significativo, particularmente se a amputação resulta em hospitalização prolongada, reabilitação e uma grande necessidade de cuidados domiciliares e de serviços sociais (LIPSKY et al., 2016; PEDROSA et al., 2016; THOMAZELLI et al., 2015). A prevalência de pacientes diabéticos com risco de desenvolver úlceras nos pés foi de aproximadamente 25% em estudo recente conduzido em um ambulatório interdisciplinar especializado em DM no Brasil (DUARTE & GONÇALVES, 2011; THOMAZELLI et al., 2015).

Define-se a afecção, com base no conceito da OMS (Organização Mundial de Saúde), como a infecção, a ulceração e ou a destruição dos tecidos profundos associadas a anormalidades neurológicas e vários graus de doença

vascular periférica nos membros inferiores (PEDROSA et al., 2016; LEMOS et al., 2018).

As úlceras do pé diabético geralmente resultam de uma combinação entre dois ou mais fatores de risco, como neuropatia e angiopatia, sendo que a infecção raramente é a causa primária do desenvolvimento da lesão ulcerativa. Estima-se que as úlceras nos pés se fazem presentes em aproximadamente 85% de todas as amputações diabéticas (PEDROSA et al., 2016). O tratamento convencional das úlceras do pé diabético consiste no controle da diabetes em tempo integral e na observação sintomatológica dos pés do paciente, sendo adaptado à evolução durante o tratamento (FERNÁNDEZ et al., 2015; DUARTE & GONÇALVES, 2011).

Em caso de infecção faz-se um esquema enérgico e estruturado da biologia da infecção do pé diabético por meio de medidas locais e gerais, classificando as lesões quanto a gravidade, profundidade e tempo de evolução (BERZARTO et al., 2003; DUARTE & GONÇALVES, 2011; LIU et al., 2015). Caso haja dor neuropática pode-se intervir com o uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina), drogas antiepilépticas (gabapentina, carbamazepina) e AINES (DUARTE & GONÇALVES, 2011).

A intervenção local é feita de acordo com a importância e com a cronologia de cada manifestação: o debridamento local dos tecidos necróticos e a drenagem do pus, os curativos locais diários com novos debridamentos, a antibioticoterapia apropriada e a cirurgia ortopédica. Segundo a literatura o uso de antibióticos não é recomendado sem sinais clínicos de infecção, portanto é necessário que se faça a colheita do material, por curetagem, aspiração ou biópsia, para exame bacteriológico com TSA (teste de sensibilidade aos antibióticos (ANUPUNPISIT, 2004; BERZARTO et al., 2003; DUARTE & GONÇALVES, 2011).

Após a análise do material coletado e a classificação da severidade da lesão em 3 classes - leve/moderada, moderada/severa e severa - recomenda-se o uso de antibióticos específicos para cada classe. Em caso de infecção de pele leve e/ou superficial preconiza-se a utilização de antibióticos por via oral de amplo espectro para cocos gram-positivos por sua maior prevalência, sendo estes cefalosporina de 1ª geração, amoxiciclina/ácido clavulônico, clindamicina,

doxiciclina. Em caso de infecções moderadas/severas em que haja risco de perda da extremidade o uso de antibióticos é normalmente parenteral e são sugeridos pela literatura ciprofoxacino + clindamicina, ampicilina/sulbactam, ticarcilina/clavulanato, piperaciclina/tazobactam, ertapenem. Quando a infecção é caracterizada como severa indica-se a via intravenosa e são sugeridos pela literatura ampicilina/sulbactam + aztreonam, piperaciclina/tazobactam + vancomicina, imipenen/cilastatina, clindamicina + tobramicina + ampicilina, e ertapenem. (BERZARTO et al., 2003; DUARTE & GONÇALVES, 2011).

Estresse oxidativo e DM

O estresse oxidativo pode ser definido como o estado de desequilíbrio entre a formação de produtos oxidantes, com a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), e as defesas antioxidantes, apresentando como consequências danos a proteínas, carboidratos, lipídios e ao DNA celular. As EROs atuam como segundos mensageiros que agem na regulação da expressão de genes sensíveis ao sinal redox e na síntese de mediadores inflamatórios, e são neutralizadas por sistemas antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutase, glutathione peroxidase, catalase) e não enzimáticos (glutathione, vitaminas A, C e E, albumina e ácido úrico) (CLAVO & SANTANA-RODRIGUES, 2012; LIU et al., 2015; RE et al., 2012; SBD, 2017).

O estresse oxidativo e a disfunção endotelial são considerados eventos precoces no desenvolvimento de complicações tanto micro quanto macrovasculares do diabetes, uma vez que as EROs encontram-se em grande quantidade desde as fases iniciais do diabetes, aumentando com a evolução da doença. A auto-oxidação da glicose - aumentada no meio intracelular em curso de diabetes - também é capaz de produzir radicais livres. O ânion superóxido mitocondrial pode atuar como um fator iniciador de uma cascata de eventos que resulta em maior produção de EROs. O ânion superóxido é capaz de inativar o óxido nítrico (NO) produzido no endotélio, o que provoca a disfunção endotelial, considerada a alteração mais precocemente detectável nas doenças vasculares (ADA, 2019a; LEONARDI, 2013; SBD, 2017).

Ozonioterapia

Diversos trabalhos obtiveram resultados encorajadores da utilização de ozônio como adjuvante da terapia convencional para úlceras do pé diabético, uma vez que concluíram que a ozonioterapia é uma ferramenta terapêutica complementar que auxilia na melhora da qualidade de vida de pacientes com pé diabético (ANUPUNPISIT, 2004; FERNÁNDEZ et al., 2015; IZADI et al., 2019) e reduz a necessidade de amputação do membro acometido (IZADI et al., 2019).

A literatura relata a descoberta do ozônio como terapia desde meados do século XIX, quando foi utilizado durante a 1ª Guerra Mundial para tratar soldados acometidos por infecções anaeróbicas de *Clostridium sp.*, sensíveis ao O₃ (TRAVAGLI et al., 2010; VALACHI et al., 2005). Em um dos primeiros artigos sobre o assunto publicado na revista *The Lancet*, Stoker (1916) refere algumas propriedades do ozônio, como o aumento do fluxo sanguíneo no local da lesão e o efeito microbicida do gás, após a observação de 21 casos de lesões de tíbia e fêmur de soldados após a guerra. A ozonioterapia começou a ser utilizada na medicina há mais de 20 anos como complemento de terapias estéticas e como potencial agente no tratamento de doenças raras (RE et al., 2012).

O processo de ozonização da água consiste em borbulhar o gás ozônio na concentração de 20 a 100µg/mL em água duplamente destilada, por um tempo médio de 5 a 20 minutos, de forma a atingir a concentração final da solução de 5 a 25µg/mL (BOCCI, 2005; BOCCI et al., 2009). Sabe-se que a molécula de O₃ pode permanecer estável por até dois anos a 4 °C em azeite de oliva ozonizado, sendo um veículo ideal para uso tópico em pele e mucosas, apesar de as condições de borbulhamento do gás não estarem padronizadas (BERZARTO et al., 2003; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, 2013; TRAVAGLI et al., 2010; VALACHI et al., 2005).

O termo “ozonizado” deve ser usado em associação à concentração de peróxidos presentes na solução, pois os compostos que reagem com o ozônio possuem a capacidade de oxigenar as lesões sem causar irritações na pele quando em concentrações adequadas (TRAVAGLI et al., 2010). Atualmente, sabe-se que o gás, em períodos de exposição e concentrações adequados, possui efeitos benéficos, com a vantagem de a administração poder ser realizada

utilizando diversos veículos (VALACHI et al., 2005), sendo que a dosagem deve ser avaliada de acordo com a indicação médica e com a condição do paciente (ABOZ).

O ozônio atua modulando os sistemas oxidantes e antioxidantes do organismo (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, 2013). As moléculas oxidativas, dentre as quais está o oxigênio, possuem papel importante em processos fisiológicos: as espécies reativas de oxigênio, também conhecidas como radicais livres, provocam estresse oxidativo nas células. No entanto, quando isso ocorre de forma controlada, observa-se aumento de importantes mediadores dos efeitos terapêuticos da aplicação de ozônio (OZLER et al., 2019), como interleucinas e interferon (ABOZ, 2016; Bocci, 2005).

Na revisão de Travagli e cols (2009), foi observado que tanto altas como baixas concentrações de ozônio nas soluções utilizadas para tratamento tópico de feridas são prejudiciais, enquanto concentrações medianas são apropriadas e benéficas para o fechamento da lesão. Segundo a ABOZ (2016), o ozônio, ao ser administrado ao paciente por autohemoterapia em doses baixas, pode ativar o sistema imunológico produzindo citocinas pró-inflamatórias.

O gás ozônio é produzido durante a formação do complexo antígeno-anticorpo. Assim, na ozonioterapia tópica, a molécula contribui acelerando a formação de tecido de granulação e diminuindo o tempo de cicatrização, além de ser um meio de adaptação ao estresse oxidativo (FERNÁNDEZ et al., 2015). A ação do ozônio se baseia nas reações e interações do O₃ dissolvido na água corporal com moléculas inorgânicas e orgânicas, pois há geração de diversos radicais livres (BOCCI et al., 2009).

Sabe-se que o ozônio possui um mecanismo de ação duplo, pois age tanto como analgésico como anti-inflamatório, uma vez que atua reduzindo a produção de mediadores inflamatórios prejudiciais ao processo de cicatrização, oxidando metabólitos mediadores da dor e melhorando a microcirculação sanguínea no local da inflamação, aumentando a entrega de oxigênio aos tecidos (ANUPUNPISIT, 2004; FERNÁNDEZ et al., 2015; LEONARDI, 2013; RE et al., 2012).

Foi demonstrado que diversas feridas, como escaras de decúbito, abscessos e úlceras apresentam melhora rápida quando há utilização de autohemoterapia com ozônio associada ao tratamento tópico com ozonização direta da lesão ou com água ozonizada tanto com objetivo de limpeza como de efeito estimulante da molécula. Além disso, o aumento do metabolismo e das respostas imunológicas contribuem com os resultados (BOCCI, 2004).

Do ponto de vista farmacológico, o ozônio não pode ser considerado uma droga, mas sim um agente fisio-farmacológico, uma vez que age ativando diversas cascatas de segundos mensageiros, não se ligando diretamente a receptores específicos (FERNÁNDEZ et al., 2015; RE et al., 2012; STOKER, 1916).

Muitas vezes o tratamento convencional para feridas é ineficiente devido à multiplicação de bactérias resistentes a metilina em microambientes hipóxicos, como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (TRAVAGLI et al., 2010). Para feridas infectadas, primeiramente pode-se empregar o ozônio como desinfetante, pois o gás é tanto bactericida como fungicida, e para se obter uma ferida livre de patógenos; posteriormente, pode-se aplicar doses baixas da mistura gasosa oxigênio-ozônio para acelerar a cicatrização da lesão (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, 2013). A conclusão do experimento de Leonardi (2013) corrobora a ideia de que o ozônio pode reduzir a colonização fúngica de feridas prevenindo infecções.

É importante ressaltar que o ozônio funciona bem quando insuflado em microambiente controlado (saco plástico) porque se dissolve na água presente na superfície lesionada e nas secreções exsudativas, ao passo que não interage com a pele íntegra e hídrica (IZADI et al., 2019; TRAVAGLI et al., 2010). No entanto, pode se tornar bastante tóxico ao reagir com alguns íons presentes na água não destilada ou em solução salina fisiológica (NaCl 0,9%), por exemplo (BOCCI, 2004; BOCCI et al., 2009; VALACHI et al., 2005).

Há um crescente interesse pela comunidade científica e boa aceitação do tratamento com ozônio pelas revistas acadêmicas, apesar de o número de pesquisas acerca do assunto não ser grande (OZLER et al., 2019). É preciso frisar que o ozônio pode ser utilizado como adjuvante na terapia convencional, já que sua função principal não é substituir os fármacos, mas sim

melhorar os resultados do tratamento clínico e farmacológico (CLAVO & SANTANA-RODRIGUES, 2012; Re et al., 2012).

Dessa forma, o ozônio ressurgiu como potencial tratamento complementar para úlceras do pé diabético, dentre outras lesões de base isquêmica e/ou infecciosa, pois, além de eliminar patógenos, aumenta a oxigenação tecidual, desencadeando sucessivos processos de liberação de citocinas para reparação tecidual (ANUPUNPISIT, 2004; BERZARTO et al., 2003; OZLER et al., 2019; RE et al., 2012, SOLOVĂSTRU et al., 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível perceber que há aproximadamente 100 anos pesquisadores trabalham para divulgar a ozonioterapia como método complementar ao tratamento convencional de lesões ulcerativas da pele, dentre essas as úlceras do pé diabético.

Há um crescente interesse pela comunidade científica e boa aceitação do tratamento com ozônio pelas revistas acadêmicas, apesar de o número de pesquisas acerca do assunto não ser grande. Diversos trabalhos demonstraram resultados positivos da utilização de ozônio como adjuvante da terapia convencional para úlceras do pé diabético, e concluíram que a ozonioterapia é uma ferramenta terapêutica complementar ao tratamento convencional.

No entanto, ainda há muito a esclarecer acerca do tema e mais pesquisas devem ser conduzidas com metodologia apropriada para que a utilização do ozônio seja validada e amplamente aceita pela comunidade acadêmica e pelos profissionais da saúde.

REFERÊNCIAS

1. ADA, American Diabetes Association. Diabetes Care 2019a. Jan; 42 (Supplement 1): S124-S138. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S011>
2. ADA, American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes- 2019. Diabetes Care 2019b; 42 (Suppl. 1): S1-S2. doi:<https://doi.org/10.2337/dc19-SINT01>

3. ABOZ- Associação Brasileira de Ozonioterapia. **Informações que a sociedade européia de ozonioterapia recomenda que sejam dadas aos pacientes**. Disponível em: <http://www.aboz.com.br>
4. ANUPUNPISIT, Vipavee et al. Characterization of infected diabetic wound after ozonated water therapy. วารสาร การ แพทย์ และ วิทยาศาสตร์ สุขภาพ (**Journal of Medicine and Health Science**), v. 11, n. 1, 2008.
5. BERZARTTO A, Vaiano F, Frazini M. Ozone therapy of nonhealing foot and leg ulcers in diabetic patients. **Eur J Clin Invest** 2003; 33(1):44-6.
6. BOCCI, Velio. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. **Mediators of inflammation**, v. 13, 2004.
7. BOCCI, Velio. **Ozone: A new Medical Drug**. 2005. Springer.
8. BOCCI, Velio et al. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. **Medicinal research reviews**, v. 29, n. 4, p. 646-682, 2009.
9. CAIAFA, Jackson Silveira et al. Atenção integral ao portador de pé diabético. **Jornal vascular brasileiro**, v. 10, n. 4, p. 1-32, 2011.
10. CLAVO, Bernardino; SANTANARODRIGUEZ, Norberto. Are we ready for a medical ozone challenge?. **Journal of Experimental and Integrative Medicine**, v. 2, n. 3, p. 189, 2012.
11. DUARTE, Nádia; GONÇALVES, Ana. Pé diabético. **Angiologia e cirurgia vascular**, v. 7, n. 2, p. 65-79, 2011.
12. FERNÁNDEZ, José Luis Calunga et al. Presentación de un caso de pie diabético neuro-infeccioso tratado con ozonoterapia. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, v. 46, n. 2, p. 195-202, 2015.
13. IZADI, Morteza et al. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 822-825, 2019.
14. LEMOS, Camila da Silva et al. Práticas integrativas e complementares em saúde no tratamento de feridas crônicas: revisão integrativa da literatura. **Aquichan**, v. 18, p. 327-342, 2018.
15. LEONARDI, M. Possibilities of Medical Ozone. **International Journal of Ozone Therapy**, v. 12, n. 2, p. 131-132, 2013.
16. LIU, Jian et al. Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2015.
17. LIPSKY, Benjamin A. et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 32, p. 45-74, 2016.
18. MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, Gregorio. La ozonoterapia gana evidencias científicas en el campo clínico. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 47, n. 1, p. 1-4, 2013.

19. Ozler, Megmet et al. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews- Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019;13(1):822-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>.
20. PEDROSA, HC et al. **Pé Diabético- Avaliação e tratamento**. In. *Endocrinologia clínica/ Lucio Vilar...* [et al]- 6. ed- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
21. RE, Lamberto; MALCANGI, Giuseppe; MARTINEZ-SANCHEZ, Gregorio. Medical ozone is now ready for a scientific challenge: current status and future perspectives. **Journal of experimental and Integrative Medicine**, v. 2, n. 3, p. 193-196, 2012.
22. SBD, Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. São Paulo: Editora Clannad; 2017.
23. LEMOS, Camila da Silva et al. Práticas integrativas e complementares em saúde no tratamento de feridas crônicas: revisão integrativa da literatura. 2018.
24. SOLOVĂSTRU, Laura Gheucă et al. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and α -bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. **Advances in skin & wound care**, v. 28, n. 9, p. 406-409, 2015.
25. STOKER, George. THE SURGICAL USES OF OZONE. **The Lancet**, v. 188, n. 4860, p. 712, 1916.
26. THOMAZELLI, Fúlvio Clemo Santos; MACHADO, Caroline Boeira; DOLÇAN, Kalinka Sana. Análise do risco de pé diabético em um ambulatório interdisciplinar de diabetes. **Rev. AMRIGS**, p. 10-14, 2015.
27. TRAVAGLI, V. et al. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. **Mediators of inflammation**, v. 2010, 2010.
28. VALACCHI, Giuseppe; FORTINO, V.; BOCCI, V. The dual action of ozone on the skin. **British Journal of Dermatology**, v. 153, n. 6, p. 1096-1100, 2005.
29. VAN NETTEN, Jaap J. et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 36, p. e3268, 2020.