

OZONIOTERAPIA COMO ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE PÉ DIABÉTICO OZONIOTHERAPY AS ADJUVANT IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT

Aryanne Damasceno de Paula¹
Amanda Ramalho Guimarães²
Ronaldo Nunes Lima³

RESUMO: **Introdução:** Ozonioterapia como proposta de tratamento concomitante à terapia convencional nos casos de úlceras de pé diabético. **Objetivo:** Compreender os benefícios e avaliar sua efetividade. **Materiais e Métodos:** Revisão de literatura realizada nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scholar Google, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medical Literature Analyse and Retrieval System Online (Medline) e UpToDate. Os descritores usados foram: epidemiologia diabetes mellitus, pé diabético, úlceras do pé diabético, complicações do diabetes, ozônio, mecanismo de ação do ozônio e ozonioterapia. **Resultado:** Os dados encontrados demonstraram melhora do quadro de infecção e cicatrização. **Conclusão:** A ozonioterapia é um método complementar viável para o tratamento de úlcera de pé diabético.

332

Palavras-Chave: Ozonioterapia. Pé diabético. Terapia complementar.

ABSTRACT: **Introduction:** Ozone therapy as a concomitant proposal to conventional therapy in cases of diabetic foot consultations. Understand the benefits and Purpose: yours. **Materials and Methods:** Literature review carried out in the databases: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scholar Google, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e UpToDate. The descriptors used were: diabetes mellitus epidemiology, diabetic foot, diabetic foot consultations, diabetes complications, ozone, ozone mechanism of action and ozone therapy. **Result:** The data found and found the destruction frame. **Conclusion:** Oiotherapy is a viable complementary method for the treatment of diabetic foot consultation.

Keywords: Ozone therapy. Diabetic foot. Complementary therapy.

¹ Acadêmica do Curso de Enfermagem Faculdade Jk. E-mail: damas.anny@gmail.com.

² Acadêmica do Curso de Enfermagem Faculdade Jk.

³ Professor do Curso de Enfermagem- Faculdade Jk.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma doença metabólica caracterizada pelo estado de hiperglicemia, que ocorre quando o indivíduo possui deficiência na produção de insulina—necessária para a metabolização da glicose—ou quando o organismo não é capaz de utilizá-la com eficiência. Ela está entre as doenças crônicas não transmissíveis de maior prevalência no mundo, afetando cerca de 3% da população total, com tendência crescente. Está também entre as principais causas de perda de anos de vida saudável, assim como de mortalidade prematura (IDF, 2019; MUZY et al., 2021; SBD, 2019).

Diabetes Mellitus (DM) e suas complicações são responsáveis por grande taxa de hospitalização e maior utilização dos serviços de saúde, bem como maior incidência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputações não traumáticas de membros inferiores (SBD, 2019).

Dentre essas complicações está ainda a úlcera de pé diabético (UPD), definida como uma lesão tissular causada por trauma, relacionada a fatores de risco importantes que incluem a neuropatia, doença vascular periférica e baixo controle glicêmico. Esse tipo de lesão interfere diretamente na perda de qualidade de vida do paciente e quando não é devidamente tratada, aumenta o risco de infecção e pode levar à amputação e óbito (WEINTROB et al., 2021).

O manejo da úlcera de pé diabético inclui condutas que visam estabilizar a lesão, assim como o tratamento para controle da infecção com uso de antimicrobianos tópicos (PHMB, prata, clorexidina ou iodo cadexômero) e/ ou antibióticos sistêmicos conforme gravidade e classificação da ferida (ABBADE et al., 2020).

Outras medidas complementares podem auxiliar o tratamento das UPDs, como a ozonioterapia. Esse tratamento utiliza a molécula de ozônio (O₃) como gás medicinal e consiste na mistura de ozônio com oxigênio puro em concentrações, produzido por um aparelho específico para este fim. Há evidências de seu uso desde a Primeira Guerra Mundial como alternativa para tratar feridas e gangrenas gasosas pós-traumáticas, por ter ação antibactericida, antiinflamatória e funções hemodinâmicas e analgésicas (ORNELAS et al., 2020).

O mecanismo de ação do ozônio ainda é objeto de estudos, para melhor compreensão de seus efeitos e contraindicações. Atualmente, evidências demonstram

melhora no metabolismo geral devido a normalização da quantidade de oxigênio no organismo, gerando uma reparação em processos infecciosos, na cicatrização de feridas e em estresse oxidativo (ORNELAS et al., 2020).

Este trabalho tem como objetivo primário analisar os benefícios e a eficiência da ozonioterapia como adjuvante ao tratamento convencional das úlceras de pé diabético, revisando artigos mais recentes e testes realizados. Como objetivo secundário, pretende elucidar a importância da enfermagem no tratamento de pacientes diabéticos com feridas crônicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desse artigo, foi utilizada a metodologia de revisão de literatura, buscando a integração de informações atualizadas, comparando os dados obtidos e, por fim, sintetizando a pesquisa de acordo com a relevância para o tema.

O levantamento bibliográfico foi realizado no período de fevereiro a junho de 2022, utilizando as palavras chaves, nas línguas portuguesa e inglesa: epidemiologia diabetes mellitus, pé diabético, úlceras do pé diabético, complicações do diabetes, ozônio, mecanismo de ação do ozônio e ozonioterapia. Utilizou-se as plataformas de pesquisa: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scholar Google, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e UpToDate. Também foi usado o Parecer Normativo nº 001/2020/COFEN do Conselho Federal de Enfermagem, o PL 227/2017 do Senado Federal e a Portaria 702 do Ministério da Saúde.

Os critérios de inclusão foram artigos científicos completos relacionados ao tema, livros, teses de doutorado e dissertações de mestrado, publicados entre os anos de 2017 a 2021, na língua nacional e internacional, nas quais tivessem informações a respeito da Ozonioterapia, pé diabético e diabete mellitus. Os critérios de exclusão foram publicações anteriores ao ano de 2017 e que não tivessem correlação ao tema proposto.

Na busca pelos estudos, foram analisadas 63 publicações e após a leitura foram selecionados 22 periódicos. Para o desenvolvimento, os mesmos foram submetidos à leitura, análise das informações favoráveis e transcrição adequada do estudo, obtendo dados que trouxessem resultados conclusivos.

DESENVOLVIMENTO

Com o passar dos anos, portadores de DM tendem a desenvolver múltiplos fatores de risco que, juntamente com a falta de orientação e cuidados, acabam por desencadear feridas, que podem ser de lenta recuperação, recorrentes e ainda predispor a região à uma infecção secundária. Esses fatores incluem a falta de controle glicêmico e as complicações da neuropatia e da vasculopatia. Além disso, esses pacientes possuem uma resposta inflamatória mais lenta, devido à função de neutrófilos prejudicada, quimiotaxia, fagocitose, bem como uma resposta diminuída de células T (FERREIRA, 2020; CORE et al., 2018; WEINTROB et al., 2021).

A enfermagem atua no tratamento dessas lesões utilizando técnicas de desbridamento e tratamentos tópicos, de acordo com avaliação da localização, tamanho, profundidade e margens da ferida, assim como na orientação do paciente para realizar uma melhora do controle metabólico e comorbidades, nutrição adequada e demais condutas necessárias para melhora do caso individual. As úlceras diabéticas tendem a ser recorrentes e acompanhadas de infecção de natureza polimicrobiana, fazendo-se necessário o uso medicamentos, além do tratamento tópico (SILVA, MEDEIROS, CANABARRO, 2021; CORE et al., 2018).

335

Além da conduta tradicional, a enfermagem deve buscar atualizações em novas pesquisas e técnicas para aprimorar o cuidado com o paciente. Desta forma, o profissional capacitado pode incluir tratamentos complementares, como a Ozonioterapia, que acelera o processo de recuperação, possui baixo custo e diminui o tempo de utilização de fármacos (SILVA, MEDEIROS, CANABARRO, 2021; PINHEIRO, BARBOSA, 2021).

O ozônio (O₃) é utilizado há décadas para fins de sanitização de ambientes, mas apresenta benefícios terapêuticos em diversas áreas da saúde, como doenças no sistema cardiovascular, trato gastrointestinal, aparelho geniturinário, sistema nervoso, cabeça e pescoço, tecido músculo-esquelético, subcutâneo e doença vascular periférica (ORNELAS et al., 2020; SIRE et al., 2021).

Os benefícios de utilizar o tratamento com O₃ em feridas crônicas são a capacidade que essa molécula tem de auxiliar na eliminação de bactérias, vírus e parasitas; de destruir biofilmes gerados por organismos patológicos; de realizar estimulação do metabolismo de oxigênio; e de ativar o sistema imunológico. O O₃ tem ainda efeito vasodilatador,

umentando o fluxo sanguíneo, a oxigenação e o metabolismo celular, acelerando assim o processo de recuperação do tecido (ANZOLIN et al., 2022).

Para obter melhores resultados, as formas de aplicação e concentração são ajustadas de acordo com o objetivo esperado e comprometimento do tecido. Algumas vias comuns são:

1. **Água ozonizada:** pode ser usada em diferentes concentrações para desinfetar ou regenerar a ferida. Ao entrar em contato com o tecido, tem uma reação imediata. Possui meia vida de aproximadamente 10 horas à temperatura ambiente e, se refrigerada, pode durar dias. É indicada para o alívio da dor, desinfecção e para obter efeitos anti-inflamatórios em lesões agudas e crônicas com e sem infecção (PINHEIRO, BARBOSA, 2021).

2. **Óleo ozonizado:** produzido em diversas matérias primas, como óleo de girassol, azeite de oliva ou coco, sendo os dois primeiros mais estáveis para retenção dos benefícios medicinais do O₃. Sua aplicação melhora o transporte de oxigênio no sangue, modula o estresse oxidativo, proporciona os efeitos antimicrobianos, cicatrizantes e antioxidantes. Além de limpar e esterilizar a pele, estimula o crescimento celular, o tempo de cicatrização, ameniza os sinais flogísticos (PINHEIRO e BARBOSA, 2021).

3. **Imersão transcutânea:** utiliza-se um gerador de ozônio que transforma o oxigênio medicinal em gás ozônio através do efeito corona ligado a um sistema fechado de circulação da mistura gasosa. O membro onde está localizada a ferida é colocada dentro de uma bolsa plástica transparente (bag), feita de material ozônio-resistente, cujas bordas são vedadas através de uma faixa elástica junto à pele e, em seguida, o bag é insuflado com gás ozônio (PINHEIRO, BARBOSA, 2021).

Considerando as evidências existentes e os benefícios citados, o Projeto de Lei do Senado Federal (PL 227/2017) autorizou a prescrição de Ozonioterapia como recurso terapêutico de caráter complementar. Por sua vez, o Ministério da Saúde, em março de 2018, através da Portaria 702, incluiu novas modalidades na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC, sendo uma delas a Ozonioterapia (BRASIL, 2017; BRASIL, 2018).

O Conselho Federal de Enfermagem, através do Parecer Normativo nº 001/2020/COFEN, reconheceu a Ozonioterapia como terapia complementar possível de ser realizada por enfermeiros que sejam capacitados para a prática, assim como autoriza a

prescrição do tratamento por este profissional (COFEN, 2020).

Mecanismo de ação

A técnica da ozonioterapia consiste na mistura gasosa de cerca de 95% de oxigênio e 5% de ozônio, que pode ser utilizada de diversas formas, como aplicação local, intravenosa, insuflação retal e injeção intralesional, em variadas concentrações de ozônio. Para o tratamento de UPDs as vias mais comuns são as tópicas e as intravenosas (PINHEIRO E BARBOSA, 2021; BATISTA, ARAÚJO E BRANDÃO, 2021).

Embora o ozônio seja tóxico quando administrado agudamente na forma de gás em altas doses, há evidência substancial para seu uso terapêutico. Para que produza este efeito, ele precisa ser administrado em baixas doses, pelas vias apropriadas, e no contexto biológico adequado (PINHEIRO E BARBOSA, 2021).

Os principais mecanismos propostos para a ação do ozônio decorrem da formação de espécies reativas chamadas ozonídeos, fracamente oxidativas, e de seus subprodutos: o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), conhecido como espécie reativa de oxigênio (ERO), e os produtos de oxidação lipídica (POLs). Em conjunto, esses produtos exercem os seguintes efeitos:

1. Ação antipatogênica: o ozônio interage com a membrana celular bacteriana causando oxidação de fosfolipídios e lipoproteínas, o que favorece a inativação desses patógenos e inibe o seu crescimento. A diminuição da taxa de infecção é fundamental para recuperação da lesão (XIAOQI, 2018).

2. Estímulo da cascata inflamatória inicial: os subprodutos do ozônio—principalmente ozonídeos e H_2O_2 —ativam o sistema imunológico com indução de secreção de citocinas e quimiocinas envolvidas na resposta inflamatória. O estresse oxidativo moderado, induzido por baixas doses de ozônio, ativa o fator 2 relacionado ao fator nuclear-eritróide 2 (Nrf2), reprime o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), reduzindo também as respostas inflamatórias (XIAOQI, 2018; DIAS et al., 2021)

3. Estímulo da cascata de reparo e crescimento tecidual subsequente: As EROs estimulam a agregação plaquetária e também levam à liberação de fatores de crescimento endógenos, que desempenham um papel fundamental na cicatrização de feridas. Externamente, o uso de óleo ozonizado hidrata a região da úlcera e funciona como proteção para o tecido lesionado até a sua recuperação (XIAOQI, 2018).

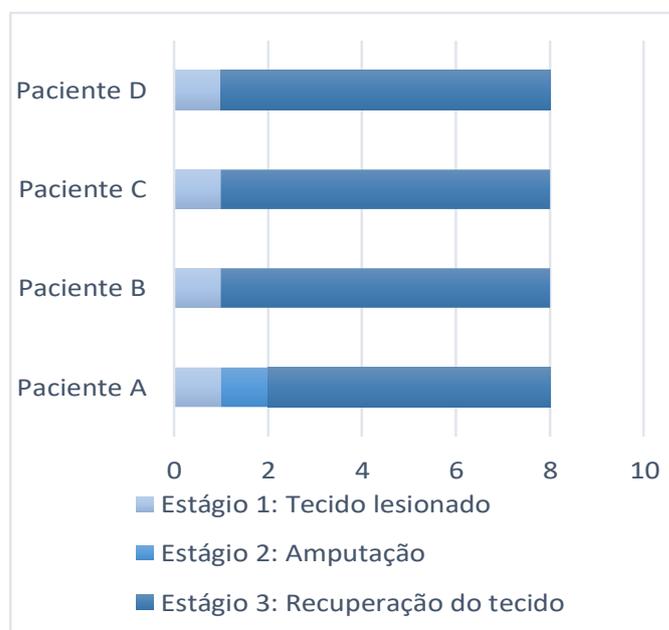
4. Maior aporte de sangue e O₂: EROs reagem com eritrócitos, estimulando a ação do 2,3-bifosfoglicerato e aumentando a liberação de oxigênio. Reagem também com a glutathiona reduzida (GSH) intracelular, elevando os níveis de hemoglobina. Por sua vez, os POLs promovem a peroxidação lipídica, melhorando a flexibilização eritrocitária. Outro efeito é a liberação de substâncias vasodilatadoras pelos eritrócitos e endotélio, culminando em melhora do fluxo sanguíneo. Desta forma, as EROs e os POLs o aumentam a oferta de oxigênio para os tecidos (DIAS et al., 2021).

RESULTADOS

A pesquisa realizada resultou na escolha de 4 artigos, sendo 2 relatos de caso, 1 estudo observacional de coorte e 1 ensaio clínico randomizado simples-cego.

No relato de caso realizado por Soto, Llaguno e Chuliá, 4 pacientes (A, B, C e D) com úlceras de pé diabético foram submetidos a 8 semanas de tratamento. O paciente A apresentou comprometimento da região lesionada, necessitando de amputação prévia ao plano de tratamento. A evolução dos pacientes durante o tempo proposto ocorreu conforme gráfico 1.

Gráfico 1: Relação entre tecido lesionado e recuperação após 8 semanas de tratamento



Fonte: Autoras, com embasamento em SOTO, LLAGUNO, CHULIÁ, 2018.

Em um segundo relato de caso, o paciente possuía uma UPD há 7 meses com lenta

cicatrização. O leito da lesão apresentava tecido de granulação, ausência de exsudato e odor, bordas bem definidas, aderidas ao leito e com pequenas áreas de fibrina, pele adjacente edemaciada, com descamação ao redor da lesão tecidual, sem queixas álgicas. Foi submetido a 15 sessões de Ozonioterapia em bag de insuflação, com duração de 10 minutos, e posteriormente a ferida foi coberta com curativo. Foram tiradas as medidas do leito da ferida antes e após o tratamento, para fins de comparação (Imagem 1) (MARCHESINI e RIBEIRO, 2020).

Imagem 1: Antes (A) e depois (B) do tratamento com Ozonioterapia.



Fonte: MARCHESINI e RIBEIRO, 2020.

Para comparar o uso do tratamento convencional exclusivamente e o mesmo combinado com a ozonioterapia, foi realizado um estudo observacional de coorte comparativo prospectivo, contando com a participação de 162 pessoas, divididas nos grupos C (convencional) e C+O (convencional + ozonioterapia). Nos dias 1, 4, 8, 14 e 21 foram medidas as lesões de todos os pacientes e feita a média para comparação do tempo de cicatrização de cada grupo, com os resultados demonstrados na Tabela 1 (DHAMNASKAR et al., 2021).

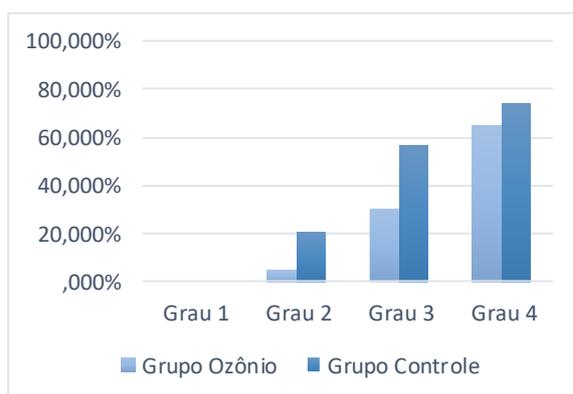
Tabela 1: Evolução da lesão por tempo e tipo de tratamento.

DIAS	ÁREA MÉDIA C (cm)	ÁREA MÉDIA C+O (cm)	DIAMETRO MÉDIO C (cm)	DIAMETRO MÉDIO C+O (cm)
1	17.43	17.87	5.48	5.52
4	17.06	17.16	5.37	5.39
8	16.58	16.20	5.21	5.20
14	15.85	14.77	4.99	4.93
21	15	13.10	4.73	4.62

Fonte: DHAMNASKAR et al., 2021

Ainda sobre o uso conjunto da Ozonioterapia e tratamento convencional, outro estudo realizado por Izadi et al., comparou a quantidade de amputações em pacientes submetidos a cada tipo de tratamento (Gráfico 2). Foram selecionadas duzentas pessoas, sendo cem homens e cem mulheres, divididos em grupo ozônio e grupo controle; utilizando a classificação Wagner, as lesões foram classificadas em 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. O intervalo de tempo proposto foi de 180 dias. Ao final do período o grupo ozônio apresentou regeneração total das lesões, com tempo médio de cicatrização de 69,44 dias, enquanto no grupo controle 25% dos pacientes não obtiveram cicatrização completa (IZADI et al., 2018).

Gráfico 2: Amputações em cada grau de lesão.



Fonte: IZADI et al., 2018.

DISCUSSÃO

A úlcera de pé diabético é uma das complicações mais graves em pacientes diabéticos, gerando desconforto para o indivíduo e queda em sua qualidade de vida, além

de aumentar o risco para amputação de membro e óbito.

Os fatores que levam ao desenvolvimento de uma úlcera crônica são diversos e se não controlados, podem dificultar a sua recuperação. Em virtude disto, o acompanhamento desse paciente deve ser feito por uma equipe multiprofissional, desta forma, além do tratamento da própria ferida, é de extrema importância medidas como o controle glicêmico, alívio da pressão sobre o membro, exercícios para melhora da vascularização, nutrição adequada, avaliação contínua desse pé, e investigação de infecções.

O enfermeiro sendo um dos principais agentes de saúde na atenção a este paciente, necessita estar atento às novas técnicas de cuidado para a recuperação dessa úlcera, evitando agravamento da lesão e suas possíveis consequências. No Brasil, apesar de ser autorizado e inclusive estar entre as Práticas Integrativas ofertadas pelo SUS, o procedimento não é conhecido pelos próprios profissionais de saúde, sendo conseqüentemente pouco ofertado à população.

Nos estudos analisados, os resultados após tratamento com ozônio mostraram melhoras significativas na lesão, tempo de cicatrização e menor taxa de amputação de membro, sugerindo que a proposta é eficaz. A forma de aplicação, concentração e periodicidade do tratamento tiveram variações de acordo com o plano de tratamento, considerando classificação da lesão e técnica utilizada.

Os resultados referentes ao gráfico 1 mostraram que dentre os pacientes selecionados, um necessitou de amputação prévia ao tratamento, pois o tecido necrosado inviabiliza o uso do O₃. Contudo, durante a recuperação pós cirúrgica, o mesmo método de tratamento foi utilizado e não houveram intercorrências. Durante o período de 8 semanas, os 4 pacientes foram submetidos ao processo terapêutico com solução salina ozonizada (2µg/kg em 200 mL) 1 vez por semana, uso de bag para aplicação de ozônio 80µg/L durante 30 min por 3 seções e aplicação tópica de azeite ozonizado coberto com gaze diariamente. Nesses casos, o planejamento não incluiu antibioticoterapia, apenas medicamentos de controle metabólico, juntamente com fisioterapia para melhora da vascularização e adequação dietética. Ao final das 8 semanas, todos apresentaram fechamento da lesão (SOTO, LLAGUNO, CHULIÁ, 2018).

No caso relatado por Marchesini e Ribeiro, demonstrado pela Imagem 1, o paciente apresentava úlcera com cicatrização lenta e após as sessões de tratamento, nota-

se melhora expressiva nas dimensões da ferida, crescimento de tecido epitelial, assim como diminuição do edema adjacente. Em concordância com os resultados obtidos, um estudo comparativo realizado por Dhamnaskar et al. demonstrado pela Tabela 1, os pacientes foram divididos em grupos com tratamento convencional (Grupo C) e outro com tratamento convencional combinado com a Ozonioterapia (Grupo C+O). Ao final, a área média da lesão do Grupo C foi maior do que a do Grupo C+O, demonstrando também um menor tempo de cicatrização para o tratamento com ozônio (MARCHESINI e RIBEIRO, 2020; DHAMNASKAR et al., 2021).

Nos casos de infecção aguda, em que há comprometimento mais profundo dos tecidos, nem sempre é possível uma recuperação do membro, sendo necessária a amputação. No estudo feito por Izadi et al. os pacientes foram tratados com a Ozonioterapia aliada ao tratamento convencional apresentado pelo gráfico 2, tais pacientes apresentaram menor taxa de amputação em comparação aos que receberam apenas o tratamento tradicional (IZADI et al., 2018).

Desta forma, os estudos sugerem que a Ozonioterapia é um método eficiente no tratamento de UPDs, reduzindo a infecção, melhorando a resposta inflamatória e reduzindo o tempo de cicatrização. Esses fatores contribuem para boa evolução do paciente, diminuindo o agravamento da lesão e necessidade de amputação. A contraindicação para essa terapia é em tecidos necrosados, onde o O₃ não tem efeito. Vale salientar que mais estudos são necessários para compreensão dos mecanismos de ação do O₃ no organismo, assim como seus níveis de aplicação para diminuir o risco de toxicidade e possíveis efeitos colaterais.

Além dos benefícios terapêuticos da ozonioterapia, é importante ressaltar que ela possui baixo custo de aplicabilidade, o que somado à recuperação mais rápida desses pacientes, diminui os custos hospitalares e tempo de internação, trazendo também benefícios econômicos. É notável também a elevada adesão por parte dos pacientes, o que pode ser explicado pelo baixo grau de invasividade do método.

CONCLUSÃO

As úlceras de pé diabético são complicações que diminuem não só a qualidade de vida do indivíduo, como seu bem-estar biopsicossocial. Quando não tratada devidamente, podem levar à perda membros do corpo ou até mesmo ao óbito.

O tratamento convencional já é validado, mas sua combinação com a Ozonioterapia mostrou melhores resultados em úlceras com presença de infecção, por suas propriedades antissépticas e bactericidas; diminuição de edemas; diminuição das taxas de amputações; menor tempo de regeneração dos tecidos, devido a melhora da resposta inflamatória e crescimento de tecido de granulação e epitelização.

Acrescenta-se ainda que a terapia com ozônio tem diversos usos medicinais e pode ser uma opção complementar de baixo custo para o sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

ABBADE, L. P. F.; FRADE, M. A. C.; PEGAS, J. R. P.; GRANJA, P. D.; GARCIA, L. C.; FILHO, R. B.; PARENTI, C. E. F. Consenso sobre diagnóstico e tratamento das crônicas de perna – Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, e. S1, p. 1-18, 2020. Disponível em: <http://www.anaisdedermatologia.com.br/detalhe-artigo/103529/Consenso-sobre-diagnostico-e-tratamento-das-ulceras-cronicas-de-perna---Sociedade-Brasileira-de-Dermatologia->

ANZOLIN A.P.; SILVEIRA-KAROSS, N.L.; BERTOL C.D. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? **Medical Gas Research**, v.10, i.1, p.54-59, 2020. Doi: 10.4103/2045-9912.279985 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7871935/#:~:text=The%20efficacy%20of%20topical%20application,compared%20to%20the%20control%20group> Acesso em: 01/05/2022.

343

BATISTA, F. W. S.; DE ARAÚJO, T. M.; BRANDÃO, M. G. S. A.; PONTE, V. A. Benefícios da ozonioterapia no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com diabetes mellitus. **Estima**, v. 19, e. 1821, 2021. https://doi.org/10.30886/estima.v19.i090_PT.

BRASIL. Conselho Federal de Enfermagem. **Parecer normativo nº 001/2020/COFEN**: Regulamentação. Ozonioterapia como prática do enfermeiro no Brasil. Brasília: Conselho Federal de Enfermagem, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. **Portaria nº 702**: inclusão de novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC. Diário Oficial da União, e. 243, s. 1, p. 310, 2020.

BRASIL. Senado Federal. Comissão de Assuntos Sociais. **Projeto de Lei do Senado nº 227**: Autoriza a prescrição da Ozonioterapia em todo o território nacional. Brasília: Senado Federal, 2017.

DEL CORE, M. A.; AHN, J.; LEWIS, R. B.; RASPOVIC, K. M.; LALLI, T. A.; WUKICH, D. K. The Evaluation and Treatment of Diabetic Foot Ulcers and Diabetic Foot Infections. **Sage Journals**, v.3, i. 3, 2018. <https://doi.org/10.1177/2473011418788864>.

DIAS, E. N.; ANDRADE, K. F. O.; SILVEIRA, R. S.; MACHADO, R. R. P. A atuação da ozonioterapia em feridas, neuropatias, infecções e inflamações: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 48604-48629, 2021. https://doi.org/10.30886/estima.v19.1090_IN.

DHAMNASKAR, S.; GOBBUR, N.; KORANNE, M.; VASA, D. Prospective comparative observational study of safety and efficacy of topical ozone gas therapy in healing of diabetic foot ulcers versus only conventional wound management. **The Surgery Journal**, v. 7, n. 03, p. e226-e236, 2021. Doi: 10.1055/s-0041-1731447.

Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1731447> Acesso em: 01/05/2022.

FERREIRA, R. C. Diabetic Foot. Part 1: Ulcers and Infections. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 55, n. 4, p. 389-396, 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402462>.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**, v. 10, p. 12-62., 2021. Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf Acesso em: 30/03/2022.

IZADI, M.; KHEIRJOU, R.; MOHAMMADPOUR, R.; ALIYOLDASHI, M. H.; MOGHADAM, S. J.; KHORVASH, F.; JAFARI, N. J.; SHIRVANI, S.; KHALILI, N. Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, i. 1, p. 822-825, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>.

344

MARCHESINI, B. F.; RIBEIRO, S. B. Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas. **Fisioterapia Brasil**, v. 21, n. 3, p. 281-288, 2020. <https://doi.org/10.33233/fb.v21i3.2931>

MUZY, J.; CAMPOS, M.R.; EMMERICK, I.; SILVA, R.S.; SCHRAMM, J.M.A. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Caderno de Saúde Pública**, p. 2-5, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>.

ORNELAS, P.T.S.F.; SOUSA, C.M.; SILVA, I.C.R.; FRATELLI, C.F. As evidências científicas da eficácia do uso da ozonioterapia frente à legislação sanitária brasileira. **REVISA**, v. 9, p. 320-326, 2020. <https://doi.org/10.36239/revisa.v9.n2.p320a326>

PINHEIRO, E. Z.; BARBOSA, R. S.P. Ação da ozonioterapia nas úlceras no pé diabético. **Revista Cathedral**, v. 3, n.2, 2021. Disponível em: <http://cathedral.ojs.galoa.com.br/index.php/cathedral> Acesso em: 27/04/2022.

SILVA, G. B.; MEDEIROS, J. G. T.; CANABARRO, S. T. Enfermagem e o pé diabético: O papel da enfermagem no cuidado do pé diabético. In: SILVA, G. B.; MEDEIROS, J. G. T.; CANABARRO, S. T. **Enfermagem: desafios e perspectivas para a integralidade do cuidado**. Editora Científica Digital, c. 13, p. 163-178, 2021. Doi: 10.37885/978-65-89826-82-8 Disponível em: <https://downloads.editoracientifica.org/books/978-65-89826-82-8.pdf> Acesso em: 01/05/2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Dados epidemiológicos do diabetes mellitus no Brasil.** São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2018. Disponível em: https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/SBD-_Dados_Epidemiologicos_do_Diabetes_-_High_Fidelity.pdf Acesso em: 08/04/2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2019-2020.** Clannad Editora Científica, 2019. Disponível em: <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf> Acesso em: 30/03/2022.

SOTO, A. M. R.; LLAGUNO, A. P.; WEBER-CHULIÁ, N. Pie diabético. Tratamiento médico multidisciplinario y Ozonoterapia. **Ozone Therapy Global Journal**, v. 8, n. 1, p. 181-196, 2018. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiUvcTB09b6AhX4RLgEHevLDvUQFnoECBEQAQ&url=https%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Farticulo%2F6554698.pdf&usg=AOvVaw3XzjqtcN5l4SXQVPUyGc2_ Acesso em: 01/05/2022

WANG, X. Emerging roles of ozone in skin diseases. **Journal of Central South University. Medical Science**, v. 43(2), p. 114-123, 2018. Doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.002.

WEINTROB, A. C.; SEXTON, D. J. Clinical manifestations, diagnosis, and management of diabetic infections of the lower extremities. **UptoDate**, p. 9-141, 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-management-of-diabetic-infections-of-the-lower-extremities> Acesso em: 04/05/2022.