

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

CARLOS EDUARDO SERRA

**OZONIOTERAPIA NAS FERIDAS PÓS-OPERATÓRIAS: REVISÃO DE  
LITERATURA.**

BAURU

2022

CARLOS EDUARDO SERRA

**OZONIOTERAPIA NAS FERIDAS PÓS-OPERATÓRIAS: REVISÃO DE  
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos para  
obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário Sagrado  
Coração.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Ma. Gabriela de Souza  
Canata Rodrigues

BAURU  
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com  
ISBD

S487o

Serra, Carlos Eduardo

Ozonioterapia nas feridas pós-operatórias: revisão de literatura /  
Carlos Eduardo Serra. -- 2022.

35f.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Gabriela de Souza Canata Rodrigues

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) -  
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru -  
SP

1. Cicatrização. 2. Ferida Operatória. 3. Ozonioterapia. I.  
Rodrigues, Gabriela de Souza Canata. II. Título.

CARLOS EDUARDO SERRA

**OZONIOTERAPIA NAS FERIDAS PÓS-OPERATÓRIAS: REVISÃO DE  
LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como parte dos requisitos para  
obtenção do título de bacharel em  
Biomedicina - Centro Universitário Sagrado  
Coração.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Banca examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Ma. Gabriela de Souza Canata Rodrigues  
Centro Universitário do Sagrado Coração

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Fernanda Furlanetto Bellentani  
Centro Universitário do Sagrado Coração

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar à minha prezada orientadora, professora Gabriela, que me conduziu para redigir esse trabalho com todo carinho e paciência.

A coordenadora do curso Andrea que sempre me incentivou, acolheu e não me deixou desistir.

A minha banca, professora Fernanda, que durante meus anos de faculdade sempre acreditou no meu potencial e me orientou pessoalmente e profissionalmente.

A minha mãe Fatima, a minha maior motivação, que diante de tantas circunstâncias, manteve a fé de suporte para concluir esse curso

Ao meu pai Antonio. A minha irmã Amanda

Ao meu sobrinho Enrico, com todo amor e inocência de uma criança.

A toda infraestrutura que o Centro Universitário do Sagrado coração me proporcionou.

Aos meus amigos, em especial o Rafael Trevisan que se manteve ao meu lado em todas as necessidades.

A minha psicóloga Mariana, que condicionou meus pensamentos e atitudes para chegar até aqui

Ao meu psiquiatra Osvaldo.

À Deus e ao Universo, sempre presente que me concederam forças para vencer os obstáculos da vida e me guiando para uma trajetória e vida de sucesso.

## RESUMO

**Introdução:** A cicatrização de uma ferida envolve uma gama de eventos relacionados ao tipo da lesão. Ao se tornar complexa, a ferida pode aumentar a mortalidade, os custos associados ao tratamento, entre outros. É necessário que os profissionais ofereçam alternativas que auxiliem no processo de cicatrização a fim de evitar estas intercorrências. A ozonioterapia, consiste em uma técnica com propriedades terapêuticas utilizando o ozônio medicinal devido a sua versatilidade. **Justificativa:** Este estudo justifica-se pelo crescente número de procedimentos cirúrgicos realizadas no Brasil, e sabe-se que estas intervenções, em algumas situações, podem apresentar intercorrências acarretando lesões teciduais, hematomas e edemas. Desta forma, a ozonioterapia foi investigada como um método para o tratamento de pacientes com feridas pós-operatórias. **Objetivo:** Visa demonstrar as funções e os efeitos da técnica da ozonioterapia em pacientes que apresentam feridas. **Metodologia:** Este estudo trata-se de uma revisão de literatura realizada em repositórios e periódicos internacionais. **Resultados e Discussão:** Foram incluídos na revisão 9 artigos que atenderam aos critérios estabelecidos na metodologia descrita. Os estudos coletados nesta revisão demonstraram a bons resultados da ozonioterapia na cicatrização de feridas em períodos de tratamento que variam de 3 a 33 dias, dependendo do tipo, grau de lesão e as vias de administração do ozônio. Em comparação com métodos convencionais, a ozonioterapia indicou uma melhora na cicatrização das feridas e as respostas biológicas sugerem uma modulação do sistema imunológico, com o efeito antimicrobiano direto, imunorregulação, defesas antioxidantes, modificação epigenética, efeitos biossintéticos, analgésicos e vasodilatadores. **Conclusão:** Diante do exposto, conclui-se que os resultados obtidos com esta pesquisa sugerem o potencial da ozonioterapia para a prática clínica convencional.

**Palavras Chave:** Cicatrização. Ferida operatória. Ozonioterapia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The healing of a wound involves a range of events related to the type of injury. By becoming complex, the wound can increase mortality, costs associated with treatment, and more. It is necessary that professionals offer alternatives that help in the healing process in order to avoid these complications. Ozone therapy, consists of a technique with therapeutic properties using medicinal ozone due to its versatility. **Justification:** This study is justified by the growing number of surgical procedures performed in Brazil, and it is known that these interventions, in some situations, can present complications causing tissue lesions, hematomas, and edema. Thus, ozone therapy was investigated as a method for treating patients with postoperative wounds. **Objective:** aims to demonstrate the functions and effects of the ozone therapy technique on patients with wounds. **Methodology:** This study is a literature review conducted in international repositories and journals. **Results and Discussion:** Nine articles that met the criteria established in the described methodology were included in the review. The studies collected in this review demonstrated the good results of ozone therapy in wound healing in treatment periods ranging from 3 to 33 days, depending on the type, the degree of injury and the routes of ozone administration. Compared to conventional methods, ozone therapy indicated improved wound healing and the biological responses suggest a modulation of the immune system, with the direct antimicrobial effect, immunoregulation, antioxidant defenses, epigenetic modification, biosynthetic, analgesic, and vasodilatory effects. **Conclusion:** Given the above, it is concluded that the results obtained from this research suggest the potential of ozone therapy for conventional clinical practice.

**Keywords:** Healing. Operative wound. Ozone therapy.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AHT Auto-hemoterapia

CRBM Conselho Regional de Biomedicina



## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1** - Vias de administração do ozônio.

**Tabela 2** - Distribuição dos artigos pesquisados, de acordo com a identificação dos efeitos terapêuticos do ozônio aplicado em lesões de pele: autores, ano de publicação, título, periódico, tipo de pesquisa e síntese do conhecimento.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>16</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>5.1 Tratamentos comumente utilizados em feridas pós-operatórias .....</b>	<b>18</b>
<b>5.2 Ozonioterapia .....</b>	<b>19</b>
<b>5.3 Métodos de entrega do ozônio .....</b>	<b>20</b>
<b>5.3.1 Hidroterapia ozonizada.....</b>	<b>21</b>
<b>5.3.2 Óleo ozonizado .....</b>	<b>22</b>
<b>5.3.3 Oxigênio-ozônio .....</b>	<b>23</b>
<b>5.3.4 Auto-hemoterapia ozonizada.....</b>	<b>24</b>
<b>5.4 Respostas biológicas associadas a ozonioterapia .....</b>	<b>24</b>
<b>5.5 Avanços da ozonioterapia na dermatologia .....</b>	<b>26</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O tegumento humano é composto por três camadas: hipoderme (ou tecido subcutâneo), derme e epiderme. A hipoderme, considerada a camada mais profunda de tegumento, representada entre 15% a 30% do peso corporal (MAGALHÃES, s.d.), tem por principais funções: a reserva de energia (a exemplo, pode-se dar os casos de jejuns prolongados, que utilizam de energia acumulada no tecido adiposo) e a defesa contra choques físicos; além de servir como isolante térmico – contribuindo para a regulação da temperatura corporal.

A camada intermediária e mais espessa da pele, denominada derme (ou cório), tem por funções principais: garantir a elasticidade e resistência da pele, além da nutrição e oxigenação da epiderme (visto ser ricamente vascularizada). Segundo MAGALHÃES (s.d.), na “derme também existem vasos linfáticos, glândulas, folículos capilares e nervos que proporcionam a sensação do toque, dor, pressão e temperatura”. De mais a mais, esta estrutura possui duas camadas: a papilar, formada pelo tecido conjuntivo frouxo, e a reticular, formada pelo tecido conjuntivo denso.

Adiante, quanto à camada externa, a epiderme, pode-se dizer ser aquela que não detém de vascularização e é composta por várias outras camadas de células. É formada por tecido epitelial estratificado pavimentoso e queratinizado. Como função, apresenta: a absorção de raios ultravioletas, evita a perda de água, promove a sensação de tato e serve de barreira de proteção do organismo. É de suma importância dizer que esta camada apresenta constante regeneração.

Em razão de ser a primeira linha de defesa contra micro-organismos patógenos, ocorrendo a quebra da integridade da pele, inicia-se, imediatamente, o processo de cicatrização para restaurar o tecido então lesado – ou o processo de regeneração, a depender do caso. Quanto à cicatrização, alvo mais detalhado ao decorrer deste artigo, esta subdivide-se em três fases (a inflamatória, a de proliferação e a de maturação), que podem ocorrer simultaneamente. “A formação da cicatriz tem início cerca de 24 horas após a lesão e, em torno de 3-5 dias já é possível observar a presença de tecido de granulação” (GUIMARÃES, 2020).

Em contrapartida ao processo de regeneração/cicatrização, têm-se a formação de feridas, que ocorrem quando “há uma perda de continuidade ou da integridade da pele e/ou do tecido subcutâneo que podem chegar inclusive a camadas mais profundas como músculos, tendões e ossos, dependendo da gravidade do ferimento” (CARVALHO, s.d.). As feridas podem ser classificadas como “simples, quando o tempo e as fases de cicatrização acontecem de maneira ordenada e de acordo com um tempo previsto para o tipo e extensão da lesão” (SOBEST, s.d.) ou complexas, quando “não respondem ao tratamento adequado de acordo com a etiologia (fator causal) por complicações metabólicas ou fisiológicas” (SOBEST, s.d.).

Atualmente, sabe-se que não somente profissionais da medicina atuam na cura ou amenização dos efeitos causados pelas feridas e/ou na cicatrização/regeneração do tecido. Aprovada a Resolução nº. 321/2020, pelo Conselho Federal de Biomedicina (CFBM), fora possível a expansão da habilitação aos profissionais da biomedicina, que, especificamente, estão autorizados às atividades que envolvam ozonioterapia.

A Biomedicina Estética teve início em 2006, com o projeto da biomédica Dra. Ana Carolina Puga (PUGA, 2013) e, em outubro de 2010, o Conselho Regulador da categoria aprovou, por unanimidade, esta vertente. “A atuação do biomédico esteta é aplicando e desenvolvendo tratamentos para disfunções estéticas faciais e corporais, envelhecimento fisiológico que estão ligados à pele, metabolismo e tecido adiposo” (SOUZA, *et al*, 2017, p. 04).

O engajamento estético, na atualidade, apresenta nítido crescimento, estando, o Brasil, em terceiro lugar entre os países que mais consomem produtos estéticos (SENAC, 2016). Nesse sentido, é inadmissível entender a estética apenas como embelezamento. Esta transpassa a denotação para se referir, também, aos tratamentos mais profundos que englobam a pele.

Dada pela Resolução 321/2020, do CFBM, a possibilidade da ozonioterapia, consiste em uma técnica com propriedades terapêuticas dada pela mistura entre oxigênio e ozônio, podendo ser utilizada em diversas vias de administração (HAYASHI; FRIOLANI, 2018). Também, pode ser definida como uma terapia bio-oxidativa, na qual a junção gasosa pode ser injetada diretamente no local de interesse ou dissolvida em soros, óleos e água para a obtenção de resultados benéficos à saúde do paciente (BOCCI, 2004 *apud* TIWARI *et al*). A concentração utilizada deste gás, produz efeitos que variam de modulações imunológicas, anti-inflamatórias, bactericidas ou antivirais.

Nesse sentido, o oxigênio-ozônio tem sido usado como método opcional ou complementar para o tratamento de feridas que não cicatrizam com facilidade ou que

possuem um alto grau de infecção, dada sua propriedade antibactericida; “o gás ozônio é uma molécula com demasiado potencial oxidativo que em contato com células do organismo pode induzir uma série de reações bioquímicas” (SCIORSCI, 2020, p. 240-246). O poder oxidante desta substância pode exercer grandes funções frente às diversas patológicas, vez que inativa mediadores que estão associados a diversas doenças; além de ser produzido naturalmente no organismo, o que o torna uma molécula biológica (LUIES, 1997 *apud* TRALDI, 2019).

Por assim ser, utilizando-se de extenso material bibliográfico, científico e prático, o presente artigo versará sobre a importância da ozonioterapia em feridas pós-operatórias; comparando métodos, benefícios e avanços desta terapia, quando comparada às tradicionais.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Os impactos provocados por feridas em pacientes, geram incômodos, sofrimento, perda da autoestima, isolamento social, gastos financeiros, afastamento do trabalho e alterações psicossociais. (MARCHESINI; RIBEIRO, 2020). Em razão disso, o crescimento do número de insatisfações pós cirúrgicas, vem a corroborar com os índices no Brasil e a expansão da indústria da beleza, dos cuidados com o corpo e da metamorfose corporal. Ocorre, no entanto, que lesões teciduais, inchaços, hematomas e edemas, algumas das vezes, são consequências deste ramo mercadológico (MACEDO, 2014). Assim, visando demonstrar as benesses e vantagens da ozonioterapia, o presente artigo versará sobre como este ramo estético e legalizado pelo CRBM, vem contribuindo aos que necessitam de amparo às adversidades causadas pelas feridas.

### **3. OBJETIVOS**

O objetivo primário do presente artigo, visa demonstrar as funções e os efeitos da técnica da ozonioterapia em pacientes que apresentam feridas. Demonstrar-se-á, também, de forma sucinta, os demais benefícios desta prática em casos que a permitem ser utilizada, visto que se tem um ramo mercadológico em ascensão e que apresenta relevantes benesses em sua utilização.

#### 4. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do presente conteúdo, fora realizado uma revisão bibliográfica, traçando metas de busca; explorando bases de dados e a identificação de artigos através de palavras chaves. Extraiu-se e redigiu-se conteúdos de revisão.

É necessário ser sucinto e trabalhar somente a leitura que lhe agregue valor na peça:

[...] na construção do referencial teórico, é interessante levantar o que já foi publicado a respeito do objeto sob sua investigação, identificando-se as várias posições teóricas sobre o assunto. É bom lembrar a redação deste conteúdo não constitui um resumo das várias obras existentes sobre o tema. Ou seja, as várias posições teóricas não devem ser apenas relatadas de forma resumida; mas, sobretudo, devem ser analisadas e confrontadas. Lacunas que você tenha percebido nesses trabalhos, isto é, pontos frágeis ou não discutidos, bem como conclusões com as quais você concorda ou discorda, devem ser mencionadas e justificadas. [...] A argumentação direcionada para o problema deve ser construída com profundidade, coerência, clareza e elegância (VERGARA, 2007, p.36).

Isso posto, de acordo com Lima e Miotto (2007), uma revisão bibliográfica possibilita um amplo alcance de informações, porém essa flexibilidade não permite que haja o descompromisso com a organização, exige que o realizador tenha uma vigilância constante, seguida de métodos e com os devidos objetivos. Lakatos e Marconi (1992) explicam que a pesquisa bibliográfica compreende em oito fases distintas: escolha do tema; elaboração do plano de trabalho; identificação; localização; compilação; fichamento; análise e interpretação; e redação. As pesquisas relevantes ao tema foram realizadas de março a outubro de 2022.

O período de estudo e coleta de informações aconteceram de março a outubro de 2022. O mesmo visa literatura sobre a ozonioterapia em pós-operatório de cirurgia plástica. Para a revisão, foram utilizados artigos científicos em português, espanhol e inglês, livros e sites oficiais que validam o assunto escolhido. Selecionando aproximadamente 200 artigos que sustentam dados que vão decorrer esse trabalho são referências como plataformas Scielo, Bireme e PubMed “plastic surgery”, “World Health Organization” “post-surgery”. Materiais em que não haviam tese comprovadas e necessárias para estar presente revisão, foram



descartados. Os artigos selecionados compreenderam data de publicação entre 2012 à 2022, dos quais 25 foram incluídos nesse trabalho.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

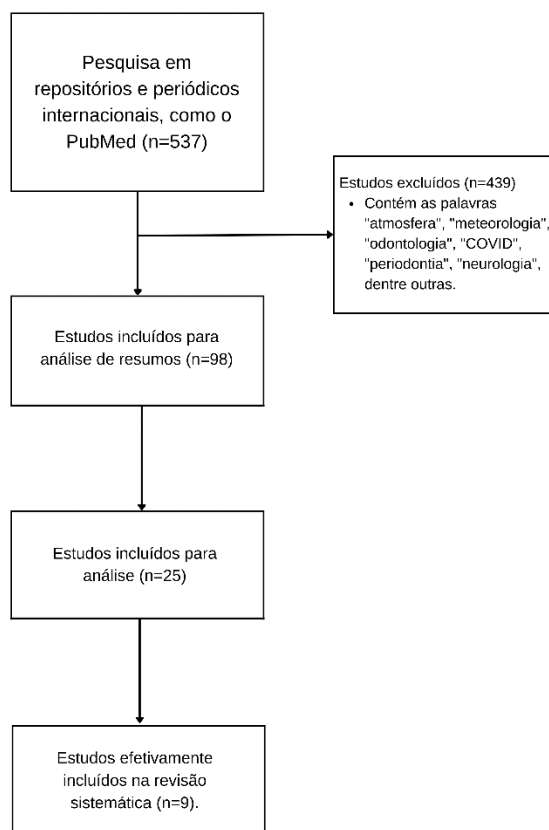
O objetivo desta revisão de literatura foi determinar a eficácia de ozônio como terapia avançada para o tratamento de feridas pós-operatórias. Os estudos foram selecionados em repositórios e periódicos internacionais, os descritores utilizados para a busca na plataforma foram: *ozone therapy wound*; *ozone healing*. Através deste procedimento de busca foram identificadas, inicialmente, 537 publicações potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão.

Em seguida, foram selecionados os artigos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

- Estudos controlados randomizados (ensaios *in vitro*, pré-clínicos e clínicos) em mamíferos;
- Tipos de intervenção utilizando a ozonioterapia (água, óleo, oxigênio e sangue).

A metodologia aplicada está descrita na Figura 1.

**Figura 1.** Diagrama dos parâmetros de busca e seleção de estudos.



Fonte: Autoria própria (2022).

### 5.1 Tratamentos comumente utilizados em feridas pós-operatórias

As feridas cirúrgicas são classificadas como agudas e, por serem intencionais, são planejadas e realizadas de modo a reduzir os riscos de complicações. Têm tendência à regressão espontânea e completa, em um prazo esperado. No entanto, podem tornar-se complexas quando apresentam complicações no processo de cicatrização e crônicas, por terem uma longa duração (TOWNSEND et al. 2004).

A cicatrização de uma ferida é um evento multifatorial, e envolve uma enorme gama de eventos relacionados ao tipo da lesão e fatores influenciadores, onde o tecido lesionado é substituído por um tecido conjuntivo, o processo de cicatrização é dividido didaticamente em três fases: inflamatória, proliferação ou granulação e remodelamento ou maturação. Quando se passa por um procedimento cirúrgico a boa resposta da cicatrização está relacionada aos tratamentos e cuidados do indivíduo (BEHEGARAY et al., 2017, SANTOS et al., 2013).

Os curativos podem atuar como barreira física para proteger a incisão e absorver o exsudado da ferida, mantendo-a seca, limpa e evitando a contaminação bacteriana da área

circundante. Eles podem ser classificados de acordo com a função (oclusiva ou absorvente), quanto ao tipo de material (como hidrocolóide ou colágeno) e a forma de apresentação (por exemplo: filme e espuma) (VIEIRA et al. 2018).

Quando uma ferida se torna complexa, pode aumentar a mortalidade, o tempo de permanência do paciente, e também os custos associados ao tratamento, portanto é necessário que a equipe médica conheça alternativas que auxiliem no processo de cicatrização, para que o paciente possa retornar às suas atividades habituais o quanto antes. Atualmente, como demonstrado por outros estudos, o tempo médio de cicatrização de feridas complexas é de 45 dias com os curativos clássicos, de três a oito semanas com ácido hialurônico. Em pacientes tratados com plasma rico em plaquetas (PRP) e curativo de ácido hialurônico com complexo hialuronato-iodo, o tempo médio de cicatrização foi de 18 semanas (AGOSTI et al. 2016).

Uma outra abordagem que se destaca na terapêutica de lesões é o LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation – amplificação da luz por emissão estimulada de radiação). Trata-se de uma terapia não invasiva, não térmica, asséptica, indolor, com boa relação custo-benefício e sem efeitos colaterais. (LEAL et al., 2012). Os lasers de baixa potência (chamados também de LLLT) são utilizados para fins terapêuticos e bioestimuladores, agindo principalmente como aceleradores em processos cicatriciais, além de possuírem efeitos redutores de dor e anti-inflamatórios. Em tecidos epiteliais o laser causa a proliferação, migração e adesão de células e ativa os fatores de crescimento (CAVALCANTI et al., 2011; RODRIGUES et al. 2020; SILVA et al., 2002).

Há também a terapia com ozônio, que é uma modalidade de tratamento reconhecida em mais de 16 países com mais de 35 anos de experiência clínica, mas seu uso generalizado ainda é limitado. Na literatura demonstrou-se que a ozonioterapia melhora a cicatrização das feridas, modula o sistema imunológico e atua como um agente antibacteriano (SHAH et al., 2011)

Como é uma técnica versátil, pode ser utilizada para diversos tratamentos; em conformidade com a revisão de literatura, verificou-se diversas formas de aplicabilidade, como na forma de gás, no que chamamos de saco de ozônio, por via tópica sendo homogeneizado em água ou óleo, por via subcutânea, retal e até mesmo pela auto-hemoterapia ozonizada. Nota-se que os benefícios da cicatrização de feridas estavam associados a pacientes que apresentavam feridas necrosadas e infeccionadas, amputação com agravantes que prejudicam a cicatrização, úlceras venosas e do pé diabético.

## **5.2 Ozonioterapia**

A ozonioterapia consiste na utilização do ozônio medicinal (mistura de oxigênio e ozônio em concentrações distintas) em procedimentos terapêuticos para tratamento de diversas doenças, e é uma prática amplamente utilizada na medicina. Ozônio (O<sub>3</sub>) é amplamente reconhecido como um dos melhores agentes bactericidas, antivirais e antifúngicos e é utilizado como agente terapêutico clínico para feridas crônicas. Os efeitos benéficos do O<sub>3</sub> na cicatrização de feridas podem ser considerados devido à diminuição da infecção bacteriana, melhora na cicatrização de feridas dérmicas ou aumento da tensão de oxigênio por exposição a O<sub>3</sub> na área da ferida. Concomitante proporcionar diversos benefícios para acelerar o reparo tecidual em diversos processos de cicatrização, incluindo a liberação de fatores de crescimento como fibroblastos, derivados de plaquetas,  $\beta$  transformadores endoteliais vasculares, promove o aumento do tecido de granulação e repitelização, maior vascularização, redução da dor local, diminuição do edema, estimulação da contração tecidual e redução da extensão e profundidade das feridas (BORDIN et al., 2022; LUIS et al., 2013; VALACCHI et al. 2010).

Considerando os padrões terapêuticos, existem diferenças nas concentrações utilizadas de ozônio. Padrões aceitáveis vêm de recomendações e adaptações de acordo com os sintomas e doenças dos pacientes. As concentrações terapêuticas seguras foram anteriormente definidas como 10–40  $\mu$ g de ozônio/mL de sangue (BECK et al., 1998). Até 2002, acreditava-se que baixas doses de ozônio eram estimuladoras e altas doses inibitórias; no entanto, esta informação é incorreta, pois o ozônio na forma complexa ou em altas doses também é eficaz e a possibilidade de efeitos adversos deve ser observada (BOCCI, 2002).

Em comparação aos métodos tradicionalmente utilizados para o pós-operatório, a ozonioterapia apresenta menores custos associados como, por exemplo, com uma menor demanda por cirurgias, curativos, medicações e consultas. Segundo Oliveira et al. (2021), a eficácia do uso da ozonioterapia nas suas diversas aplicações pode acarretar diminuição dos custos em saúde entre 40% a 90%. Ademais, uma vantagem do tratamento é a facilidade de aplicação por ser uma terapia não invasiva.

### **5.3 Métodos de entrega do ozônio**

Na dermatologia, o ozônio pode ser administrado por diversas vias como, por exemplo, tópica, sacos de ozônio, subcutânea, insuflação retal e auto-hemoterapia. Como o método de entrega influencia diretamente na eficiência do tratamento das feridas, várias preparações são produzidas a fim de atender de forma mais precisa e conveniente aos pacientes (Tabela 1).

**Tabela 1** - Vias de administração do ozônio.

Preparação	Administração	Método	Vantagens	Desvantagens
Ozônio em água	Tópico	Imersão ou compressão	Manutenção da dosagem da terapia Sem restrições de idade Baixo risco	Rápida degradação
Ozônio em óleo	Tópico	Imersão ou compressão	Manuseio, armazenamento e durabilidade	Alguns estudos demonstram limitações na metodologia, randomização, duplo-cego ou cálculo amostral, sendo necessário mais investigações clínicas para confirmar a eficácia.
Ozônio e oxigênio	Saco de ozônio	Tópico com contenção de gases com plástico apropriado.	Lesões com dimensões maiores	Rápida degradação
	Subcutâneo	Subcutâneo	Ação local	A ação não é sistêmica
	Insuflação retal	Retal	Estímulo imediato ao metabolismo celular	Rápida degradação
Ozônio homogeneizado com o sangue do paciente	Auto-hemoterapia	Intravenoso, intramuscular, intradérmica	Estímulo imediato ao sistema imunológico	Risco de contaminação

Adaptado de Modena et al. (2022).

### 5.3.1 Hidroterapia ozonizada

Em relação a hidroterapia ozonizada, a água ozonizada é facilmente produzida no momento da aplicação e sua eficácia clínica é alcançada rapidamente, muitas vezes em segundos devido a irrigação das feridas. Dentre os benefícios da irrigação estão a remoção do

material da superfície e a diminuição da carga bacteriana. No entanto, atualmente não há evidências que suportem a adição de aditivos ao fluido de irrigação, como iodo, clorexidina, peróxido de hidrogênio ou hipoclorito de sódio (MOSCATI et al., 1998; LOEB et al., 2000). Considerando os benefícios potenciais, Romary et al. (2022) levantam a hipótese de que o ozônio aquoso deve ser investigado como uma solução de irrigação adjuvante para as modalidades existentes de tratamento de feridas.

Em adição, Kashiwazaki et al (2020) examinaram a citotoxicidade de líquidos ozonizados em células da pele. No estudo, a hidroterapia não apresentou efeitos citotóxicos em um estrato córneo de espessura normal da epiderme. No entanto, em um modelo de “pele sensível”, no qual as células foram cultivadas por um período mais curto produzindo um estrato córneo imaturo e outras camadas, a terapia produziu células vasculares, embora menos do que aquelas produzidas por outros desinfetantes de mãos. Em comparação com o controle (água destilada deionizada), que demonstrou uma taxa de sobrevivência celular de 100% após 15 minutos de aplicação, a hidroterapia teve um bom desempenho com  $\geq 92,4\%$  de sobrevivência celular após 15 minutos.

### 5.3.2 Óleo ozonizado

O objetivo das terapias com óleo ozonizado é obter formulações de ozônio com a melhor estabilidade a fim de facilitar seu manuseio, armazenamento e durabilidade visando o tratamento extra-hospitalar e riscos associados à aplicação em sua forma gasosa, como doses altas e inadequadas. Em síntese, o ozônio reage com as duplas ligações dos ácidos graxos presentes nos óleos vegetais, formando principalmente ozonídeos (1,2,4-trioxolanos) e peróxidos como hidroperóxidos,  $H_2O_2$ , peróxidos poliméricos e outros peróxidos orgânicos (ALMEIDA et al., 2013; ZANARDI et al., 2008).

Martinez et al. (2005) publicaram um ensaio clínico investigando a eficácia terapêutica do ozônio no tratamento de pacientes com diabetes tipo II que tinham pés diabéticos e compararam o ozônio com a antibioticoterapia. Foram selecionados 101 pacientes e divididos em dois grupos: 52 pacientes tratados com ozônio (insuflação de gás local e retal) e 49 pacientes tratados com antibióticos tópicos e sistêmicos por 20 dias. O ozônio melhorou o controle glicêmico, prevenindo o estresse oxidativo, normalizou os níveis de peróxido orgânico e ativou a dismutase superóxido. Concomitante, os autores observaram melhora na cicatrização das lesões, resultando em menos amputações do que no grupo controle. Portanto, o tratamento médico com ozônio ativa o sistema antioxidante e pode ser

uma alternativa terapêutica no tratamento do diabetes e suas complicações. Este trabalho foi realizado com alto rigor metodológico.

Em ensaios pré-clínicos Valacchi et al. (2013), observou que o efeito de diferentes óleos ozonizados, como oliva, gergelim e linhaça, para a cicatrização de feridas foi comparado em camundongos. Oito microlitros de óleo ozonizado ou não ozonizado foram aplicados em 36 camundongos, divididos em: 4 grupos de 9 indivíduos cada, duas vezes ao dia em feridas por 14 dias. Em cada ferida foram aplicados os óleos sem ozonização (grupo controle) e ozonizados (grupo tratamento). O fechamento da ferida foi superior a 90% em todos os casos, porém o grupo ozonizado apresentou um aumento significativo na taxa de fechamento em relação ao grupo controle no primeiro dia e foi significativamente maior nos dias 3 a 7. O óleo de gergelim apresentou um aumento significativo da velocidade de fechamento da ferida em relação ao óleo de gergelim não ozonizado nos primeiros 7 dias, demonstrando que a composição do óleo é importante no processo de cicatrização da ferida.

No entanto, alguns estudos avaliando o óleo ozonizado em humanos (BIALOSZEWSKI; KOWALEWSKI, 2003; SOLOVĂSTRU et al., 2015; VALACHI et al., 2013) indicam limitações nas metodologias utilizadas, sem a randomização clara dos pacientes, duplo-cego ou cálculo amostral. Deste modo, nota-se a necessidade de padronização de metodologias e procedimentos pré-clínicos e clínicos.

### 5.3.3 Oxigênio-ozônio

A terapia com oxigênio-ozônio é reconhecida pelas propriedades desinfetantes e indução de um forte estresse oxidativo que estimula os mecanismos de proteção. Ademais, pode ser associada a outros procedimentos.

Kaymaz et al. (2021) demonstram que para o tratamento de úlcera digital, em 4 semanas após o tratamento inicial, a taxa de eficácia foi significativamente maior no grupo de oxigênio-ozônio (92%) em comparação ao grupo controle (42%). Em adição, o estudo clínico conduzido por Agosti et al. (2016) explicitou a eficácia de um tratamento de curto prazo com oxigênio-ozônio na cicatrização de uma ferida pós-traumática. Em cerca de 33 dias os autores notaram a resolução completa da lágrima combinando injeções subcutâneas de oxigênio-ozônio e curativo padrão. Outros estudos relataram a eficácia do oxigênio-ozônio por meio de diferentes métodos, ou seja, bolsas de oxigênio-ozônio, AHT em maior dosagem e aplicação superficial intermitente de oxigênio-ozônio (BIAŁOSZEWSKI; KOWALEWSKI, 2003; SHAH et al., 2011).

#### 5.3.4 Auto-hemoterapia ozonizada

A auto-hemoterapia (AHT) ozonizada é uma nova técnica, realizada e difundida principalmente na Europa. Pode ser utilizada por via sistêmica ou tópica, sendo o tratamento tópico realizado mediante aplicação de uma mistura contendo água e óleo ozonizados. (GRACER et al., 2005). Atualmente, a AHT apresenta ênfase nos tratamentos de complicações dermatológicas, osteoarticulares, oftálmicas, infecciosas, alérgicas e autoimunes.

Em relação aos procedimentos clínicos, a literatura científica indica para metodologias de aplicação (METTENLEITER, 1936): 1) Injeção intramuscular de sangue desfibrinado, onde 20mL de sangue são desfibrinados por agitação em um balão contendo pérolas de vidro e após imediatamente injetados; 2) Injeção intramuscular da mistura contendo 16mL de sangue fresco e 4mL de água destilada; 3) Injeção intramuscular de sangue fresco inalterado; 4) Injeção intravenosa de sangue fresco desfibrinado ou de sangue mantidos em gelo durante várias horas ou até mesmo dias; e 5) Injeção intradérmica de pequenas quantidades (2mL), de sangue fresco.

Ainda não há um consenso na literatura sobre o volume de sangue coletado ou o intervalo entre as sessões. Hernández et al. (2019) descreveu um caso clínico com sessões intercaladas a cada 48h, durante um período de 20 dias, Jeon et al. (2014) em intervalos semanais e Pittler et al. (2003) em administrações progressivas de 1, 2, 3, 2, e 1 mL durante cinco semanas. No entanto, a forma mais difundida de AHT na literatura consiste na coleta e injeção imediata via intramuscular (PAVÃO et al., 2018).

Em um estudo clínico realizado com 98 pessoas, Hu et al. (2018) observaram que a auto-hemoterapia com ozônio via intramuscular combinada à terapia farmacológica foi superior aos grupos que receberam apenas fármacos isoladamente para o tratamento da neuralgia pós-herpética demonstrando a eficácia, sem reações adversas e segura para analgesia.

#### **5.4 Respostas biológicas associadas a ozonioterapia**

Os mecanismos de ação do ozônio estão envolvidos com o efeito antimicrobiano direto, imunorregulação, defesas antioxidantes, modificação epigenética, efeitos biossintéticos, analgésicos e vasodilatadores (TRAVAGLI et al., 2011). Ao passo que a ozonioterapia é amplamente aplicada para efeitos antimicrobianos e no reparo de feridas, os mecanismos celulares relacionados a esse processo ainda não são totalmente elucidados.



Na literatura, há duas hipóteses que visam esclarecer esses mecanismos: 1) radicais livres de oxigênio liberados pelo ozônio agindo como um forte oxidante para eliminar diretamente microrganismos como *Candida albicans* (KHATRI et al., 2015) e *Staphylococcus aureus* (AL-SAADI et al., 2016); 2) aumento da tensão de O<sub>2</sub> dentro da lesão da pele também em conformidade com a teoria emergente de que a oxigenoterapia hiperbárica em condições inflamatórias crônicas (DULAI et al., 2014). Promovendo aumento na taxa de glicólise dos glóbulos vermelhos, elevando a estimulação do 2,3-difosfoglicerato, conseqüentemente levando ao aumento na quantidade de oxigênio liberado para os tecidos. Gerando assim, a estimulação da produção de enzimas que atuam como sequestrantes de radicais livres e protetores da parede celular, e de vasodilatadores como, por exemplo, a prostaciclina (ANAGHA, 2016)

Em relação a imunorregulação, o ozônio em tratamentos aumenta a quantidade de leucócitos, a capacidade fagocitária dos granulócitos, facilita a formação de monócitos e ativa células T. Simultaneamente, aumenta a liberação de citocinas como interferon e interleucina desencadeando citotoxicidade celular dependente de anticorpos (KUCUKSEZER et al., 2014; PENDEN, 2011). O ozônio atua como um biorregulador liberando fatores de células endoteliais e normalizando o equilíbrio redox celular quando em contato com um fluido biológico. Quando aplicado via intravenosa dissolve-se no plasma, urina e linfa, ocasionando uma reação com ácidos graxos poliinsaturados, antioxidantes, glutatona reduzida e albumina (GUVEN et al., 2008). Esses compostos atuam como doadores de elétrons e sofrem oxidação, resultando na formação de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e produtos de oxidação lipídica derivados das células do sistema imunológico. O H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> atua como mensageiro do ozônio, iniciando efeitos terapêuticos e biológicos (GUVEN et al., 2008), atuando como regulador da transdução de sinal e ativando a defesa imunológica (RETH, 2002). Esse processo promove a sobrevivência celular à lesão, no entanto as ressalvas em relação à terapia com ozônio decorrem de sua toxicidade aos tecidos quando em quantidade excessiva.

Diversos estudos *in vitro* (BORGES et al., 2017; COSTANZO et al., 2015; AL-SAADI et al., 2015) e *in vivo* (SOARES et al., 2019) analisaram o efeito da exposição ao ozônio em células da pele, demonstrando que o ozônio esgota os níveis de antioxidantes da pele e aumenta a peroxidação lipídica. As concentrações tóxicas de a exposição ao ozônio causam modificação e/ou oxidação dos constituintes lipídicos e protéicos da epiderme. Em doses controladas, é possível acelerar o ciclo celular e induzir a síntese de fatores de crescimento por ativação de fatores de transcrição redox, como fator nuclear kappa B (NFkB) (GRACER; BOCCI, 2005). O NFkB é um ativador para genes pró-inflamatórios interleucina

8 (IL-8), necrose tumoral *sis* fator  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), e TGF- $\beta$  e, como tal, é um regulador para respostas inflamatórias e cicatrização completa de feridas.

O estresse oxidativo moderado ativa o fator de transcrição nuclear Nrf2. Evidências demonstraram que a ativação de Nrf2 induzindo a transcrição de elementos de resposta antioxidante, que leva à produção de inúmeras enzimas antioxidantes, como SOD, GPx, glutationa-S-transferase (GSTR), catalase (CAT), heme-oxigenase-1 (HO-1), NADPH-quinoneoxidoreductase (SOARES et al., 2019).

Ademais, o aumento da tensão de O<sub>2</sub> no local da ferida também justifica o uso do ozônio, visto que ele potencializa a formação do tecido de granulação, acelerando o fechamento da ferida (BOCCI, 1994; TRAVAGLI et al., 2010).

### **5.5 Avanços da ozonioterapia na dermatologia**

Desde o início do século, muitos avanços têm sido feitos quanto à tecnologia de ozônio. Geradores de ozônio sofisticados e tecnologias relacionadas têm sido incorporados a uma variedade de aplicações tanto em indústria como pesquisas científicas (BOCCI, 1996).

A partir de seus efeitos fisiológicos, os pesquisadores começaram a avaliar o uso da ozonioterapia nas condições da pele, em tratamentos para condições dermatológicas como: acne, dermatite, psoríase, herpes, esclerose sistêmica, envelhecimento, úlceras e cicatrizes na pele, queda capilar, flacidez da pele e papada, celulite e estrias. Apesar de ser uma terapia antiga, pouca ou nenhuma evidência de seu uso em condições dermatológicas pode ser encontrada atualmente (MODENA et al., 2022; PEDERZOLI, 2021).

Soares et al. (2019) traz um ensaio *in vivo* buscando verificar os efeitos da terapia de ozônio injetável durante a cicatrização de feridas em ratos Wistar. Diante disso, concluiu-se que o tratamento acelerou e melhorou a cicatrização de feridas cutâneas, demonstrando um aprimoramento na cicatrização em ambas as fases, aguda e crônica, no modelo proposto.

No tratamento de úlceras, em específico do pé diabético (UPD), Izadi et al., 2018 traz um ensaio clínico randomizado com duzentos pacientes (100 homens e 100 mulheres), divididos em dois grupos de estudo, um que seria submetido a ozonioterapia e um grupo controle. Seguindo a classificação de Wagner, houve 20,9% grau 1, 42,7% grau 2, 18,2% grau 3 e 18,2% grau 4 no grupo ozônio e 25,3% grau 1, 44,7% grau 2, 23,1% grau 3 e 6,9% grau 4 no grupo controle. Os resultados obtidos demonstraram a eficácia da terapia com ozônio, especialmente em um uso abrangente na cura de UPD e redução de infecção e amputação, porém ressalta que apesar de não ser uma abordagem nova, ainda necessita de mais pesquisas quanto à sua eficácia para encontrar os melhores métodos de ozonioterapia.

No ano seguinte, Izadi et al. (2018) apresentam uma revisão de literatura, levantando as diversas aplicações e efeitos terapêuticos. Nos estudos básicos de ozônio e diabetes, o ozônio foi utilizado como agente terapêutico e seus efeitos benéficos foram observados. Já nos estudos clínicos em pés diabéticos, portanto, o objetivo de um dos estudos catalogados foi verificar a eficácia da terapia com ozônio em pacientes com diabetes tipo 2 e pé diabético, comparando a eficácia do ozônio com o tratamento antibiótico. Concluiu-se que o ozônio melhorou o controle glicêmico, preveniu o estresse oxidativo, normalizou os níveis de peróxidos orgânicos e ativou a superóxido dismutase.

Na literatura, também foi verificado o uso de ozônio para a prevenção de infecção fúngica, mesmo que, nessas úlceras, sejam bem raras. A maioria dos estudos relatou uma baixa incidência de isolamentos fúngicos ou úlceras que podem ser infectados por fungos ou uma baixa incidência de cicatrização de feridas durante o tratamento antifúngico sistêmico. A este respeito, o ozônio pode inibir infecções. Também pode ajudar a apoiar o tratamento antifúngico durante a infecção (IZADI et al., 2018).

Em queimaduras, um tratamento exposto na literatura é a aplicação local de óleo ozonizado, porém não apresentou efeito específico sobre a neoangiogênese no processo de cicatrização de feridas após queimaduras de segundo grau. Se comparado ao tratamento com ácido hialurônico, o óleo ozonizado mostrou-se altamente eficaz na prevenção da hiperpigmentação e após a lesão, na redução de sua gravidade (IZADI et al., 2018).

A sistematização da amostra de estudos incluídos para esta revisão de literatura está na Tabela 2.

**Tabela 2** - Distribuição dos artigos pesquisados, de acordo com a identificação dos efeitos terapêuticos do ozônio aplicado em lesões de pele: autores, ano de publicação, título, periódico, tipo de pesquisa e síntese do conhecimento.

Autores/ Ano	Título	Periódico	Tipo de pesquisa	Síntese do conhecimento
Shah et al. (2011)	Adjuvant combined ozone therapy for extensive wound over tibia	Indian Journal of Orthopaedics	Ensaio clínico	A ozonioterapia tópica e a auto-hemoterapia foram administradas juntamente com curativos diários e antibióticos. Em 5 dias, devido a melhora da ferida, foi possível o enxerto para o osso da tíbia exposto. A terapia tópica com ozônio foi continuada por mais 5

				<p>dias até que a ferida cicatrizasse. No 15º dia foi realizada a retirada do implante, tanto o tecido ósseo quanto conjuntivo cicatrizaram sem maiores complicações; em 20 meses de acompanhamento, o paciente estava andando de forma independente com incapacidade mínima.</p>
Agostini et al. (2016)	Effectiveness of a Short-Term Treatment of Oxygen-Ozone Therapy into Healing in a Posttraumatic Wound	Case Reports in Medicine	Ensaio clínico	<p>Devido a dor, a terapia por oxigênio-ozônio subcutânea foi associada aos curativos para o tratamento de ferida pós-traumática. Após 5 semanas de tratamento, a ferida cicatrizou em um menor tempo de ação quando comparado a literatura.</p>
Soares et al. (2019)	Effects of subcutaneous injection of ozone during wound healing in rats	Growth Factors	Ensaio pré-clínico	<p>Após modelo de lesão induzido em ratos, o processo de cicatrização foi analisado por meio de análises morfométricas e quantificação digital da imunorreatividade de actina de músculo liso e FGF2. As feridas tratadas com ozonioterapia apresentaram tecido de granulação com número reduzido de células inflamatórias e maior celularidade dérmica e intensa deposição de colágeno. Demonstrando que as injeções subcutâneas de ozônio aceleram e melhoram o processo de reparação de feridas e a correlação com FGF2.</p>
Izadi et al. (2019)	Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	Ensaio clínico	<p>Foram estudados duzentos pacientes, entre 18 e 85 anos, com úlceras do pé diabético de grau 1 a 4 de acordo com a classificação de Wagner em dois grupos. O grupo 1 foi tratado por terapia de ozônio completa, além do tratamento regular padrão, enquanto o grupo dois recebeu apenas cuidados de rotina para o pé diabético. Todos os pacientes tiveram fechamento completo da ferida no grupo de ozônio. O tempo médio de cicatrização foi de <math>69,44 \pm 36,055</math></p>

				dias (intervalo 15-180 dias), sendo significativamente menor do que o tempo médio de cicatrização do grupo controle.
Borges et al. (2017)	<i>In vitro</i> evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy	Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery	Ensaio <i>in vitro</i>	As células foram tratadas com solução salina ozonizada (8, 4, 2, 1, 0,5 e 0,25µg/mL de ozônio), clorexidina 0,2% ou solução-tampão, a viabilidade celular foi determinada através do ensaio MTT. O efeito do ozônio na migração das células foi avaliado através da cicatrização de feridas por arranhões em ensaios de migração <i>transwell</i> . O ozônio não apresentou citotoxicidade para as linhagens celulares, no ensaio de raspagem houve um aumento considerável na migração de fibroblastos em células tratadas com 8 µg/mL de solução ozonizada. O ozônio sozinho não inibiu o crescimento de microrganismos; porém, sua associação com clorexidina resultou na atividade antimicrobiana.
Valacchi et al. (2010)	Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice	Wound Repair and Regeneration	Ensaio pré-clínico	Utilizou-se três diferentes graus de óleo de gergelim ozonizado em feridas cutâneas agudas feitas na pele de camundongos SKH1. O tratamento com óleo de gergelim moderadamente ozonizado expresso como valor de peróxido de cerca de 1, 500 obteve uma taxa de fechamento da ferida mais rápida nos primeiros 7 dias do que o tratamento com óleo contendo valor de peróxido menor ou maior, e mesmo com controles. Observou-se uma resposta mais precoce e maior das células envolvidas no reparo da ferida, uma maior angiogênese, bem como um aumento dos fatores de crescimento endotelial vascular e da expressão da ciclina D1.

Zhou et al. (2016)	Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial	Journal of Investigative Surgery	Ensaio clínico	Noventa e dois pacientes com úlcera venosa foram randomizados para receber banho de gás ozônio combinado com laserterapia endovenosa (EVL) (grupo OEVL) ou EVL sozinho (grupo EVL). No grupo OEVL, as úlceras venosas foram pré-condicionadas com banho de gás ozônio antes do EVL. O tempo mínimo de seguimento foi de 12 meses. Os dois grupos foram comparados em termos de oclusão completa das veias tratadas, taxa de cicatrização da úlcera, taxa de recorrência da úlcera, satisfação do paciente, complicações e efeitos colaterais. O banho de gás ozônio combinado com EVL mostrou eficácia melhorada para o tratamento de úlceras venosas de membros inferiores e menor índice de recorrência em comparação com EVL sozinho. Este procedimento é seguro e tecnicamente viável.
Martínez-Sánchez et al. (2005)	Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot	Science Direct	Ensaio clínico	Foi realizado um ensaio clínico com 101 pacientes divididos em dois grupos: um tratado com ozônio por insuflação local e retal do gás, e o outro tratados com antibióticos tópicos e sistêmicos. O tratamento com ozônio melhorou o controle glicêmico, preveniu o estresse oxidativo, normalizou os níveis de peróxidos orgânicos e ativou a superóxido dismutase.
Kashiwazaki et al. (2020)	Evaluation of the Cytotoxicity of Various Hand Disinfectants and Ozonated Water to Human Keratinocytes in a Cultured Epidermal Model	Advances in Skin & Wound Care	Pré-clínico ( <i>in vitro</i> )	Aplicou-se desinfetantes para as mãos contendo 83% de etanol, 0,2% de cloreto de benzalcônio, 0,5% de iodopovidona, 1% de clorexidina, 1% de etanol de clorexidina ou água ozonizada em um modelo epidérmico humano cultivado. A morfologia da

				<p>superfície e as alterações histológicas foram avaliadas por microscopia eletrônica de varredura e coloração de hematoxilina-eosina. A água ozonizada causou muito menos danos aos queratinócitos do que os desinfetantes testados, porém ainda necessita-se mais estudos para verificar a capacidade de desinfecção da água ozonizada.</p>
--	--	--	--	---

Fonte: Autoria própria (2022).

## 6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos a partir desta revisão de literatura sugerem o potencial da ozonioterapia para a prática clínica convencional. No entanto, ressalta-se que os estudos selecionados para esta revisão incluem uma ampla gama de participantes e diferentes dados demográficos, sem a padronização das intervenções realizadas com a ozonioterapia mesmo em estudos em que as feridas apresentavam a mesma etiologia. Deste modo, há a necessidade de critérios clínicos e padronização dos protocolos.

Ademais, é vital acompanhar e avaliar os efeitos biológicos da terapia com ozônio a fim de ajustar concentrações, frequência e duração de aplicação a curto e longo prazo para cada tipo de ferida.

Diante do exposto, os resultados desta revisão de literatura sugerem que há boas evidências para apoiar a terapia de ozônio como um procedimento potencialmente eficaz para o tratamento de feridas pós-cirúrgicas.



## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA N. R; BEATRIZ A; MICHELETTI A. C; DE ARRUDA E. J. Óleos vegetais ozonizados e propriedades terapêuticas: uma revisão. **Electron J Chem**. v. 4, p. 313-326, 2012.
- AL-SAAD H.; POTAPOVA I.; ROCHFORD E. T.; MORIARTY T. F.; MESSMER P. Ozonated saline shows activity against planktonic and biofilm growing *Staphylococcus aureus in vitro*: a potential irrigant for infected wounds. **Int Wound J**, 2015.
- 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 Health Dentistry**, v. 1, n. 2, p. 35-48, 2016.
- BECK, E. G.; WASSER, G.; VIEBAHN-HANSLER, R. Estado atual da terapia de ozônio - Desenvolvimentos empíricos e pesquisa básica. **Forsch Komplementarmed**, v. 5, p. 61-75, 1998.
- BEHEREGARAY, W. K. et al. Células-tronco mesenquimais aplicadas nas fases inflamatória e proliferativa da cicatrização de feridas cutâneas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 6, p. 1591-1600, 2017.
- BIALOSZEWSKI, D.; KOWALEWSKI, M. Superficially, longer, intermittent ozone therapy in the treatment of the chronic, infected wounds. **Ortop Traumatol Rehabil**, v. 5, p. 652-658, 2003.
- BOCCI, V. Autohemoterapia após tratamento de sangue com ozônio. Uma reavaliação. **J Int Med Res**, v. 22, n. 3, p. 131-144, 1994.
- BOCCI, V. **Terapia de Oxigênio-Ozônio: Uma Avaliação Crítica**. Holanda: Springer; 2002.
- BOCCI, V. **Ozônio: Uma nova droga médica**. Holanda: Springer, 2017.
- BORDIN, B. et al. Ozonioterapia: uma prática integrativa e complementar na estética. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 5, n. 6, p. 168-196, 2022.
- CAVALCANTI, T.M.; ALMEIDA-BARROS, R.Q.; CATÃO, M.H.C.V.; FEITOSA, A.P.A.; LINS, R.D.A.U. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 86, n. 5, p. 955-960, 2011.
- COSTANZO, M.; CISTERNA, B.; VELLA A, CESTARI, T.; COVI, V.; TABARACCI, G.; MALATESTA, M. Low ozone concentrations stimulate cytoskeletal organization, mitochondrial activity and nuclear transcription. **Eur J Histochem**, v. 59, p. 129 136, 2015.
- DEGLI AGOSTI, I.; GINELLI, E.; MAZZACANE, B.; PERONI, G.; BIANCO, S.; GUERRIERO, F.; RICEVUTI, G.; PERNA, S.; RONDANELLI, M. Effectiveness of a Short-Term Treatment of Oxygen-Ozone Therapy into Healing in a Posttraumatic Wound. **Case Rep Med**, 9528572, 2016.

DIAZ LUIS, J.; MACIAS ABRAHAM, C.; MENENDEZ CEPERO, S. Efecto modulador de la ozonoterapia sobre la actividad del sistema inmune. **Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter**, v. 29, n. 2, p. 143-153, 2013.

DULAI, P. S. et al. Systematic review: the safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 39, p. 1266–1275, 2014.

GRACER, R. I.; BOCCI, V. A combinação de “terapia proliferativa” localizada com “auto-hemoterapia ozonizada menor” pode restaurar o processo natural de cura? **Hipóteses Med.** v. 65, n. 4, p. 752–759, 2005.

GUVEN, A.; GUNDOGDU, G.; SADIR, S. et al. A eficácia da terapia com ozônio na queimadura esofágica cáustica experimental. **J Pediatr Surg**, v. 43, p. 1679-1684, 2008.

HERNÁNDEZ, M. L. et al. Autohemoterapia: ¿alternativa eficaz en la patología autoinmune? **Atención Primaria**, p. 291-292, 2001.

HU, B.; ZHENG, J.; LIU, Q.; YANG, Y.; ZHANG, Y. The effect and safety of ozone autohemotherapy combined with pharmacological therapy in postherpetic neuralgia. **Journal Of Pain Research**, [S.L.], v. 11, p. 1637-1643, 2018.

JEON, I. K. et al. Three cases of pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP) treated with intramuscular injection of autologous whole blood. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, v. 29, n. 4, p.797- 800, 2014.

KASHIWAZAKI, J.; NAKAMURA, K.; HARA, Y.; HARADA, R.; WADA, I.; KANEMITSU, K. Avaliação da citotoxicidade de vários desinfetantes para as mãos e água ozonizada para queratinócitos humanos em um modelo epidérmico cultivado. **Cuidados Adv Pele Feridas**, v. 33, n. 6, p. 313-318, 2020.

KAYMAZ, S.; KARASU, U.; ALKAN, H.; ULUTAŞ, F.; YAŞAR, C. A.; ÖK, Z. D.; ÇOBANKARA, V.; YIĞIT, M.; YİLDİZ, N.; ARDİÇ, F. Efficacy of local oxygen–ozone therapy for the treatment of digital ulcer refractory to medical therapy in systemic sclerosis: a randomized controlled study. **Modern Rheumatology**, [S.L.], v. 32, n. 6, p. 1102-1107, 2021

KHATRI, I.; MOGER, G.; KUMAR, N.A. Evaluation of effect of topical ozone therapy on salivary Candidal carriage in oral candidiasis. **Indian J. Dent. Res**, v. 26, p. 158–162, 2015.

KUCUKSEZER, U. C. et al. A stimulatory role of ozone exposure on human natural killer cells. **Immunol. Investig**, v. 43, p. 1–12, 2014.

LEAL, C. T.; BEZERRA, A. L.; LEMOS, A. A efetividade do laser de HeNe 632,8 nm no restabelecimento da integridade dos tecidos cutâneos em animais experimentais: revisão sistemática. **Revista Fisioterapia e Pesquisa**, v. 19, n. 3, p. 290-296, 2012.

LIMA, R. V. et al. Negative pressure therapy for the treatment of complex wounds. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, n. 1, 2017.

LOEB, T.; LOUBERT, G.; TEMPLIER, F.; PASTEYER, J. Iatrogenic gas embolism following surgical lavage of a wound with hydrogen peroxide. **Ann Fr Anesth Reanim**, v. 19, n. 2, p. 108-110, 2000.

MARCHESINI, B. F.; RIBEIRO, S. B. **Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas.** 2020. Relato de Caso. Disponível em: <https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/view/2931/html>. Acesso em: 10 abr. 2022.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ G. et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. **Eur J Pharmacol**, v. 523, p. 151–161, 2005.

MERRIL, T. D. **Surgical complications.** In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. Sabiston Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 17<sup>a</sup> ed. Saunders; 2004.

METTENLEITER, M. W. Autohemotransfusion in preventing postoperative lung complications. **American Journal of Surgery**, v. 32, n. 2, p. 321-323, 1936.

MOSCATI R. M.; REARDON, R. F.; LERNER, E. B.; MAYROSE, J. Wound irrigation with tap water. **Acad Emerg Med**, v. 5, n. 11, p. 1076-1080, 1998.

OLIVEIRA et al. Ozone Therapy for Dermatological Conditions: A Systematic Review. **J Clin Aesthet Dermatol**, v. 15, n. 5, p. 65-73, 2022.

OLIVEIRA, M. S. G. et al. Ozonioterapia em lesão por pressão como alternativa de assistência em enfermagem. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e58910313777-e58910313777, 2021.

PAVÃO, B. P. et al. Impact of autologous whole blood administration upon experimental mouse models of acute Trypanosoma. **Journal Of Venomous Animals And Toxins Including Tropical Diseases**, v. 24, n. 1, p.1-20, 30 ago. 2018.

PEDEN, D.B. The role of oxidative stress and innate immunity in O<sub>3</sub> and endotoxin-induced human allergic airway disease. **Immunol. Rev**, v. 242, p. 91–105, 2011.

PEDERZOLI, P.; GRECO, LUCCHINA, A.; DEL, F. M.; MORTELLARO, C. CONCENTRATED growth factors gel activated with ozone for facial aesthetics purpose after granuloma removal: a case report. **J Biol Regul Homeost Agents**, n. 35, v. 2, p. 345-350, 2021.

PITTLER, M. H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of autologous blood therapy for atopic dermatitis. *British Journal Of Dermatology*, v. 148, n. 2, p.307- 313, fev. 2003. Disponível em: . Acesso em: 25 set. 2022.

RETH, M. Peróxido de hidrogênio como segundo mensageiro na ativação de linfócitos. **Nat Immunol**, v. 3, p. 1129-1134, 2002.

RODRIGUES, M. F. B., et al. Cicatrização de ferida cirúrgica tratada com laser de baixa intensidade: relato de caso. **Archives Of Health Investigation**, v 9, n. 1, 2020.

ROMARY, D. J.; LANDSBERGER, S. A.; BRADNER, K. N.; RAMIREZ, M.; LEON, B. R. Liquid ozone therapies for the treatment of epithelial wounds: a systematic review and meta :analysis. **International Wound Journal**, [S.L.], 2022.

SANTOS, L. P. et al. Recursos Fisioterapêuticos Utilizados No Pós-Operatório De Abdominoplastia: Revisão De Literatura. **Amazônia: Science & Health**, v. 1, n. 2, p. 44-55, 2013.

SHAH P., SHYAM A., SHAH S. Adjuvant combined ozone therapy for extensive wound over tibia. **Indian Journal of Orthopaedics**, v. 45, n. 4, p. 376–379, 2011.

SOLOVĂSTRU L. G. et al. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and alpha-bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. **Adv Skin Wound Care**, v. 28, p. 406–409, 2015.

TRAVAGLI, V. et al. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. **Mediat. Inflamm**, 610418, 2010.

VALACCHI G. et al. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. **Wound Repair Regen**, v. 19, n. 1, p. 107-15, 2011.

VALACCHI G. et al. Ozonated oils as functional dermatological matrices: effects on the wound healing process using SKH1 mice. **Int J Pharm**. v. 458, p. 65–73, 2013.

VIEIRA, A. L. G. et al. Curativos utilizados para prevenção de infecção do sítio cirúrgico no pós-operatório de cirurgia cardíaca: revisão integrativa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 52, e03393, 2018.

ZANARDI I. et al, Caracterização físico-química de derivados de óleo de gergelim. **Lipídios**, v. 43, p. 877-886, 2008.

ZHOU, Y. et al. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: a randomized clinical trial. **Journal Of Investigative Surgery**, [S.L.], v. 29, n. 5, p. 254-259, 2016.