

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

JULIANA TRENCH CIAMPONE DE OLIVEIRA

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA SOBRE O USO
TERAPÊUTICO DO OZÔNIO EM FERIDAS**

SÃO PAULO

2007

JULIANA TRENCH CIAMPONE DE OLIVEIRA

**REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA SOBRE O USO
TERAPÊUTICO DO OZÔNIO EM FERIDAS**

**Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde do Adulto – PROESA – da
Escola de Enfermagem da
Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em
Enfermagem.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rúbia Aparecida Lacerda

SÃO PAULO

2007

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Oliveira, Juliana Trench Ciampone de.

Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas. / Juliana Trench Ciampone de Oliveira. – São Paulo, 2007.

256 p.

Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof^a Dr^a Rúbia Aparecida Lacerda.

1. Ozônio (aplicações terapêuticas) 2. Ferimentos e lesões.

I. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas que me ajudaram a construí-lo, seja com as traduções, seja com a busca pelos artigos, seja com uma palavra de incentivo no momento em que eu precisava...

Dedico-o a todos aqueles que têm o dom e a possibilidade de trabalhar na área da saúde e que têm como objetivo maior o auxílio aos pacientes em suas jornadas pela vida, sempre tendo em mente a dignidade e a qualidade de vida destes, e que conseguem se voltar para uma nova opção de tratamento com olhos de quem cuida conscientemente, e não com olhos de interesse.

Gostaria de dedicá-lo também a todos os pacientes que tive a oportunidade de cuidar, que fizeram parte da minha trajetória e que permitiram que eu fizesse parte de suas histórias, pois além de terem me despertado o desejo de desenvolver o presente estudo, com eles pude aprender o sentido da vida e os valores que realmente devemos nos importar em nosso caminho....

Que este trabalho possa despertar em cada um que o ler o desejo de melhorar as condições de vida de seus pacientes e, que tenham sempre em mente, que a realização de uma intervenção deve ser pautada no conhecimento e na busca de evidências de seu real benefício.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me dado a chance de viver e de me aperfeiçoar, de ter saúde, de ser rodeada de pessoas que eu amo e que me amam, e pela oportunidade de desenvolver e concluir esta pesquisa.

À Professora Dra. Rúbia Aparecida Lacerda, minha orientadora, agradeço por ter acreditado no meu potencial e por ter me ajudado no desenvolvimento e na conclusão deste trabalho, dividindo conhecimentos e sua enorme experiência.

Agradeço aos meus queridos pais, que escolhi para serem meus guias neste plano e que me acolheram com amor incondicional, que me ajudaram a crescer e a construir minha trajetória de vida, que me propiciaram tantas oportunidades, que sempre desejaram meu crescimento pessoal e profissional e que sempre foram meu exemplo de vida, de bondade, de luta e de dignidade. Ao meu amado pai, agradeço também pelo amor, atenção, estímulo e por ter me ensinado tantos valores sobre a vida... À minha amada mãe, agradeço também por ser meu exemplo profissional, de esforço e de conquista dos seus ideais e por sempre me incentivar, principalmente a concluir este trabalho. Aos dois, agradeço novamente, por serem meu exemplo de vida, de pessoas que conquistaram tudo que têm hoje com o suor do trabalho, sem nunca deixarem de me dar amor, carinho e atenção... obrigada por estarem sempre presentes na minha vida!

Agradeço a minha querida irmã Vivian, que sempre esteve ao meu lado, me incentivando e me ajudando a ser alguém melhor...

Ao meu querido marido Eduardo, por quem tenho um imenso amor e admiração, meu eterno companheiro, que sempre compreendeu minhas ausências para que fosse possível meu crescimento profissional, e que me incentivou a desenvolver e a concluir este trabalho. Obrigada pelo companheirismo e por você também ser um exemplo de esforço e de coragem para mim!

Ao meu Billy, que de alguma forma, sofreu com minhas ausências e me alegrou com suas peraltices!

A todas as pessoas da minha família que ainda não citei, meus avós, tios, primos, cunhados, sogro e sogra, sobrinhos e amigos, muito obrigada por fazerem parte da minha vida, cada qual do seu modo...

À minha madrinha de coração, Paulina, que sempre me aconselhou, obrigada por zelar por mim!

Amo todos vocês...

Não posso deixar de agradecer ao pessoal da Biblioteca da EEUSP, Nadir e sua equipe, que possibilitou a comutação bibliográfica dos estudos, bem como aos tradutores.

Especialmente, agradeço ao Dr. Glacus de Souza Brito, por ter me incentivado na realização desta investigação e pela sua enorme contribuição, compartilhando conhecimentos e material de pesquisas.

Agradeço também à FAPESP pelo auxílio financeiro recebido, que viabilizou a realização deste estudo.

*“O homem está sempre disposto
a negar tudo aquilo que não
compreende”.*

(Pascal)

RESUMO

Revisão sistemática de literatura sobre o uso terapêutico do ozônio em feridas.

Dentre os tratamentos possíveis para feridas, um deles, ainda pouco discutido e divulgado, é o uso terapêutico do ozônio. A finalidade desta revisão foi verificar se há benefícios neste uso em feridas. Os objetivos foram: buscar evidências científicas sobre estes benefícios por meio da revisão sistemática da literatura científica; realizar levantamento bibliográfico de estudos primários sobre a temática; analisar a qualidade metodológica destes estudos e discutir sobre as evidências de seus resultados. A metodologia utilizada foi a revisão sistemática da literatura científica, de acordo com o preconizado pelo Centro Cochrane do Brasil. Foram selecionadas oito bases de dados eletrônicas que disponibilizam publicações de pesquisas na área da saúde (CINAHAL, COCHRANE, EMBASE, LILACS, MEDLINE, OVID, PubMed, USP/Sibi/DEDALUS). Além destas bases, um estudo foi encontrado em um livro alemão específico sobre a temática. A busca foi feita de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde baseado no MESH (*Medical Subject Headings of U.S. National Library of Medicine*). Foram encontrados 1637 estudos, sendo 55 pré-selecionados, e apenas 23 incluídos para a revisão. Dentre os principais resultados destacam-se: 52,2% dos estudos incluídos foram ensaios clínicos não controlados, 21,7% ensaios clínicos randomizados controlados abertos, 17,4% ensaios clínicos não randomizados controlados e 8,7% relatos de casos. A maioria dos estudos considerou como desfecho a cicatrização total da ferida ou a estimulação do processo de cicatrização, seguidos da melhora do aspecto da ferida, diminuição da dor/sintomas, melhora dos exames laboratoriais e, um deles relatou diminuição de odor da ferida. Foi analisado o quanto cada estudo controlou ou não variáveis intrínsecas e extrínsecas e quem foram os sujeitos de pesquisa em cada um deles. Analisou-se, ainda, se houve estratificação de variáveis entre os grupos controle e experimental nos estudos controlados e aplicou-se a Escala adaptada de Jadad para verificar a validade interna dos estudos randomizados, cujas pontuações obtidas foram inferiores ao mínimo estabelecido para um estudo de alta qualidade. Como conclusão, ao considerar apenas como estudos de qualidade aqueles randomizados, é possível reconhecer evidência forte do benefício do uso do ozônio, o que confirma a hipótese desta revisão. Mas, a partir da análise de sua validade interna, controle de variáveis interferentes e quantidade e tipo de população, os estudos apresentam problemas de condução e não é possível esse mesmo reconhecimento. Não é desprezível, porém, o fato de que todos os estudos obtiveram resultados favoráveis com o uso de ozônio, o que enseja a recomendação de viabilidade de realização de mais estudos, do tipo ensaios clínicos controlados e bem conduzidos, com estratificação de variáveis intrínsecas e extrínsecas e, principalmente, que utilizem como única intervenção o próprio ozônio, sem associar qualquer tipo de método que interfira no processo de cicatrização. Finalmente, considerando todos os aspectos discutidos e a realidade brasileira, o ozônio, poderia ser uma importante opção de tratamento para feridas e trazer diversos benefícios aos seus portadores, caso isso fosse provado por estudos bem delineados e de qualidade.

Palavras-chave: ozônio, feridas, revisão sistemática de literatura

ABSTRACT

Systematic Literature Review about the therapeutic use of the ozone in wounds

Among the possible treatments for wounds there is one that is still very little discussed and divulged: the therapeutic use of the ozone. The purpose of this review is to verify if there are benefits of that use. These were the following goals: to search for scientific evidence of those benefits through systematic scientific literature review; to the bibliographic research of basic studies related to this theme; to analyze the methodological quality of those studies and to discuss the evidence of their results. The methodology used was the systematic scientific literature review, according to what is stated by the Cochrane Center of Brazil. Eight electronic data bases that contain publications of researches in the health area were selected (CINAHAL, COCHRANE, EMBASE, LILACS, MEDLINE, OVID, PubMed, USP/Sibi/DEDALUS). Apart from those data bases, one study was found in a Germany book specific on that theme. The research was done according to the Health Science Key-words based on the MESH (Medical Subject Headings of U.S. National Library of Medicine). 1637 studies were found, 55 were pre-selected and only 23 were included in the review. The main results were the following: 52,2% of the included studies were non-controlled clinical trials, 21,7% were open-label randomized controlled clinical trials, 17,4% were non-randomized controlled clinical trials and 8,7% were case reports. Most part of the studies considered the complete wound healing or the healing process stimulation as outcomes, followed by improvement of the wound aspects, reduction in the pain/symptoms, improvement on the laboratory exams and one of them reported the wound smell reduction. This review analyzed how many intrinsic and extrinsic variables were controlled and who the subjects were in each study. Besides that, it was analyzed if there were variables stratification among the control and the experimental groups in the controlled trials and the adapted Jadad Scale was applied to verify the internal validity of the randomized trials, whose obtained scores were less than the minimum standardized for a high quality study. To sum up, when only randomized trials are considered as of quality, it is possible to recognize strong evidence of benefit in the use of the ozone, which confirms the hypothesis of this review. But, when analyzing the internal validity, the controlled variables and the number and the kind of subjects, the studies presented execution problems and it is not possible to recognize the same thing. It is needless to say that all studies have obtained favorable results in the use of the ozone, which triggers the need to carry out more related studies, as well as to conduct controlled clinical trials, with intrinsic and extrinsic variables stratification and, mainly, that the ozone without associating any method that can interfere in the wound healing is used as unique intervention. Finally, considering all discussed aspects and the Brazilian reality, the ozone could be an important option of wound treatment and it could bring many benefits to its carriers if this was proofed by well conducted quality studies.

Key-words: ozone, wounds, systematic literature review.

Lista de Figuras

Figura 1 – Material para insuflação retal e ozonioterapia.....	57
Figura 2 – Material para ozonioterapia	57
Figura 3 – Conexão “Janet” para ozonioterapia.....	58
Figura 4 – Conexão “Luer-Lock” para ozonioterapia.....	58
Figura 5 – Conexão “Padrão” para ozonioterapia.....	58
Figuras 6, 7 e 8 – Conectores para ozonioterapia	59
Figura 9 – Aplicação tópica de ozônio através de <i>bags</i>	70

Lista de Quadros

Quadro 1 -	Graus de recomendações e níveis de evidência dos estudos terapêuticos e função do desenho de pesquisa.....	104
Quadro 2 -	Estudos encontrados, pré-selecionados, incluídos e excluídos, segundo as bases de busca. São Paulo, 2007.....	141
Quadro 3 -	Estudos incluídos para revisão sistemática, segundo dados de publicação. São Paulo, 2007.....	144
Quadro 4 -	Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática conforme os tipos de aplicação do ozônio em feridas. São Paulo, 2007.	147
Quadro 5 -	Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática conforme os tipos de aplicação tópica do ozônio e ano de publicação. São Paulo, 2007.....	147
Quadro 7 -	Distribuição dos estudos controlados incluídos para revisão sistemática, conforme realização de estratificação de variáveis extrínsecas e intrínsecas entre os grupos controle e experimental. São Paulo, 2007.	157
Quadro 8 -	Qualidade de estudos randomizados incluídos para revisão sistemática conforme Escala adaptada de Jadad. São Paulo, 2007.	159
Quadro 9 -	Estudos incluídos para a revisão sistemática, segundo desfecho, tipo de aplicação de ozônio e resultados. São Paulo, 2007.	161
Quadro 10 -	Síntese panorâmica dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme escopo, tipo de investigação e desfechos. São Paulo, 2007.	163

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme o tipo de investigação. São Paulo, 2007.....	149
Tabela 2 -	Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme os desfechos. São Paulo, 2007.....	150
Tabela 3 -	Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme as variáveis intrínsecas e extrínsecas controladas. São Paulo, 2007.	152
Tabela 4 -	Distribuição da frequência de variáveis intrínsecas controladas pelos estudos incluídos para a revisão sistemática. São Paulo, 2007.	154
Tabela 5 -	Distribuição da frequência de variáveis extrínsecas controladas pelos estudos incluídos para a revisão sistemática. São Paulo, 2007.	155
Quadro 6 -	Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme o tipo de investigação, o número de variáveis controladas e a população. São Paulo, 2007.....	156

Sumário

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Justificativa do estudo	15
1.2 Finalidade do estudo.....	21
1.3 Objetivos	21
1.4 Hipótese.....	22
2 ABORDAGENS TEÓRICAS	23
2.1 Tratamento de feridas	24
2.1.1 Evolução do tratamento de feridas.....	24
2.1.2 Conceito e classificações de feridas.....	28
2.1.3 Fisiologia da cicatrização.....	30
2.1.4 Infecção e cicatrização de feridas	35
2.1.5 Recursos para o tratamento de feridas e aspectos relevantes sobre sua seleção	37
2.1.6 Qualidade de vida de pacientes portadores de feridas e custos do tratamento	39
2.2 Uso terapêutico do ozônio.....	43
2.2.1 Evolução histórica.....	43
2.2.2 Propriedades do ozônio.....	48
2.2.3 Métodos de aplicação terapêutica	50
2.2.4 Padrões terapêuticos e materiais para a aplicação de ozônio.....	54
2.2.5 Indicações terapêuticas	59
2.2.6 Outras indicações	66
2.2.7 Aplicação do ozônio em feridas.....	67
2.2.8 Mecanismos de ação e efeitos químicos do ozônio	75
2.2.9 Efeitos tóxicos do ozônio.....	87
2.3 Revisão Sistemática de Literatura	96
2.3.1 Conceito e método	96
2.3.2 Forças de evidência dos estudos sob revisão sistemática	102
2.3.3 Tipos de delineamento de pesquisas	107
2.3.4 Problemática de validade interna e externa em estudos de intervenção	115
3 MATERIAL E MÉTODO.....	119
3.1 Tipo de estudo	120
3.2 Questão norteadora.....	120
3.3 Local do estudo	120
3.4 Procedimentos para obtenção dos dados	121
3.4.1 Fontes de busca dos estudos	121
3.4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	126

3.4.3	Estratégias de busca	127
3.4.4	Seleção dos dados obtidos	134
3.4.5	Análise dos dados	135
4	RESULTADOS	140
4.1	Caracterização do processo de seleção dos estudos encontrados na busca..	141
4.2	Caracterização dos estudos incluídos para revisão sistemática.....	144
4.2	Avaliação da evidência e resultados dos estudos incluídos para revisão sistemática	158
5	DISCUSSÃO	165
6	CONCLUSÃO	179
	REFERÊNCIAS	184
	ANEXOS	200

1 INTRODUÇÃO

1.1 Justificativa do estudo

Encontra-se na literatura que ferida é qualquer lesão que resulta em solução de continuidade da pele, causada por traumas, cirurgias, isquemia ou pressão^(1, 2).

Durante o exame físico geral o enfermeiro deve ser capaz de fazer uma boa avaliação da pele do paciente, visando principalmente à prevenção do surgimento de uma ferida, pois uma vez instalada sua cicatrização pode ser um processo difícil e doloroso.

Nem sempre, porém, a ocorrência de uma ferida depende do cuidado de enfermagem. Ela pode já estar presente na ocasião em que se inicia a assistência ou desenvolver-se posteriormente, em razão de diversos fatores associados, que incluem: estado nutricional, doenças de base - principalmente diabetes - condições de mobilidade – acamado, dificuldade de deambulação, nível de consciência, entre outros.

Uma vez presente ou desenvolvida a ferida, sua avaliação e seu tratamento constituem importantes atividades da enfermagem, visando evitar sua progressão e suas complicações, de modo a cicatrizar em menor período possível.

A história das intervenções no processo de cicatrização das feridas humanas remonta à Antiguidade, época em que era valorizada mais a proteção do

que a utilização de produtos. As ações obviamente pautavam-se em conhecimento empírico, baseado em crenças ou rituais próprios de cada cultura e época ⁽²⁾.

Com o passar dos tempos vários produtos começaram a ser desenvolvidos e utilizados no tratamento das feridas. O desenvolvimento das indústrias química e farmacêutica, principalmente no século XX, deu ênfase à aplicação de anti-sépticos. A partir de 1970, uma gama de novos produtos e recursos com essa finalidade foi registrada nos EUA e na Europa. Isto provocou, porém, grande confusão entre os profissionais quanto à adequada utilização e indicação dos vários produtos, já que não havia evidências suficientes sobre seus reais benefícios ⁽²⁾.

A partir de 1980 diversos estudos começaram a ser desenvolvidos nos EUA e na Europa visando a reunir as melhores evidências sobre as diversas tecnologias, materiais e recursos disponíveis que embasassem cientificamente a sua utilização, tanto para a avaliação das feridas, quanto para a seleção dos produtos para seu tratamento e curativo. Outros estudos, concomitantemente, começaram a avaliar produtos naturais, de práticas empíricas antigas, como açúcar e papaína entre outros ⁽²⁾.

Em 1982 foram lançadas, nos EUA e na Europa, as coberturas à base de hidrocolóides, para utilização em feridas de espessura parcial. Este tipo de cobertura só foi disponibilizado no Brasil na década de 1990, sendo que uma das barreiras para sua difusão foi seu custo elevado. Nesta década também foram lançados os hidropolímeros, que mantêm o meio úmido e promovem a evaporação do exsudato, favorecendo a granulação. Esta década também foi o período em que

estudos sobre ferida cresceram significativamente no Brasil, oriundos principalmente das Universidades ⁽²⁾.

Existem disponíveis hoje no mercado diversos recursos para o tratamento de feridas. A maior dificuldade, contudo, situa-se na comprovação de seus benefícios, tanto comparativamente entre os produtos, quanto na seleção e utilização apropriadas, de acordo com o tipo de ferida.

Para exemplificar, considere-se o desenvolvimento de infecções locais e sistêmicas e a condição crônica de determinadas feridas devido ao uso generalizado de anti-sépticos, já que quando estes surgiram havia um benefício aparente em seu uso, mas ainda não havia evidência comprovada de sua eficácia. Com esta situação, os profissionais, na década de 1990, começaram a desenvolver estudos sobre o efeito destes produtos na evolução e cicatrização de feridas, revelando seu efeito maléfico nos tecidos e constatando que seus danos são maiores que os benefícios. A partir de então tais produtos passaram a serem contra-indicados no tratamento de feridas ⁽²⁾.

Em vista do exposto, e partindo do pressuposto de que uma das principais atividades assistenciais que compete à Enfermagem é o cuidado de feridas, sem perder de vista as necessidades do indivíduo como um todo, o enfermeiro é o profissional que, com base no raciocínio clínico, deve ser capaz de decidir, dentre os recursos disponíveis, aquele mais adequado tanto para avaliar, quanto para tratar as feridas, de acordo com suas características específicas, que incluem fatores como: localização, extensão, profundidade, presença ou não de exsudato, condição das bordas, presença ou não de dor, entre outros. Os recursos envolvem desde o modo de

limpeza, a necessidade ou não de retirada de tecido necrótico, a proteção da área peri-ferida, a maneira de prevenir o desenvolvimento de infecção, até o tipo de cobertura a ser utilizada.

Para que o enfermeiro tenha embasamento para decidir sobre as condutas a serem tomadas, visando a cicatrização da ferida e recuperação do paciente, é preciso que ele se mantenha atualizado sobre as diferentes tecnologias disponíveis no mercado para o tratamento de feridas e, mais do que isso, que saiba empregá-las de modo adequado, pois de nada adianta fazer uso de uma tecnologia se esta não for a mais recomendada para um determinado tipo de ferida, pois, deste modo, ao invés de tratar pode piorar a sua condição.

O embasamento necessário para a tomada de decisões é, prioritariamente, a evidência de sua efetividade. Assim sendo, justifica-se o crescente número de estudos desenvolvidos por enfermeiros sobre esta problemática, que buscam verticalizar o conhecimento de métodos específicos, revelando vantagens e desvantagens e, deste modo, fundamentar suas decisões.

Além desta questão, metas realistas precisam ser estabelecidas para tratar uma ferida, pois não se pode pensar na mesma isoladamente, já que ela se desenvolve em uma pessoa/paciente, ou seja, não se pode deixar de considerar as condições física, psicológica, social e econômica, tampouco no local e no contexto em que o tratamento será desenvolvido.

No Brasil, principalmente, a condição econômica do paciente exerce forte influência no tratamento a ser escolhido. Cerca de 3% da população brasileira é portadora de feridas crônicas; entre os pacientes portadores de diabetes

esta porcentagem sobe para 10% e cerca de mais de 4 milhões de pessoas têm alguma complicação no processo de cicatrização das feridas ⁽²⁾.

Considerando esta realidade, a busca de recursos e produtos que ofereçam melhor custo-benefício é uma necessidade. Tendo isto em vista, um tipo de tratamento de feridas de baixo custo de investimento e manutenção, além de fácil aplicação, pode ser a ozonioterapia, objeto da presente investigação. Este recurso é conhecido e utilizado há vários anos em muitos países, principalmente os europeus e com largo emprego em Cuba. Mas ele ainda é pouco utilizado no Brasil.

Há relatos de que a aplicação clínica do ozônio é muito promissora devido ao seu baixo custo de investimento e manutenção, além da facilidade de aplicação e dos resultados benéficos, podendo constituir uma ótima opção de tratamento para pacientes portadores de feridas, bem como para outras indicações encontradas na literatura.

Encontra-se na vasta literatura sobre o uso terapêutico do zônio que, apesar de ser conhecido desde o Século XIX, seu uso remonta à Primeira Guerra Mundial, época em que as feridas dos soldados alemães foram tratadas com sucesso através deste gás. Nos anos seguintes e até hoje, ele também vem sendo utilizado com sucesso para o tratamento de diversas doenças: lesões de pele, infecções locais, queimaduras, infecções ósseas e odontológicas em geral, distúrbios arteriais periféricos e centrais, úlceras, infecções virais como Hepatite e AIDS, AVC, câncer, entre outras, e até mesmo para desinfecção da água.

No Brasil, contudo, praticamente não há literatura sobre ozonioterapia. A sua aplicação é esparsa, feita através de estudos à margem dos

centros científicos e assistenciais mais conhecidos. Há muita resistência, controvérsias e rejeição ao seu uso por parte dos profissionais de saúde. Uma causa reside no desconhecimento do próprio ozônio e de seu uso terapêutico. Outra, é a ausência de estudos que reúnam evidências suficientes para embasar e oferecer suporte ao seu uso em nosso contexto.

É possível também que seu baixo custo determine pouco interesse das indústrias em seu desenvolvimento e divulgação, em detrimento da pressão comercial de outros produtos mais sofisticados e que oferecem maior lucro.

Não são, entretanto, sem razões as resistências ainda verificadas ao uso de ozônio, pois durante décadas grande parte da literatura foi baseada empiricamente e apresentada por meio de estudos de casos. Atualmente, não se pode mais justificar o emprego de um recurso no tratamento de um paciente de forma empírica. É preciso buscar evidências científicas das práticas utilizadas, para que se possa empregá-las de modo correto e seguro, tanto para a equipe de saúde quanto para o paciente.

Assim, é preciso que haja um embasamento científico desta prática através de estudos confiáveis que justifiquem o uso terapêutico de ozônio, com base em evidências capazes de responder às contestações empíricas. É preciso também que os profissionais de saúde estejam abertos para estudar com profundidade os métodos complementares de tratamento, sem permitir que os estudos ocorram, apenas, quando há interesses comerciais envolvidos.

1.2 Finalidade do estudo

Considerando que existem numerosos estudos desenvolvidos em diferentes países que indicam a importância da ozonioterapia para diversas finalidades, que este tipo de tratamento é de baixo custo e, deste modo, pode beneficiar amplamente a população, a presente investigação pretende verificar se há benefícios no uso terapêutico do ozônio em feridas.

1.3 Objetivos

Geral

Buscar evidências científicas sobre os benefícios do uso terapêutico do ozônio em feridas, por meio da revisão sistemática da literatura científica.

Específicos

- Realizar levantamento bibliográfico de estudos primários* sobre o uso do ozônio no tratamento de feridas;
- Analisar a qualidade metodológica destes estudos;
- Discutir sobre as evidências de seus resultados.

* Estudos primários: são considerados como pesquisas que testam intervenções ou controlam/correlacionam e/ou comparam efeitos de variáveis em um dado fenômeno, incluindo ou não grupos controle, sob condições laboratoriais ou de campo, independentemente da temporalidade. São também denominados estudos básicos.

1.4 Hipótese

Há evidências científicas de resultados benéficos do uso terapêutico do ozônio no tratamento de feridas.

2 ABORDAGENS TEÓRICAS

2.1 Tratamento de feridas

2.1.1 Evolução do tratamento de feridas

Consta que na pré-história cataplasmas de folhas e ervas eram usadas como compressas sobre a pele, e aplicadas também sobre áreas de inflamação, em feridas doloridas e de difícil cicatrização, com o intuito de estancar a hemorragia e facilitar o processo de cicatrização ⁽²⁾.

Com o passar do tempo, os métodos de tratamento de feridas foram sendo aperfeiçoados, passando-se a utilizar emplastos de ervas, mel, banha de origem animal, cinzas, incenso, mirra e, por vezes, era realizada cauterização com óleos ferventes ou ferro quente, e o que se acreditava ser uma desinfecção das mesmas era feita com álcool proveniente do vinho ⁽³⁾.

Os registros mais antigos consistem em manuscritos egípcios datados de 3000 a 2500 a.C., onde constam relatos de curativos à base de mel, fios de linho, graxa, e inclusive excrementos. Hábidosos no processo de embalsamamento dos corpos, os egípcios iniciaram os conceitos de ferida limpa e ocluída, tratando-as também com óleos vegetais, cataplasmas e faixas de algodão. Na civilização grega e posteriormente na romana o tratamento de feridas adquiriu novos conceitos com o emprego dos emplastos, banhas, óleos minerais e vinho ⁽²⁾.

Dentre as crenças antigas propagadas pelos curandeiros – xamãs - ou pessoas consideradas com poderes de cura, às plantas medicinais eram adicionados elementos como teia de aranha, ovos, óleos e outros ingredientes aos quais empiricamente se atribuía o poder de cicatrização aliado ao poder das preces direcionadas às divindades, próprias de cada cultura ou elementos delas representativos ⁽³⁾.

Com a evolução do conhecimento, o emprego de plantas na cura ou tratamento de feridas constituiu a área atualmente denominada de Fitoterapia ⁽³⁾.

Na Grécia antiga, Hipócrates, considerado o "Pai da Medicina", preconizou formas simples no tratamento de feridas pela aplicação de suaves bandagens para mantê-las limpas e secas, contrariando as indicações de seus predecessores. Ele percebeu que deixar a natureza promover a cicatrização era a melhor maneira de curar a ferida. Considerou, também, que as bordas das feridas deveriam permanecer o mais aproximadas possível, a fim de favorecer a cicatrização por primeira intenção, ao contrário do que se acreditava até então, quando se pensava que a supuração era essencial para sua cicatrização. Recomendou, ainda, que a limpeza das mesmas fosse feita com água morna, vinho e vinagre ⁽⁴⁾.

Galeno (131 a 201 d.C.), o maior médico grego depois de Hipócrates, elaborou uma lista de remédios vegetais que ficaram conhecidos como "galênicos", a maioria dos quais era feita com vinho. Seus escritos foram mal interpretados e seguidos sem contestação durante séculos, quando as feridas eram torturadas a fim de tornarem-se sépticas, mesmo que estivessem limpas desde o início. Através da cauterização com ferros quentes mantendo a ferida aberta e

aplicando todo o tipo de unguentos e pomadas, todas as tentativas para uma cicatrização natural foram frustradas ⁽⁴⁾.

Alguns médicos famosos, como Henrique de Mondeville, no século XIII, e Paracelsus, no século XVI, tentaram retomar os métodos de Hipócrates, porém seus colegas reacionários persistiram em intrometer-se no tratamento das feridas utilizando métodos sépticos, que se mantiveram até a Revolução Científica de Pasteur e Lister, no século XIX ⁽⁴⁾.

A partir do século XIX, principalmente durante a Guerra da Criméia, vários tipos de curativos foram criados, alguns à base de fibras de linho, que eram reutilizados por diversas vezes e tornavam-se mais macios, porém pouco absorventes. A Enfermagem foi responsável, principalmente através de Florence Nightingale, pela introdução de procedimentos de higiene que persistem até hoje, tanto com relação ao ambiente, quanto ao paciente. Remonta dessa época a função precípua da enfermagem de avaliar e cuidar das feridas, bem como de realizar curativos ^(2, 4).

Até a Segunda Guerra Mundial os recursos utilizados no tratamento de feridas baseavam-se na crença de que o ambiente seco propiciava sua melhor cicatrização. Assim, eram utilizadas substâncias tóxicas que ressecavam o leito da ferida e também coberturas, fixadas com bastante fita adesiva. Por volta de 1860, foi descoberto por Gamgee o processo de remoção do óleo da lã de algodão, criando um curativo mais absorvente, o chumaço de algodão envolto em gaze, utilizado até hoje ⁽²⁾.

Louis Pasteur, cientista francês, cujas descobertas tiveram enorme importância na história da química e da medicina, descobriu a técnica conhecida como pasteurização, utilizada até hoje para a eliminação de bactérias de alimentos. A partir deste conhecimento, ele criou a "teoria germinal das enfermidades infecciosas", segundo a qual toda enfermidade infecciosa tem sua causa (etiologia) num micróbio com capacidade de propagar-se entre as pessoas. Afirmava que o micróbio responsável por cada enfermidade deveria ser identificado para se determinar o modo correto de combatê-lo ⁽⁵⁾.

Esta descoberta influenciou, na Inglaterra, em 1865, o cirurgião Joseph Lister, que aplicou os conhecimentos de Pasteur para eliminar os microorganismos vivos em feridas e incisões cirúrgicas. Em 1871, o próprio Pasteur obrigava os médicos dos hospitais militares a ferver o instrumental e as bandagens que seriam utilizados nos procedimentos médicos. Lister utilizou pela primeira vez uma solução de fenol (ácido carbólico) em compressas e suturas, conseguindo reduzir os índices de mortalidade entre os pacientes ⁽⁴⁾.

Na Segunda Guerra Mundial disseminou-se a utilização de anti-sépticos e produtos tópicos com ação antimicrobiana no tratamento de feridas. As coberturas secas também passaram a ser utilizadas graças às descobertas de Pasteur sobre a "Teoria dos Germes". Nessa época foram utilizados em larga escala produtos como líquido de Dakin, Eusol, derivados de iodo, mercúrio e alumínio ⁽²⁾.

Em 1945, Bloom apud Mandelbaum relatou os benefícios na cicatrização de feridas por meio da utilização de um filme transparente, permeável ao vapor, em 55 pacientes portadores de queimaduras. Em 1950, novos estudos foram

desenvolvidos por Schilling apud Mandelbaum, sobre este tipo de filme, envolto em um adesivo de polivinil, fundamentando o desenvolvimento de futuros recursos utilizados no tratamento de feridas. A partir de então teve origem o pressuposto de que a manutenção de um ambiente úmido nas feridas poderia ser benéfica no processo de cicatrização, além de reduzir a dor devido à proteção das terminações nervosas contra o ressecamento. Porém, ainda assim, até a década de 1960 recursos com esta finalidade não tinham sido desenvolvidos pelas indústrias ⁽²⁾.

Foi a partir de 1962, com a demonstração por Winter e Roove apud Mandelbaum, de que a taxa de epitelização era 50% mais rápida em ambientes úmidos, o que também minimizava a formação de crostas, que houve interesse pelo estudo, desenvolvimento e comercialização de produtos com a finalidade de manter úmido o leito das feridas. Esta foi a época de maior revolução no desenvolvimento do conceito de curativos ⁽²⁾.

2.1.2 Conceito e classificações de feridas

Considerando que qualquer lesão que leve à solução de continuidade da pele pode ser chamada de ferida e que elas podem ter diversas causas, como trauma (mecânico, físico, químico), intencional (cirurgia), isquemia (úlceras arteriais de membros inferiores) e pressão (úlceras de decúbito), as feridas costumam ser classificadas, conforme seu tipo em ^(1,2):

- **ferida de espessura parcial**, quando parte da derme permanece e há folículos capilares ou glândulas sudoríparas. Sua reparação

se dá pela reepitelização dos anexos epiteliais ou epitélio derivado da pele adjacente não acometida. Sua cicatriz é praticamente imperceptível;

- **ferida de espessura total**, quando toda a derme é destruída, podendo envolver também as camadas mais profundas. Este tipo de ferida necessita da formação de um novo tecido, o tecido de granulação, e sua epitelização ocorre apenas nas margens. Assim, sua cicatriz é perceptível;
- **erosão**, quando há perda de uma ou duas camadas de células epiteliais, portanto, não há profundidade.

Pode-se classificar as feridas também pelo tipo de cicatrização ^(1, 2):

- **por primeira intenção**, quando não há perda de tecido e as margens da ferida se mantêm justapostas (em feridas fechadas, como uma incisão cirúrgica com pontos de sutura);
- **por segunda intenção**, quando há perda de tecido e as margens estão bem afastadas (em feridas abertas, como em úlceras de membros inferiores).

De acordo com sua duração, as feridas também podem ser classificadas em **crônicas**, **agudas** e **pós-operatórias**. As feridas **crônicas** são de

longa duração ou de recorrência freqüente, como úlceras por pressão e úlceras venosas/arteriais. As feridas **agudas** são as do tipo traumáticas, como cortes, abrasões, queimaduras, entre outras. Geralmente respondem rapidamente ao tratamento e cicatrizam sem complicações. As feridas **pós-operatórias** são causadas intencionalmente, podendo cicatrizar por primeira intenção, caso as bordas sejam mantidas próximas, ou por segunda intenção caso necessitem, por exemplo, de drenagem de material.

As feridas podem, ainda, ser classificadas de acordo com sua aparência, o que influenciará na escolha do tratamento adequado: **com necrose, com infecção, com esfacelo, com tecido de granulação e com tecido de epitelização.**

2.1.3 Fisiologia da cicatrização

A cicatrização de feridas depende de vários fatores, entre eles: localização anatômica, tipo de pele, raça e idade, técnica cirúrgica utilizada, presença ou não de infecção, tipo de tratamento empregado.

O processo de cicatrização consiste em uma série de estágios, que segundo a literatura variam conforme o autor que o descreve.

Basicamente, os autores discorrem sobre cinco fases: coagulação, inflamação, reconstrução ou proliferação, epitelização e maturação ou remodelação ^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

Coagulação

Inicia-se logo após o surgimento da ferida. Ocorre vasoconstrição inicial visando diminuir o sangramento. Em seguida, é liberada uma proteína plasmática pelas células endoteliais e pelas plaquetas, chamada fator “Von Willebrand”. São liberadas, também, substâncias vasoativas, proteínas adesivas e fatores de crescimento, que desencadearão a próxima fase. Com isso, ocorre a formação de um tampão de plaquetas, que desencadeará a cascata de coagulação e fará com que seja formado um coágulo, o qual ajuda a aproximar as bordas da ferida e fornece uma matriz provisória para que fibroblastos, células endoteliais e queratinócitos ingressem na ferida.

Inflamação

Fase essencial do processo de cicatrização, quando ocorrem os clássicos sinais de inflamação: rubor, decorrente de uma posterior vasodilatação para que mais sangue aporte até a área afetada; calor, devido ao aumento de sangue local e da energia calórica produzida por reações metabólicas; edema, gerado pela vasodilatação e pelo vazamento de fluido na área; e dor, causada por lesão em terminações nervosas, por ativação do sistema cinina, por pressão do fluido nos tecidos ou presença de enzimas como prostaglandina, que causam irritação química.

O fator XII na cascata de coagulação ativa o sistema complemento e o sistema cinina. O complemento, por sua vez, libera proteínas plasmáticas que são precursoras inativas. Quando ativadas ocorre um efeito cascata que libera histamina e serotonina das células mastóides e resulta em vasodilatação e maior permeabilidade

capilar. O sistema complemento também ajuda a atrair neutrófilos para a ferida. A molécula Complemento Cb3 ajuda a unir os neutrófilos às bactérias. Cinco das proteínas ativadas durante o processo de cascata formam o complexo de ataque membranoso, que consegue destruir bactérias.

O efeito do sistema Complemento é ampliado pelo sistema cinina, que ativa o cininogênio e o transforma em bradicinina. A cinina atrai os neutrófilos para a ferida, aumenta a fagocitose e estimula as terminações nervosas sensoriais. Com isso, os capilares vão se dilatando e ficam mais permeáveis, havendo então um fluxo de exsudato inflamatório para os tecidos lesados. Este exsudato contém proteínas plasmáticas, anticorpos, eritrócitos, leucócitos e plaquetas. As plaquetas ajudam na formação do coágulo e liberam fibronectina e fatores de crescimento: fator de crescimento derivado de plaqueta (FCDP) e fatores alfa e beta transformador ($FCT\alpha$ e $FCT\beta$), que promovem a migração e o crescimento de células no local da ferida. Os fatores de crescimento têm o papel de estimular a proliferação das células e constituem uma subclasse das citocinas, que são proteínas usadas para a comunicação celular.

O neutrófilo é o primeiro leucócito que chega à ferida. A fibronectina atrai os neutrófilos até a ferida, processo este conhecido como quimiotaxia. Por volta de uma hora após iniciada a resposta inflamatória encontra-se neutrófilos na ferida. Estes têm a função de fagocitar bactérias e, após a fagocitose, se deterioram. Conforme vai diminuindo o número de bactérias, também cai o número de neutrófilos.

O FCT β atrai monócitos para a ferida. Quando no tecido, estes são conhecidos como macrófagos. A fibronectina une os macrófagos aos receptores de superfície das células, promovendo a fagocitose. Os macrófagos, por serem maiores que os neutrófilos, fagocitam partículas maiores, como detritos necróticos e bactérias. Quando os neutrófilos morrem, também são fagocitados pelos macrófagos. O oxigênio é essencial para esta atividade, pois do contrário a fagocitose é reduzida.

Os linfócitos T migram em menor número para a ferida e produzem fatores reguladores dos macrófagos, influenciando assim na atividade fagocitária. Também produzem fatores formadores estimulantes de colônia, que ajuda os macrófagos a produzirem enzimas e citocinas. Uma destas substâncias produzidas é a prostaglandina, que mantém a vasodilatação e a permeabilidade capilar. Os macrófagos são importantes também para promover a transição da fase de inflamação para a fase de reconstrução ou proliferação. A fase de inflamação dura por volta de 4 a 5 dias e exige recursos energéticos e nutricionais. Pode ser prolongada se houver infecção na ferida ou lesões na pele causadas pelo curativo, retardando ainda mais a cicatrização.

Reconstrução ou proliferação

É a fase onde há o desenvolvimento do tecido de granulação (matriz indefinida composta de fibrina, fibronectina, colágeno e ácido hialurônico). Nesta matriz há macrófagos, fibroblastos e vasos sanguíneos recém-formados. Os macrófagos produzem o FCDP e o fator de crescimento dos fibroblastos (FCF), que atraem estes para a ferida e estimulam sua divisão e a produção de colágeno. Este pode ser encontrado no segundo dia de uma nova ferida. As fibras de colágeno são

cadeias de aminoácidos no formato de hélice tripla. Os tipos de colágeno diferem de acordo com sua formação de aminoácidos. O tipo III está bem presente nas feridas em cicatrização e, com o passar do tempo, o tipo I está em maior proporção. A atividade dos fibroblastos depende da oferta local de oxigênio e, conseqüentemente, da vascularização local. Os macrófagos produzem FCT β e FCF, que estimulam a angiogênese do fundo para a superfície da ferida. Os miofibroblastos, tipo de fibroblasto mais especializado, produzem um mecanismo contrátil que ajuda na contração da ferida, a qual é iniciada no quinto ou sexto dia. Este mecanismo é de grande importância para o fechamento das feridas e pode chegar a reduzir 62% da área de superfície de uma ferida que cicatriza por segunda intenção.

Epitelização

Esta é a fase em que a ferida está coberta por células epiteliais. Os macrófagos produzem o fator de crescimento da epiderme (FCE), que estimula a migração e a proliferação de células epiteliais. Uma camada de fibronectina se forma às margens da ferida produzida pelos folículos capilares remanescentes. As células então migram para esta matriz temporária. Para isso, precisam de tecido viável e de ambiente úmido. Em feridas abertas é necessário primeiro que haja tecido de granulação preenchendo a cavidade para que a epitelização comece.

Maturação ou remodelação

Nesta fase a ferida fica menos vascularizada, pois a necessidade de levar células até o local da ferida diminui. As fibras de colágeno se reorganizam, dispondo-se em ângulo reto com relação às margens da ferida. A cicatriz geralmente se achata, podendo demorar bastante para acontecer em feridas abertas. A resistência

local aumenta e a espessura da cicatriz diminui com o passar do tempo para que esta resista à ruptura e deiscência. Tardiamente, a cicatriz pode ser considerada avascular.

2.1.4 Infecção e cicatrização de feridas

O surgimento de infecção é um dos principais fatores que influencia a sua cicatrização. Mesmo uma infecção sistêmica pode dificultar o processo de cicatrização, pois a ferida local precisará disputar glóbulos brancos e nutrientes. Geralmente ocorre febre, o que gera aumento do metabolismo e, conseqüentemente, do catabolismo. O mesmo ocorre quando há dor, que quase sempre está presente nos processos infecciosos. A infecção prolonga o estágio inflamatório da cicatrização, pois as células precisam combater grande número de bactérias, além de inibir também a capacidade dos fibroblastos de produzir colágeno^(1,2).

Diversos fatores podem predispor infecção em uma ferida ou interferir no processo de cicatrização de um modo geral, como: idade, estado nutricional (por exemplo, a hipoproteinemia diminui a resposta imunológica, síntese de colágeno e a função fagocítica), presença de doenças de base como diabetes e hipertensão arterial, uso de drogas imunossupressoras ou antibióticos, tipo de cirurgia, mobilidade do paciente, nível de consciência, incontinência fecal e urinária, realização de procedimentos invasivos, localização e características da ferida (aguda, crônica, contaminada, etc.), formato e tamanho da mesma, tabagismo, etilismo, etnia

e, até mesmo, a taxa de ocupação dos leitos em um hospital, o que pode facilitar a propagação da infecção hospitalar ^(1,2).

Estudo realizado com pacientes da rede de serviços do Município de São Paulo concluiu que diversos fatores estão relacionados com presença de infecção em pacientes diabéticos portadores de úlceras de perna e que evoluem para amputações: longa duração da doença, hiperglicemia prolongada, hipertensão arterial, tabagismo, etilismo e dislipidemia ⁽⁸⁾.

A ocorrência de infecção na ferida pode, além de aumentar o sofrimento do paciente e trazer-lhe possíveis incapacidades, prolongar o tempo de hospitalização e, em decorrência, o tempo de tratamento. Com isso, são utilizados mais medicamentos e recursos materiais e, até mesmo recursos humanos, na tentativa de controlar a infecção e propiciar a cicatrização de feridas, elevando os custos hospitalares, conforme será discutido adiante com maiores detalhes ^(1,2).

Para exemplificar, uma pesquisa realizada com pacientes diabéticos portadores de lesões podais infectadas revelou que 61% deles necessitaram de amputações e, destes, 15,7% foram a óbito por *sepsis*, que teve como foco a lesão podal. A média de dias de internação destes pacientes foi de 38 dias, resultando, inclusive, na elevação dos custos hospitalares ⁽⁹⁾.

Não se pode deixar de citar que a higiene das mãos dos profissionais que prestam cuidados e manipulam os pacientes é fator crucial para evitar o surgimento e a propagação de infecção, principalmente no meio hospitalar ^(1,2).

2.1.5 Recursos para o tratamento de feridas e aspectos relevantes sobre sua seleção

De modo geral, encontram-se descritos na literatura diversos tipos de tratamentos para feridas, cuja recomendação depende da avaliação de seu aspecto e evolução. Segundo **Cuzzell**, existem hoje no mercado aproximadamente 2500 itens que se destinam ao tratamento de feridas ⁽¹⁰⁾.

Os produtos mais conhecidos são: ácidos graxos essenciais, alginato de cálcio, anti-sépticos e degermantes, bandagens para compressão, carvão ativado e prata, filmes semipermeáveis, colágeno biológico, fator de crescimento celular, hidropolímeros, hidrogel, hidrocolóides, enzimas proteolíticas sob forma isolada (colagenase e fibrinolisinase, papaína) e combinada (fibrinolisinase e desoxirribonuclease), sulfadiazina de prata isolada ou associada com nitrato de cério, acetato de celulose permeável ao vapor, protetores cutâneos, membranas permeáveis ao vapor, gaze simples, gaze não aderente ^(1,2).

São consideradas, ainda, como novas tecnologias: implantes cutâneos, biopolímeros do látex da seringueira, secreção do caramujo. Outras tecnologias em desenvolvimento são constituídas de cultura de tecidos e transplante de fibroblastos, terapia por vácuo, moldes de contato total, tratamentos fisioterápicos (massagem, eletroterapia, ultra-som, termoterapia, *laser* de baixa potência), oxigenoterapia hiperbárica, terapia larval, agentes fitoterápicos, silicone (em gel, placas ou tiras), modulação e terapia genética, albumina, ácido hialurônico, derivados do intestino de porco, e outras terapias alternativas ^(1, 2, 9, 11, 12, 13, 14).

Embora não seja contribuição necessária aos objetivos desta investigação a descrição e o reconhecimento detalhado de cada um destes produtos - que podem ser obtidos em várias literaturas pertinentes - é relevante concluir que o tratamento adequado de feridas depende fundamentalmente do conhecimento e da competência dos profissionais em selecionar adequadamente este arsenal de recursos, de acordo com diversos fatores envolvidos, entre eles, o diagnóstico preciso do tipo de lesão e seu estágio de evolução, além de critérios clínicos, técnicos e de viabilidade ^(1, 2, 9, 11, 12, 13, 14).

Alguns aspectos importantes na escolha de um produto/tipo de tratamento, além dos citados anteriormente, devem ser considerados ⁽²⁾:

- custo/benefício – avaliação do custo inicial, de manutenção e dos investimentos necessários;
- disponibilidade do produto e facilidade de acesso;
- facilidade de utilização pelos pacientes e profissionais;
- preocupação com o meio ambiente;
- adaptabilidade (conformação às diversas partes do corpo);
- facilidade de aplicação;
- não-exigência de trocas frequentes;
- conforto para o paciente e profissional;
- facilidade de remoção.

Outro aspecto importante na escolha de um produto/tipo de tratamento é a comprovação de seus resultados benéficos ⁽²⁾.

O processo de tomada de decisão quanto aos procedimentos, recursos e tecnologias a serem utilizados deve considerar também as expectativas do paciente, incluindo suas possibilidades sócio-econômicas de manutenção deste tratamento e a promoção da qualidade de vida ⁽²⁾.

Tomando como objeto de estudo um desses recursos, que pode ser usado no tratamento de feridas, foi selecionada a ozonioterapia. Na prática, a ozonioterapia encontra muita resistência e, por vezes, rejeição por parte dos profissionais de saúde no Brasil, tanto pelo desconhecimento do próprio ozônio e de seu uso terapêutico, quanto pela necessidade de estudos que reúnam evidências científicas suficientes para embasar e oferecer suporte no seu uso em nosso contexto.

No presente estudo, embora sejam descritas suas múltiplas indicações, objetiva-se especificamente buscar evidências na literatura acerca de seu uso no tratamento de feridas. ⁽¹⁵⁾.

2.1.6 Qualidade de vida de pacientes portadores de feridas e custos do tratamento

Qualidade de vida (QV) é um tema muito discutido atualmente. Há amplo reconhecimento da sua dimensão subjetiva, ao envolver todos os componentes ou domínios da condição humana: físicos, psicológicos, sociais, culturais e

espirituais. Esta somente pode ser considerada boa para alguns pacientes quando se consegue a cura e para outras a melhoria de seu estado de saúde ^(2, 16, 17, 18, 19, 20).

Vários estudos nacionais e internacionais vêm investigando o impacto das feridas na qualidade de vida de seus portadores, principalmente daquelas de evolução crônica, como úlceras varicosas, por pressão e de pé diabético. Este impacto pode se apresentar em todos os domínios citados acima.

Dor, inclusive severa e contínua, odor, dificuldade ou incapacidade de locomoção, baixa auto-estima, nervosismo, medo, depressão, isolamento social, dependência física, alteração da auto-imagem, insônia, fadiga, diminuição da esperança de cura, raiva, ressentimento, entre outras, foram situações relatadas ou observadas na literatura científica sobre pacientes com feridas ^(2, 16, 17, 18, 19, 20).

Pesquisas realizadas na Europa, Austrália e Estados Unidos revelaram que a prevalência de feridas que não cicatrizam é em torno de 0.11-0.18%. Concluíram, também, que os portadores de feridas de perna correspondem de 1-2% da população, nesses países. Além disso, obtiveram que 24% dos portadores de feridas já apresentaram feridas abertas por mais de um ano; 35% por mais de cinco anos e 20% já vivenciaram dez ou mais episódios de ulcerações ⁽¹⁾.

Os dados brasileiros sobre feridas são pouco precisos e provavelmente subestimados. Acredita-se que quase 3% da população brasileira é portadora de feridas crônicas nos membros inferiores, que se eleva para 10% nos casos de pacientes com diabetes. Acredita-se, também, que em torno de quatro milhões de pessoas sejam portadoras de lesões crônicas ou tenham algum tipo de complicação no processo de cicatrização ⁽¹³⁾.

Ao exigirem, por vezes, longo período de tempo para remissão e cicatrização e apresentarem alta frequência de recorrência as feridas demandam, por parte dos pacientes, muita paciência e o enfrentamento de tratamentos por vezes longos e dolorosos. A observação empírica dos casos e a literatura têm demonstrado que o tratamento final implementado, quando os outros não foram eficazes, são as amputações de parte ou de todo o membro comprometido pela ferida.

Geralmente, quando os pacientes procuram um serviço de saúde ou conseguem ter acesso a um, as lesões já estão em estágios avançados, requerendo até mesmo internação e tratamento cirúrgico, o que os incapacita ainda mais e eleva os custos hospitalares.

Um estudo revelou que, em alguns casos de pacientes diabéticos com lesões podais infectadas, foi necessário realizar amputação já no momento da admissão. Além disso, nesses pacientes foi comum a associação de outras doenças de base com dificuldade do processo de cicatrização. Dos pacientes estudados, 61,4% foram submetidos à amputação, 17,2% realizaram enxertia de pele, em 21,4% foi feito desbridamento e 15,7% foram a óbito por *sepsis* secundária ao foco da lesão. O tempo de internação variou de 1 a 5 meses, com média de 38 dias ⁽²¹⁾.

A idade do paciente é um dos fatores que interfere na presença e no número de úlceras. Em uma população de 240.000 pessoas encontrou-se uma prevalência de úlceras de membros inferiores de 1,9 por 1000 pacientes com mais de 45 anos e neste mesmo grupo uma incidência anual de 3,5 por 1000. As úlceras recorrentes representavam 47% do total e 50% das úlceras estavam presentes por mais de 6 meses ⁽²²⁾.

Outro grupo estudado, composto de 40 pacientes portadores de feridas, 62,5% deles encontravam-se na faixa etária de 51 a 70 anos e 7,5% com mais de 70 anos. Quanto à etiologia das feridas, 85% eram portadores de úlcera venosa, 6% úlcera diabética, 6% devido à anemia falciforme e 3% por trauma. Metade dos pacientes possuía a ferida há mais de 1 ano e 26,4% de 11 a 30 anos ⁽²²⁾.

Em decorrência da dificuldade de cicatrização ou remissão das feridas, o custo para seu tratamento é muito elevado. Durante dois anos, uma investigação desenvolvida nos Estados Unidos analisou o custo de hospitalização dos portadores de feridas e concluiu que a média de dias de internação era de 44,2 dias com um custo de aproximadamente U\$2.750.000,00. Na Suíça, o custo anual para tratamento de feridas de perna foi calculado em torno de U\$73 milhões ⁽¹⁾.

No Brasil, é mais complicado estimar com precisão o custo relacionado ao tratamento das feridas, pois geralmente estas não são registradas como o diagnóstico primário do paciente. Além disso, não existem registros epidemiológicos de prevalência e incidência, nem estudos sobre o custo de uma ferida até sua cicatrização ^(18, 23).

Nordenfelt apud Santos relatam que na área da saúde, a qualidade de vida do paciente começou a ser englobada como objetivo a ser também alcançado pelos profissionais, devido ao reconhecimento progressivo de que a finalidade última da assistência não pode mais se restringir à cura da doença ou à prorrogação da morte. Uma assistência adequada e humanizada deve estar centrada na pessoa, em um sentido mais amplo e não apenas em seu organismo biológico ⁽²³⁾.

2.2 *Uso terapêutico do ozônio*

2.2.1 *Evolução histórica*

O uso terapêutico do ozônio vem sendo realizado em vários países, como Cuba, Alemanha, Itália, Suíça, Áustria, Espanha, Rússia, Japão, Chile, Peru, Argentina e Estados Unidos, entre outros ^(24, 25).

Cuba é um dos pioneiros na implantação desta terapêutica em Serviços de Saúde Pública, há mais de 22 anos. Em 1985, começou o auge da aplicação de ozônio em Cuba, época em que foi instalado neste país o Centro de Investigações do Ozônio, como parte do Centro Nacional de Investigações Científicas (CENIC). Posteriormente, houve relatos de experiências do uso do ozônio no Hospital Pediátrico do Centro de Havana na especialidade de Imunologia, em casos de crianças asmáticas, em alguns tipos de anemia, hiperplasia linfóide e outras complicações. Atualmente existem diversos Centros de Ozonioterapia em Cuba ⁽²⁶⁾.

Consta que este país é sede do maior centro de pesquisa básica e ensaios biológicos acerca do uso do ozônio no tratamento de diversas patologias, incluindo o tratamento de feridas. Através do contato com as equipes experientes de Cuba é que o uso médico do ozônio tem sido experimentado no Brasil. ⁽²⁷⁾

Embora, em 1801, Cruikshank tenha descrito o surgimento de um gás desconhecido durante o processo de eletrólise, considera-se que o ozônio foi

descoberto em 1840 por Schonbein, pela observação de um odor característico quando o oxigênio era submetido a uma descarga elétrica, sendo chamado inicialmente de oxigênio ozonizado. Esse fato foi descrito em um trabalho intitulado “*On the smell at the positive electrode during eletrolysis of water*”^(15, 25).

Em 1857, Werner von Siemens desenvolveu o primeiro aparelho gerador de ozônio, com o qual realizou estudos iniciais sobre sua ação em bactérias e, posteriormente, em mucosas de animais e humanos^(15, 25).

Em 1894, Labbe e Oudin foram os primeiros a utilizar a ozonioterapia em seres humanos. Eles enriqueciam o ar com ozônio e utilizavam a mistura para inalação em pacientes portadores de tuberculose pulmonar⁽²⁸⁾.

A história mais importante do uso médico do ozônio remonta à Primeira Guerra Mundial, quando soldados alemães foram tratados com sucesso por Wolff, através da utilização de ozônio em feridas, em fase de gangrena, fraturas ósseas supuradas e abscessos⁽²⁹⁾. Hans Wolff dedicou sua vida à pesquisa e aplicação do ozônio e em 1979, um ano antes de sua morte, publicou o livro intitulado “*Medicina do Ozônio*” no qual apresenta os resultados de sua pesquisa descrevendo a prática médica do uso deste gás⁽¹⁵⁾.

Erwin Payr, importante cirurgião austríaco, vivenciou o uso do ozônio em um tratamento conduzido pelo seu dentista e, em 1935 apresentou o tratado “*Ozone Treatment in Surgery*”, com mais ou menos 500 páginas, publicado em alemão. Este fato foi um divisor de águas para o uso clínico do ozônio em pré e pós-operatório. Porém, a ausência de materiais adequados, resistentes à oxidação – como plásticos para a aplicação local de ozônio em feridas, ou mesmo a insuflação

retal do gás, que é um dos tipos de aplicação do ozônio – tornava sua utilização complicada. Como o ozônio é um gás altamente reagente, o uso médico do mesmo só avançou depois da descoberta de materiais a ele resistentes, como o silicone e o teflon ^(15, 25).

Além disto, a presença do ozônio em altas concentrações no ar ambiente, pelo fato de haver imprecisão dos geradores de ozônio no controle da concentração do gás eliminado, causava muitos efeitos adversos tanto nos pacientes, quanto nos profissionais que o inalavam. Também por esse fato seu uso terapêutico ficou esquecido cerca de duas décadas ^(15, 30).

O uso odontológico do ozônio iniciou-se após a divulgação da tese de doutorado de Fisch, em 1952. Contudo, foi no final da década de 80 que a aplicação odontológica do gás começou a ser mais divulgada. Na Irlanda, em 2002, o Professor Edward Lynch estudou sobre o tratamento de cáries, sem dor, através da aplicação do ozônio e recebeu o prêmio de melhor trabalho científico em odontologia ⁽³⁰⁾.

Em 1958, Hansler desenvolveu o primeiro gerador capaz de produzir ozônio em diferentes concentrações e dosagens terapêuticas, de modo a obter controle mais preciso da sua concentração e eliminação, e, conseqüentemente, o efeito desejado na sua aplicação ⁽²⁵⁾.

A literatura mostra que nas primeiras décadas do século XX a utilização da ozonioterapia baseava-se em observações empíricas dos resultados clínicos obtidos. No presente momento é possível afirmar que existem pesquisas científicas, produzidas em diferentes países, que discorrem sobre o uso terapêutico

deste gás para diferentes finalidades, como no tratamento de feridas, uso odontológico, desinfecção, tratamento de hérnia de disco e hepatite C, conforme será detalhado adiante ^(15, 25).

Atualmente, existem alguns fabricantes de geradores de ozônio para uso estético, provenientes de diferentes países, que estão regulamentados/credenciados pela ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária*.

Esses geradores funcionam, basicamente, por sistemas que alternam alta e baixa corrente de cargas elétricas, ou então emitem descarga de superfície ou descarga plasmática. Porém, estes geradores são utilizados apenas na área da estética e da odontologia, não sendo próprios para o tratamento de feridas.

Os principais produtores de geradores de ozônio são alemães, italianos, russos e canadenses. São encontradas na literatura diversas marcas de geradores e seus distribuidores em vários países, como Áustria, República Checa, Hungria, Suíça, Itália, Alemanha, Finlândia, Espanha, Grécia, Bulgária, Turquia, Egito, China, Taiwan, Malásia, Cingapura, Indonésia, entre outros**.

No Brasil, há projetos de desenvolvimento desses tipos de geradores no Instituto de Tecnologia da Aeronáutica – ITA ⁽¹⁵⁾.

* Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br> Acessado em 15 de junho de 2007.

** Disponível em: <http://www.medozons.com> Acessado em 20 de junho de 2007.

Porém, o FDA (*Food and Drug Administration Code of Federal Regulations Title 21*), dos EUA, declara que o ozônio é um gás tóxico e que não tem efeito médico útil reconhecido⁽³¹⁾.

O Conselho Federal de Medicina (CFM), no Brasil, ainda não reconhece a ozonioterapia, justificando que não há evidências suficientes na literatura médica que confirmem a sua efetividade. Este Conselho permite apenas que o gás seja usado experimentalmente, de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos, o que inclui aprovação do projeto de pesquisa e do termo de consentimento livre e esclarecido por Comitê de Ética em Pesquisa⁽³²⁾.

A ANVISA proíbe a qualquer categoria profissional a prática de auto-hemoterapia, um dos métodos de aplicação do ozônio, a qual não é realizada apenas com ozônio, mas também com outros tipos de produtos, principalmente pela medicina alternativa, através da Norma Técnica 1, de 13 de abril de 2007. Além disso, esta prática também é proibida pelo COFEN – Conselho Federal de Enfermagem⁽³³⁾.

A Classificação dos agentes químicos segundo seus graus de risco (1 a 4) da *National Fire Protection Association – NFPA 704-m / USA* inclui o ozônio como grau de risco 3 e ressalta que há perigo de explosão em contato com substâncias combustíveis e é tóxico por inalação. Quanto aos cuidados necessários durante o uso do gás indica: mantê-lo afastado de materiais combustíveis, evitar respirar os vapores e o contato com a pele (dependendo da concentração)⁽³⁴⁾.

A NR 32 (Norma Regulamentadora 32) do Ministério do Trabalho e Emprego, de 11 de novembro de 2005, que dispõe da segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde, revela que a classe de risco 3 indica risco individual elevado para o trabalhador e com probabilidade de disseminação para a coletividade. Pode causar doenças e infecções graves ao ser humano, para as quais nem sempre existem meios eficazes de profilaxia ou tratamento ⁽³⁵⁾.

2.2.2 Propriedades do ozônio

O ozônio é um dos gases mais importantes da estratosfera. Este gás tem a função de absorver e filtrar a radiação ultravioleta, funcionando como um escudo protetor da Terra e, desta maneira, ajuda a manter o equilíbrio do ecossistema. É formado pela adição de um terceiro átomo (de O) à molécula de oxigênio (O₂), sendo chamado de O₃, o que o torna mais ativo do ponto de vista biooxidativo em sua função biológica ^(15, 30).

O ozônio é uma molécula de importante discussão no contexto da medicina e do ambiente. Quanto ao ambiente, dois tipos de ações são considerados: o ozônio, natural na atmosfera, atua como uma camada protetora para filtrar os raios UV e, além disso, é encontrado na fumaça do ambiente, funcionando como suporte para foto-oxidantes ou para radicais químicos, que são nocivos para o sistema respiratório. Como agente farmacológico o ozônio deve ser extraído do oxigênio puro através de descargas elétricas e ser utilizado em concentrações terapêuticas variadas ⁽³⁶⁾.

Em estado gasoso, o ozônio tem meia-vida de 55 minutos. Deste modo, para aplicação terapêutica ele precisa ser preparado no local de uso, pois rapidamente volta a ser oxigênio, perdendo sua possível ação. Em meio aquoso (água bidestilada), sua meia-vida aumenta para 10 horas, se a uma temperatura de 20°C. Em meio alcalino, ele reage com íons OH^- ⁽³⁶⁾.

As taxas de decomposição do gás são dependentes da temperatura, da pressão, do volume e do fluxo utilizados. Assim, os geradores devem ter um controle preciso da concentração que será liberada. O excesso de ozônio proveniente do gerador ou de sua aplicação deve ser reduzido à O_2 para evitar odor, desconforto respiratório e irritação das vias aéreas. A emissão máxima de ozônio, citada na literatura, para ambientes fechados deve ser de $120\mu\text{g ozônio}/\text{m}^3$. Quando na fumaça, ele é muito reativo, especialmente com radicais NO_x . Porém, a mistura pura de O_2 - O_3 sob condições fisiológicas é um agente terapêutico com reatividade seletiva. Os hidroperóxidos, produtos reagentes da ozonólise, atuam nos fosfolipídeos da membrana celular, alcançando o meio intracelular e conseguindo, assim, influenciar o metabolismo celular ⁽³⁶⁾.

O ozônio é um gás com ação virucida, bactericida e fungicida. Sua administração para uso terapêutico é de baixo custo de investimento e manutenção, além de ser fácil sua aplicação. Há relatos de indicativos da experiência clínica acumulada, ao longo de quase um século, em diversos países e registros de possíveis resultados clínicos favoráveis ⁽²⁵⁾.

2.2.3 Métodos de aplicação terapêutica

Através da *internet* é possível encontrar sociedades científicas relacionadas ao ozônio, como por exemplo, a *Italian Society for the Oxygen-Ozone Therapy* (SIOOT), a *Russian Association of Ozone Therapy* e uma espécie de *guideline* da *Medical Society for the use of Ozone in Prevention and Therapy* (Alemã). Nelas é possível encontrar descrições dos tipos de aplicação do ozônio, suas indicações e algumas discussões sobre o seu uso*.

Os principais métodos de aplicação de ozônio são descritos a seguir⁽³⁶⁾:

Auto-hemoterapia maior:

São retirados 50 a 100ml de sangue venoso do paciente e este é transferido para um frasco a vácuo com citrato de sódio, no qual a mistura de O₂-O₃ é adicionada na proporção variável de 0,05 a 5% de ozônio, ou seja, 1 a 100µg de ozônio/ml de sangue com 95 a 99,5% de oxigênio. Geralmente utiliza-se de 10 a 40µg de ozônio/ml de sangue. Esta mistura de O₂-O₃ é retirada do gerador com uma seringa estéril siliconizada e em seguida injetada no frasco. Assim, ela passa pelo sangue do paciente através de um sistema de microbolhas, onde o ozônio reage em segundos com o sangue e o oxigênio continua borbulhando, formando uma camada de oxigênio gás, acima do nível do sangue, no frasco⁽³⁶⁾.

* Disponível em: <http://www.ossigenoozono.it> e <http://www.ozonosan.de/imagens/upload/File/>
Acessado em 20 de junho de 2007.

Outra forma de realizar a auto-hemoterapia maior é através da **oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea**, só que em proporções diferentes. Um estudo relata que esta técnica foi primeiramente testada *in vitro* e depois em ovelhas e humanos (mais de 1200 tratamentos em 82 pacientes) e considera que os aparelhos utilizados são muito mais eficientes, permitindo que se utilize a mistura oxigênio-ozônio na dose de 0.5 a 1µg/ml em 1h de circulação extracorpórea com 4800 ml de sangue heparinizado, sem que ocorram problemas técnicos⁽³⁷⁾.

Este mesmo estudo comparou o valor da auto-hemoterapia maior por circulação extracorpórea com o da auto-hemoterapia por injeção tradicional, conforme citada anteriormente, em que apenas 250 ml de sangue podem ser tratados por vez. O ciclo terapêutico demora 7 semanas, nas quais são realizadas 14 sessões de tratamento, com duração de 1 hora. Não há ocorrência de hemólise durante o procedimento. A máquina utilizada assemelha-se à de hemodiálise⁽³⁷⁾.

Sete pacientes foram tratados com ozonioterapia, sob esquema de 14 sessões, 2 vezes por semana, simulando uma máquina de hemodiálise, por onde o sangue era ozonizado e retornava ao paciente. Esta máquina era geradora de ozônio, tinha catabolhas, monitores de pressão sanguínea, filtros, bomba de heparina e um destruidor de ozônio para que este não fosse liberado no ambiente. Assim, utilizou-se uma quantidade grande de sangue que passava pela máquina e era misturado com 96 a 98% de oxigênio e 2 a 4% de ozônio, com pressão controlada. Todos os pacientes tratados revelaram diminuição da dor e sensação de bem estar após algumas horas de aplicação, além de não ter ocorrido efeitos colaterais⁽³⁸⁾.

O mesmo estudo concluiu que a ozonioterapia através de circulação extracorpórea é clinicamente válida e não apresenta efeitos colaterais no tratamento de vasculopatias e distúrbios severos do metabolismo lipídico. É útil também no tratamento de doenças infecciosas crônicas e agudas. Considera que apesar de experiências positivas em 40 anos de prática, o método não foi adotado pela medicina ortodoxa por falta de estudos clínicos. Refere que estudos experimentais, primeiramente *in vitro*, depois em ovelhas e só então em seres humanos permitiram o desenvolvimento desta técnica⁽³⁸⁾.

Uma pesquisa realizada na Itália discutiu o uso do ozônio através de auto-hemoterapia maior e sua utilidade, principalmente, em doenças circulatórias. Concluiu que o método, muito utilizado na Europa, é seguro e não tóxico, já que o ozônio não forma resíduos e seu mecanismo de ação é uma simulação do que já é um processo inerente ao organismo. Recomenda, ainda, o desenvolvimento de outros estudos de qualidade, pois afirma que o método é visto com preconceito e ceticismo, justamente por não haver estudos confiáveis que sejam suficientes para mudar as concepções que existem a respeito⁽³⁹⁾.

Auto-hemoterapia menor:

Consiste da retirada do paciente de um volume menor de sangue venoso (2 a 5ml) e colocado em um sistema onde é inserido 10ml da mistura O₂-O₃. Posteriormente, este sangue ozonizado é reaplicado por via intramuscular⁽³⁶⁾.

É importante ressaltar que a auto-hemoterapia, maior ou menor, deve ser realizada sob condições assépticas e por pessoal qualificado. A mistura de

O₂-O₃ seca (fora do organismo) não é, por si só, microbicida e não inativa os vírus, por isto não se deve esquecer dos princípios básicos de assepsia ⁽³⁶⁾.

Insuflação retal:

Feita com a mistura O₂-O₃, é a modalidade mais antiga. Ela tem sido aplicada para terapia local e/ou sistêmica, como alternativa para a auto-hemoterapia, principalmente para pacientes pediátricos. O efeito obtido é um aumento na pressão de oxigênio na parede intestinal e nos vasos mesentéricos, na veia porta e no parênquima do fígado, o que prova que a mistura se difunde através da parede intestinal. Para realizar este tipo de aplicação utiliza-se uma seringa de silicone e uma sonda retal. Para um efeito sistêmico, em geral utiliza-se de 150 a 300ml da mistura, na concentração de 10-25µg/ml para adultos e de 10 a 30ml, na concentração de 10-20µg/ml para crianças ⁽³⁶⁾.

Injeção intra-articular:

Utilizada principalmente na especialidade de ortopedia. Neste caso, realiza-se anestesia local e depois é injetado cerca de 20ml de ozônio. Se a aplicação é peri-articular, utiliza-se por volta de 10ml do gás, ambos com concentração de 10µg/ml. É um método invasivo e o procedimento deve ser estéril ⁽³⁶⁾.

Subcutânea ou intradérmica:

São outras possibilidades de aplicação, conforme efeito local desejado ⁽³⁶⁾.

O **uso tópico** do ozônio é bastante comum no tratamento de lesões, principalmente de feridas, e será discutido em detalhes adiante.

Há descrições de que é possível associar os diversos métodos de aplicação de ozônio para se obter um efeito terapêutico melhor. Não se deve, porém aplicar uma injeção endovenosa e hemotransfusão sob pressão, pois pode causar embolia ⁽³⁶⁾.

2.2.4 Padrões terapêuticos e materiais para a aplicação de ozônio

Antigamente, havia muitas divergências quanto às concentrações do nível terapêutico de ozônio. Os padrões aceitáveis eram provenientes de recomendações consolidadas e de adaptações conforme os sintomas dos pacientes e patologia. O padrão de concentração terapêutica efetiva e/ou toxicologicamente seguro, definido antigamente em Congressos/Encontros/Cursos, era de 10µg - 40µg de ozônio/ml de sangue ⁽³⁶⁾.

Atualmente, é possível estabelecer com precisão estes valores através das investigações do efeito do ozônio em células vermelhas e linfócitos. Dependendo do objetivo a ser alcançado, a concentração de ozônio variará. Com base em estudos, estas concentrações podem ser definidas concretamente, sem riscos. A dosagem máxima de ozônio para um tratamento inteiro é de 500µg a 4000µg, em quantidade de 50 a 100ml de sangue. Considera-se este volume de sangue pensando na estabilidade hemodinâmica do paciente, principalmente nos idosos e nos pacientes que já apresentem descompensações hemodinâmicas ⁽³⁶⁾.

Como exemplo, para aplicações locais em úlceras infectadas, a concentração varia entre 80µg - 100µg de ozônio/ml de sangue quando se quer obter uma limpeza da ferida. Mas, para atuar na melhora do processo de cicatrização, estimulando a epitelização e a granulação, a concentração deverá ser de 10µg - 40µg de ozônio/ml de sangue. Se for utilizada uma concentração muito alta (acima de 80µg - 100µg de ozônio/ml de sangue), ao invés de ser terapêutico, o efeito é citotóxico, ou seja, a cicatrização é inibida. Além disto, com 100µg de ozônio/ml de sangue há um risco de 10% de ocorrer hemólise e ausência de ativação das células imunocompetentes ⁽³⁶⁾.

Para tratamento através de auto-hemoterapia, em geral, a concentração varia de 10µg a 40µg de ozônio/ml de sangue para ativar o metabolismo celular e obter efeitos imunomodulatórios e, em casos excepcionais, 60µg podem ser utilizados, com limite de 80µg. Através de uma mistura de oxigênio e ozônio da ordem de 95-99,5% de oxigênio para 5-0,5% de ozônio, pode-se gerar uma concentração de 1 a 100 microgramas de O₃/ml de mistura gasosa, conforme o efeito desejado ⁽³⁶⁾.

Como dito anteriormente, o ozônio tem alta reatividade com substâncias orgânicas. Assim, os materiais utilizados na ozonioterapia devem ser cuidadosamente selecionados para os diferentes tipos de equipamentos. Só devem ser utilizados nos geradores de ozônio: teflon, alumínio açodizado, aço inoxidável, vidro e cerâmica. Para os sistemas empregados na aplicação, só os materiais ozônio-resistentes, como vidro, polietileno, polipropileno e teflon devem ser utilizados. Os plásticos, principalmente os das seringas, precisam ser siliconizados. As bolsas de

sangue devem ser de vidro ou de silicone, pois bolsas de PVC não são resistentes ao ozônio. Reações do gás com o PVC produzem substâncias tóxicas, principalmente durante a ozonização do sangue, e também podem atrapalhar os efeitos do ozônio sobre o organismo ⁽³⁶⁾.

A *Russian Association of Ozone Therapy* indica a seguinte fórmula para encontrar o volume a ser aplicado no paciente*:

Dose de ozônio (mcg) = concentração de ozônio liberada pelo gerador (mgc/ml) x volume de ozônio (L).

Ou seja, se é indicado que o paciente receba 100mcg de ozônio, a concentração liberada pelo gerador é de 10000mcg/L, então o volume a ser aspirado na seringa é de 10mL.

É possível encontrar fornecedores de todos os materiais necessários para realizar as aplicações de ozônio, além do gerador.

A seguir, estão fotos de alguns exemplos de materiais para serem utilizados nas aplicações do gás:

* Disponível em: <http://www.medozons.com>
Acessado em 20 de junho de 2007.

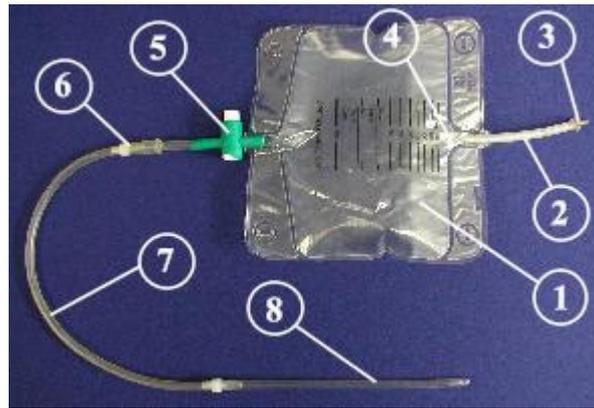


Figura 1 – Material para insuflação retal e ozonioterapia



Figura 2 – Material para ozonioterapia

Na Figura 1, o número 3 indica o local onde o equipamento é conectado ao gerador e a bolsa armazenaria a quantidade necessária de oxigênio e ozônio a ser aplicada através da sonda retal (número 8). O número 6 indica um adaptador para conectar uma seringa e retirar a quantidade desejada dos gases caso sejam utilizados para aplicação intra-articular, por exemplo.

Na Figura 2, mais um exemplo de material para ser utilizado na insuflação retal*.

Há vários tipos de agulhas e conexões para serem empregados nas aplicações, dependendo do tipo de aplicação e do efeito desejado**:

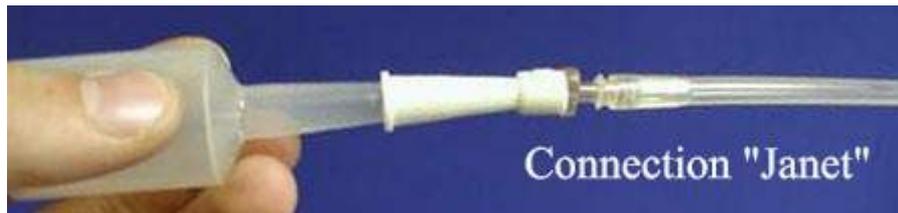


Figura 3 – Conexão “Janet” para ozonioterapia



Figura 4 – Conexão “Luer-Lock” para ozonioterapia

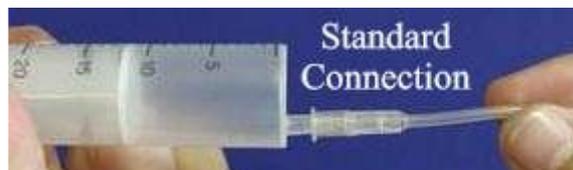


Figura 5 – Conexão “Padrão” para ozonioterapia

Conectores resistentes o ozônio que são utilizados na ozonização de óleos ou líquidos:

* Disponível em: http://www.ozonosan.de/products_22htm
Acessado em 20 de junho de 2007.

** Disponível em: <http://www.medozons.com>
Acessado em 20 de junho de 2007.



Figuras 6, 7 e 8 – Conectores para ozonioterapia

2.2.5 Indicações terapêuticas

Diversas são as condições clínicas que podem ser beneficiadas, segundo a literatura, pela ozonioterapia, além do tratamento de feridas: doenças arteriais periféricas, coronarianas, AVC e outros distúrbios circulatórios cerebrais, Alzheimer, sinusite, retinopatia, glaucoma, distúrbios auditivos de origem vascular, patologias ortopédicas, osteoporose, hepatite, AIDS, herpes simples, herpes zoster, imunodeficiências, dislipidemia, câncer, colite ulcerativa, prostatite, fístulas e fissuras anais, cicatrização cirúrgica e controle de infecção ^(36, 40, 41, 42).

De acordo com a sociedade da Rússia, o ozônio é indicado em diversas áreas, como neurologia, obstetrícia, oftalmologia, dermatologia, cirurgias, para infecções venéreas, entre outras.

Além disto, estuda-se o ozônio não somente para tratamento de patologias, como foi o caso de uma investigação sobre o uso eficaz deste gás para prevenção da isquemia de reperusão hepática durante o transplante de fígado ⁽⁴³⁾.

A **auto-hemoterapia maior** é utilizada no tratamento de diversas patologias, principalmente as sistêmicas: acidente vascular cerebral, distúrbios vasculares arteriais, distúrbios auditivos de origem vascular, hepatite, herpes simples, herpes zoster, retinopatia, alergias, imunodeficiências, dislipidemia, assim como tratamento complementar em oncologia e geriatria. É, porém, contra-indicada em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (favismo, anemia hemolítica aguda), hipertireoidismo e AIDS em estágios avançados ⁽³⁷⁾.

A **auto-hemoterapia menor** é mais indicada para acne, alergias, imunoativação, medicina esportiva e como tratamento complementar ao câncer ⁽³⁶⁾.

A **insuflação retal** é indicada para tratamento de colite ulcerativa, prostatite, fístulas anais e fissuras, além das mesmas indicações que a auto-hemoterapia, e como modo complementar aos outros tipos de aplicação ⁽³⁶⁾.

A **aplicação intra-articular** é muito utilizada para patologias ortopédicas, como reumatismo, hérnias de disco, artropatias e lesões traumáticas de articulações. Além de sua possibilidade curativa, também constitui recurso alternativo para alívio rápido da dor aguda ou crônica das articulações. Auxilia também na reabsorção de hematomas e melhora a mobilidade. Outras formas de aplicações podem ser associadas, para obter melhor efeito. Por ser método invasivo utiliza-se técnica asséptica e anestesia local e, em seguida, injeta-se cerca de 20ml da mistura de ozônio no espaço intra-articular. Se for peri-articular, injeta-se cerca de 10ml, ambos os casos em concentração de 10ug/ml ⁽³⁶⁾.

São apresentados, a seguir, vários estudos sobre tratamentos com ozonioterapia para diversas condições patológicas.

A aplicação intra-articular nos joelhos, na concentração de 10µg/ml e um volume de 20ml, não observou efeitos colaterais e obteve diminuição da dor e aumento da mobilidade do joelho. Além disto, no final do primeiro ciclo de ozonioterapia, 20% dos pacientes se recuperaram completamente e não foi necessário o uso de outras modalidades terapêuticas nos seguintes 24 meses da ozonioterapia ⁽⁴⁴⁾.

Injeções da mistura oxigênio-ozônio (O₂-O₃) intradiscal melhoraram a dor e apresentam efeito importante na redução da reação inflamatória crônica e da dor radicular causadas pela hérnia ⁽³⁶⁾.

Estudo desenvolvido na Espanha, entre 1994-2000, tratou 6665 pacientes com hérnia de disco com injeções desta mistura em concentração de 10mcg/ml com volume de 80ml. Esta mistura era injetada em 4 sítios diferentes na região paravertebral ao redor da área afetada pela hérnia. Para tanto, foi necessário o uso de equipamentos e salas adequadas, com rigor de técnica asséptica, anestesia, aparato radiológico e um gerador de O₂-O₃. Durante a injeção foi feita uma discografia para confirmar a posição correta da agulha. Do total de pacientes, 80,9% teve a sintomatologia abolida; 12,4% obteve melhora e apenas 6,7% não apresentou resultado significativo. Considerando a deficiência motora gerada pela hérnia, houve resultado positivo em 86,7% dos pacientes. Entre os casos, 1199 pacientes tinham hérnia de disco intraforaminal e houve resultado positivo em 72,7% deles, limitando a necessidade de cirurgia em 1821 dos casos. O uso do ozônio intradiscal revelou ativar a defesa antioxidante do organismo, favorecendo a normalização do balanço

metabólico com neutralização da acidose e aumento na síntese de ATP, cálcio e reabsorção do edema ^(45, 46).

O ozônio pode ser considerado um acelerador do processo normal do organismo para eliminação da hérnia, evitando, em muitos casos, a cirurgia, principalmente quando não houve resposta à fisioterapia e à terapia convencional para a dor ^(45, 46).

Para o tratamento de osteoporose pós-menopausa, um estudo utilizou mistura O₂-O₃, na concentração de 30-50µg/ml, através de auto-hemoterapia maior. O volume de 100ml de sangue foi retirado de uma veia periférica e coletado em um frasco para evitar a coagulação. A mistura foi produzida por um gerador de ozônio e reinfundida no paciente. O procedimento era repetido 2 vezes por semana durante 6 meses e após esse tempo, a cada 3 vezes ao ano. O uso da ozonioterapia mostrou ajudar no tratamento dos sintomas e do quadro de osteoporose, além de ter ocorrido melhora do metabolismo e das condições psicológicas e físicas dos pacientes ⁽⁴⁷⁾.

A aplicação intravenosa de O₂-O₃ através de auto-hemoterapia menor com 1500 a 2000µg de O₃ por sessão, durante 4 meses, melhorou a condição ocular da maioria dos pacientes com retinopatia e glaucoma ⁽⁴⁸⁾.

O uso do ozônio tem sido descrito em alguns estudos para melhorar o processo de cicatrização pós-cirúrgica e em casos de controle de infecção. Um deles comparou a eficácia de antibióticos no tratamento de peritonite com o uso de insuflações de O₂-O₃ no peritônio de ratos. A sepse foi induzida com injeções de fezes no peritônio. O ozônio foi insuflado por 5 dias no peritônio e os parâmetros

hematológicos foram medidos. A ozonioterapia aumentou o número de leucócitos e granulócitos e aumentou, também, a sobrevivência dos ratos em 33%. A combinação de antibióticos com O₂-O₃ aumentou para 93% a sobrevivência dos ratos. Concluiu-se que a terapia combinada de O₂-O₃ com antibióticos pode ser uma maneira simples e eficaz na fase pré-operatória para reduzir a morbimortalidade em intervenções cirúrgicas abdominais ⁽⁴⁹⁾.

Estudo *in vitro* investigou a mistura O₂-O₃ com um agente quimioterápico e concluiu que a reatividade química do ozônio depende de sua propriedade oxidativa. Espécies ativas de O₂ são comuns na toxicidade de certas drogas quimioterápicas. Uma destas drogas, o 5-fluorouracil, ou 5-FU, utilizada neste estudo, quando associada ao ozônio fez uma célula resistente ao 5-FU tornar-se susceptível. O ozônio também atuou de modo sinérgico quando associado à quimioterapia no tratamento *in vitro* de tumores derivados de mama e cólon ⁽⁵⁰⁾.

Foi demonstrado, em estudo *in vitro*, que o crescimento de células cancerosas de tumores de pulmão, mama e útero foi inibido pelo uso do ozônio na concentração de 0,3 a 0,8 ppm, durante 8 dias de cultura. Obteve-se também que esta inibição é dose-dependente ⁽⁵¹⁾.

Em casos de câncer nodular de tiróide foi comparado o tratamento com ozonioterapia por auto-hemoterapia com tratamento farmacológico. O uso do ozônio mostrou maior estabilização do crescimento das células cancerosas e redução da lesão da tiróide que os fármacos. Não foram observados efeitos colaterais durante 6 a 12 meses de tratamento com ozonioterapia ⁽⁵²⁾.

Estudo *in vitro* investigou a utilização de ozonioterapia com radiação ionizante em células cancerosas de ovário, revelando que o ozônio, em concentrações de 0,03 ppm a 0,1 e 0,3 ppm, apresentou citotoxicidade seletiva nestas células. Quando associado ozonioterapia e radiação, o efeito citotóxico sobre as células cancerosas foi potencializado e permitiu o uso de concentrações mais baixas de radiação. Além disto, foi demonstrado que esta concentração de ozônio não tem ação sobre a atividade proliferativa das células benignas, ao contrário da radiação, que tem efeito sobre os fibroblastos ⁽⁵³⁾.

Outro estudo, *in vivo*, utilizou a mistura O₂-O₃ em pacientes com carcinoma ginecológico através de aplicação por via endovenosa, com realização de testes sanguíneos venosos antes e após 10 minutos de aplicação da mistura. Obteve-se queda significativa no nível de triglicerídeos, sugerindo um outro tipo de indicação para o ozônio ⁽⁵⁴⁾.

Há evidências, também, de que o ozônio potencializa o efeito dos derivados da ifosfamida, um tipo de droga quimioterápica ⁽⁵⁵⁾.

A ozonioterapia, através de auto-hemoterapia, causou normóxia em pacientes arteriopatas, ao aumentar a oferta de oxigênio em tecidos. Isto pode ser útil, pois situações de isquemia crônica levam a um meio hipóxico o que faz com que as células tumorais aumentem mais, pois essas conseguem promover maior neoangiogênese do que as células benignas. Embora ainda não se consiga promover normóxia permanente, o uso prolongado de ciclos de ozonioterapia pode corrigir a hipóxia do tumor, levando a tumores menos agressivos e, assim pode ser útil a associação da ozonioterapia com a radioterapia ⁽⁵⁶⁾.

A ozonioterapia também pode ser útil para restaurar a atividade da ATPase dos eritrócitos do sangue periférico, obtendo-se, com isto, melhora no prognóstico de pacientes com câncer colorretal que desenvolvem úlcera erosiva pós-operatória aguda da região gástrica ⁽⁵⁷⁾.

Considerando que o tratamento da hepatite C com interferon é muito caro e provoca vários efeitos colaterais, além de ter baixa eficácia no tratamento de hepatite C tipo 4, estudo foi realizado no Egito junto a 60 pacientes portadores dessa patologia, entre 34 e 65 anos, utilizando ozônio através de auto-hemoterapia em doses de 4mg a 9mg, associada à insuflação retal do gás em concentrações de 6mg a 14mg por consulta. Durante 2 meses foram feitas consultas 3 vezes por semana e nos 4 meses seguintes, 2 vezes por semana. Foram controlados diversos marcadores de função hepática, como o PCR (carga viral), feito ultrassonografia abdominal, entre outros exames. A ozonioterapia mostrou-se um método eficaz, bem mais barato e mais seguro, para o tratamento da hepatite C. A condição geral dos pacientes melhorou em 95% dos casos. O PCR diminuiu em 91,67% dos casos ⁽⁵⁸⁾.

Pacientes não portadores de diabetes, com arteriosclerose obliterante, estágio III (com claudicação intermitente), foram randomizados em quatro grupos, sendo que três deles foram tratados com ozônio: um grupo por via endovenosa, o outro por via retal, o terceiro por via intramuscular e o quarto foi tratado com terapia convencional. Entre os três grupos tratados com ozônio não houve diferença significativa na evolução do tratamento. Porém, ao compará-los com o grupo tratado convencionalmente, houve importante melhora na distância da

claudicação e na microcirculação nos grupos tratados com ozônio. Os pacientes revelaram que a aplicação retal foi o método menos desconfortável e o mais econômico ⁽⁵⁹⁾.

2.2.6 Outras indicações

O ozônio também pode ser utilizado para tratamento de água e alimentos. Na década de 60, ele começou a ser usado em larga escala no processo de tratamento de água para a eliminação de fungos, bactérias e vírus, tornando-se um importante agente de limpeza e desinfecção. Atualmente, o gás vem sendo utilizado também na indústria alimentícia para a desinfecção de produtos pré-preparados para o consumo, onde se injeta ozônio na fase final da embalagem, com a finalidade de evitar o crescimento de fungos e bactérias. Tal uso já foi liberado pelo Órgão de Regulamentação Americano, o *Food and Drug Administration (FDA)* ⁽²⁵⁾.

Em 1991 foi descrito o primeiro uso do ozônio para desinfetar a água utilizada em tratamento dentário. Um dos estudos comparou microbiologicamente a água proveniente de estações de tratamento que utilizavam ozônio e de estações que utilizavam peróxido de hidrogênio e prata para esta função. Dos 240 testes realizados, em que se utilizou o peróxido de hidrogênio, em 154 deles foram encontrados *Pseudomonas aeruginosa* com mais de 100 UFC/ml. Contudo, dos 24 testes feitos na água tratada com ozônio, em 21 não foram encontradas bactérias e, em nenhum deles, foi encontrada *Pseudomonas aeruginosa*, até mesmo

em testes microbiológicos feitos por mais 11 anos, na mesma água, após o início do estudo ⁽⁶⁰⁾.

O poder desinfetante do ozônio foi testado em laboratório com diferentes microorganismos de importância na indústria alimentícia. Uma exposição de 2ppm de ozônio por 4h resultou em uma redução de 7,56 a 2,41 logs. A significância com relação à perda de viabilidade dos microorganismos também foi importante ($p < 0,05$). As bactérias mais sensíveis ao ozônio foram as Gram negativas. Testou-se, também, a eficácia da redução microbiana da associação do ozônio em conjunto com o leite UHT e carne, o que revelou redução de bactérias, principalmente Gram-negativas ($p < 0,05$). Este estudo sugere que depois de adequada limpeza, o ozônio pode ser um eficiente desinfetante ⁽⁶¹⁾.

2.2.7 Aplicação do ozônio em feridas

Legado ao esquecimento com a descoberta dos antibióticos, o uso do ozônio em feridas foi retomado em 1976 na Alemanha por Werkmeister, um radiologista, que na década de 80 desenvolveu um método eficaz de gaseificação com baixa pressão para tratar distúrbios da cicatrização em pacientes irradiados com raio-X ^(62, 63).

Encontra-se na literatura que a aplicação tópica do ozônio pode ser feita em todas as feridas de difícil cicatrização. Porém, os autores sempre ressaltam que o ozônio deve ser utilizado como um tratamento complementar, já que há

indícios de sua eficácia. Conforme as condições das feridas, eles indicam que outros métodos sejam também utilizados no tratamento, como curativos, limpeza, etc.

É possível encontrar diversos métodos de aplicação do ozônio em feridas, que podem ser utilizados isoladamente ou combinados entre si, visando potencializar o tratamento. Os métodos já citados, como a auto-hemoterapia, oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea e a insuflação retal podem ser empregados no tratamento de feridas, mas geralmente são associados a algum tipo de aplicação tópica. As formas de aplicação tópicas são apresentadas a seguir:

Água ozonizada

A água ozonizada é aplicada diretamente na ferida, sendo indicada para tratamento de infecções locais, úlceras, micoses, herpes, queimaduras superficiais, lavagem de cavidade no intra-operatório, problemas oculares, cicatrizes cirúrgicas (cicatrização primária ou secundária). Pode ser utilizada também para alívio da dor, como desinfetante, antiinflamatório e em cirurgias orais ^(36, 64).

Em água bidestilada, a meia-vida do gás é de 10 horas em temperatura ambiente, com concentração de 18 a 24µg/ml. Quando sob refrigeração, pode ser mantida por 5 dias. A máxima concentração de ozônio que se consegue atingir na água bidestilada é de 24µg/ml. Quando utilizada em feridas, o uso da água ozonizada também diminui o tempo de cicatrização por primeira intenção sem causar irritação ⁽³⁶⁾.

Sacos plásticos (*Bags*)

A aplicação através de *bags* geralmente é feita quando a ferida encontra-se nos membros inferiores ou superiores, pois a anatomia dos membros facilita o acoplamento do *bag*, evitando o escape do gás ⁽³⁶⁾.

Nesta aplicação um *bag* plástico é colocado no membro afetado e nele é acoplado o gerador de ozônio. Em seguida, o *bag* é fechado, evitando que o gás se dissipe para o ambiente. Geralmente, o gerador permanece ligado eliminando o gás dentro do *bag*, ou seja, na ferida, de 20 a 40 minutos e com concentrações que variam de 70 a 80µg/ml quando se busca o efeito de limpeza da ferida, principalmente na presença de tecido necrótico, e com 10 a 40µg/ml quando se visa estimular a cicatrização e a granulação e obter um efeito microbicida (virúscida, bactericida e fungicida). É importante que as concentrações sejam bem definidas conforme o efeito desejado, pois caso se continue com uma aplicação na concentração de limpeza por muito mais tempo do que o recomendado, ao invés de ajudar a promover a cicatrização pode-se até inibi-la. Quando o processo de cicatrização estiver mais avançado, usa-se menos de 20µg/ml para efeito estimulante metabólico e imunomodulatório ^(36, 65).

Um exemplo de como é feito este tipo de aplicação está na figura abaixo*:

* Disponível em: http://www.ozonosan.de/products_22htm
Acessado em 20 de junho de 2007.



Figura 9 – Aplicação tópica de ozônio através de *bags*

Óleo ozonizado

Diversos estudos relatam o uso de diferentes tipos de óleos ozonizados no processo de cicatrização.

Estudos realizados na Itália e em Cuba demonstraram importante atividade antimicrobiana do óleo ozonizado, possivelmente pela sua ação tóxica sobre proteínas de membranas das bactérias, embora sem relatos de toxicidade generalizada sobre as células do tecido humano. *Micobacterias*, *Estafilococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* e *E. coli* mostraram-se sensíveis ao óleo ozonizado.^(66, 67, 68)

Foram analisados e comparados os óleos de girassol e de oliva ozonizados em um estudo espanhol. Ambos têm composições diferentes de ácidos graxos; o primeiro é rico em ácido linoléico (48-74%) e oléico (14-39%), o segundo apresenta maior proporção de ácido oléico (65-85%). O ozônio reage basicamente com as ligações duplas de carbono presentes nos ácidos graxos insaturados. O óleo de girassol possui mais ácidos graxos insaturados que o óleo de oliva, ou seja, este

último tem menos ligações duplas de carbono para reagir com o ozônio. Esta reação produz compostos oxigenados, como hidroperóxidos, aldeídos, peróxidos, diperóxidos e poliperóxidos, que são os responsáveis pela atividade biológica dos óleos vegetais ozonizados. A gama de compostos oxigenados gerados na reação do ozônio com os óleos depende das condições no momento da mistura, como da temperatura, da agitação da reação da mistura, da dose de ozônio utilizada, etc. ⁽⁶⁹⁾.

Este mesmo estudo cita duas formas de obtenção de óleos ozonizados. Em uma, o óleo ozonizado é obtido borbulhando o gás por pelo menos 30 minutos, em um recipiente resfriado. Em outra, este procedimento é feito por 2 dias até que o óleo se solidifique. Verificou-se que ambos, os óleos de girassol e de oliva, têm atividade microbiana similar contra *Staphylococcus aureus*, *E. coli* e *Bacillus subtilis*, porém com relação à *Pseudomonas aeruginosa*, o óleo de girassol ozonizado teve melhor atividade antimicrobiana quando com valores baixos de peróxidos, enquanto que o óleo de oliva ozonizado desempenhou melhor esta atividade quando com valores altos de peróxidos ⁽⁶⁹⁾.

Pesquisa realizada em Cuba introduziu óleo de girassol ozonizado por via intragástrica em ratos, em 5 aplicações consecutivas, com intervalo de 24h, em uma dose limite de 2g/kg/dia (baseada em estudos de toxicidade do uso do óleo por via oral) e comparou este com óleo de girassol com ciclofosfamida. Evidenciou-se que não há toxicidade sobre os eritrócitos quando se utiliza o óleo de girassol ozonizado ⁽⁷⁰⁾.

Foi demonstrado que os produtos da reação do ozônio com os óleos, os peróxidos de ozônio, estimulam a cicatrização das feridas. Depois de 11

dias de aplicação, foi possível obter uma cicatrização 40% melhor em comparação com outros produtos oleosos. Eles podem ser utilizados no tratamento de longo prazo de ferimentos em geral, queimaduras, infecções locais como micose de pele e unhas, assim como em feridas ⁽³⁶⁾.

Além dos efeitos citados acima, o óleo de girassol ozonizado aumentou a resposta tecidual proliferativa e adaptativa e também atuou como doador de oxigênio ⁽⁶⁸⁾. Após 24h da aplicação o óleo de girassol ozonizado atinge seu valor máximo de reação ⁽⁷¹⁾.

Podem ser encontradas na *internet* diversas marcas de óleos ozonizados no mercado de países como Cuba, Alemanha e Itália, principalmente.

Aplicação de ozônio em baixa pressão através de campânulas

Encontra-se o uso deste tipo de aplicação para úlceras de decúbito e para feridas pós-operatórias em locais como as mamas, nos quais é difícil a fixação de algum outro método. A campânula é acoplada ao gerador de ozônio e colocada em cima da ferida, aderindo a esta tal como uma ventosa, através de uma pressão negativa variável a ser escolhida. Tal método parece ter vantagem, pois associa o uso do ozônio à baixa pressão, visando a melhora da circulação sanguínea, oxigenação do tecido, retirada de camadas necróticas, combate à infecção e estimulação da migração das células epiteliais. A literatura cita casos em que este tipo de método foi benéfico quando utilizado no tratamento de algumas feridas e que não há contra-indicação verdadeira com este tipo aplicação em úlceras de decúbito. É possível diminuir a dor e o odor das feridas com este método. A dose e a periodicidade a ser aplicada depende das condições e do aspecto da ferida, mas, basicamente,

concentrações mais baixas são utilizadas para feridas limpas (50 a 60 µg/ml) e em fase de granulação (20 a 40 µg/ml) e mais altas (70 a 80µg/ml) quando se quer obter a limpeza de uma ferida infectada. A pressão deve ser em torno de 0,05bar a 0,2bar, dependendo da região a ser aplicada. A duração das sessões varia de 10 a 20 minutos ^(72, 73, 74).

Através de um cateter de aplicação de ozônio

Um cateter pode ser inserido nas lojas das feridas ou em fístulas para levar o gás diretamente a elas ^(72, 73).

Bota de Rokitansky

Como alternativa para a aplicação de ozônio a baixa pressão com a campânula, em 1979 Rokitanski desenvolveu uma bota para ser usada em feridas de extremidades inferiores em pacientes com distúrbios circulatórios arteriais. Este método possibilita uma ação estimulante geral da circulação, porém não há explicações porque tem menor efeito sobre úlceras de decúbito no calcâneo ^(72, 73).

Balneoterapia

Este método é baseado no princípio de borbulhar sob pressão o ar ozonizado na água. Assim, a água se enriquece de ozônio, oxigênio e radical O no estado nascente. Além disso, as bolhas de ar possibilitam uma massagem no local afetado que estimula a circulação local. Os primeiros estudos ocorreram na década de 50 e a água era borbulhada em uma banheira. Atualmente, é feita através de um recipiente com uma esteira no fundo, que está acoplada ao gerador de ozônio, por onde o gás é liberado na água, a qual é aquecida a 37°C e mantém-se a liberação do

gás por 20 a 30 minutos. O paciente coloca o membro acometido pela ferida imerso neste recipiente e, assim, recebe o ozônio de forma tópica ⁽⁷⁵⁾. Há relatos de diversos casos, com efeitos benéficos, em que este método foi utilizado no tratamento de feridas em associação com outros métodos de aplicação do ozônio ⁽⁷⁶⁾.

É interessante ressaltar que, em um estudo feito por enfermeiras na Inglaterra, foi investigada a percepção de pacientes oncológicos portadores de lesões decorrentes de radioterapia submetidos à ozonioterapia tópica. Outro objetivo deste estudo foi buscar a evidência da evolução destas lesões observada pela equipe de enfermagem. Quando os pacientes foram indagados sobre dor e desconforto durante o tratamento com ozônio as respostas indicaram que 66,7% apresentavam a máxima pontuação na escala de dor proposta, o que indicava muita dor; 11,1% relataram um pouco de dor; 22,2% bem pouca dor; 0% nenhuma dor. Porém, após o tratamento, quando comparado o ozônio com outros métodos, a maioria dos pacientes revelou que o ozônio havia sido mais eficaz no alívio da dor quando utilizado isoladamente, mas principalmente quando utilizado em combinação com os outros métodos (pomadas e analgésicos). Quando questionados sobre o que ajudava utilizar o tratamento com o gás, a maioria respondeu que era no alívio da dor. Nenhum efeito colateral foi observado. A avaliação das enfermeiras mostrou que a ozonioterapia não era indicativa de uma melhora marcante nas condições dos pacientes, embora os autores concluam que não tiveram tempo suficiente para analisar a influência do gás na cicatrização. Concluíram que a ozonioterapia é bem recebida pelos pacientes e é considerada eficaz na diminuição da dor ⁽⁷⁷⁾.

Como a aplicação de ozônio em feridas é o objeto deste estudo, seus efeitos serão apresentados e analisados em detalhes nos resultados e na discussão da presente investigação.

2.2.8 Mecanismos de ação e efeitos químicos do ozônio

Nos últimos anos, o emprego clínico da ozonioterapia vem, aos poucos, ganhando caráter científico devido a pesquisas que relatam seus efeitos no sistema imunológico e no sistema de oxidação e antioxidação celular da hemoglobina. Além disto, as pesquisas demonstram que o ozônio é naturalmente produzido no organismo a partir da ativação pelos anticorpos, atuando no processo de destruição de bactérias e contribuindo no funcionamento do sistema imunológico (15, 25).

A esse respeito, teoricamente, quando se administra ozônio em condições terapêuticas controladas, o organismo humano não reconhece o gás como estranho ao mesmo, mas sim como complementar a um mecanismo de proteção que lhe é peculiar na ativação de anticorpos, que produz resposta imunológica contra microorganismos patogênicos⁽³⁰⁾.

Investigações *in vitro* indicam que concentrações baixas de ozônio provocam redução no nível de *glutation* nas células vermelhas em 4% e atuam no metabolismo celular através do sistema de proteção antioxidante da cadeia pentose-fosfato⁽³⁶⁾.

O ozônio ativa as células imunocompetentes e aumenta a liberação de citocinas a partir de 42µg ozônio/ml de sangue. Porém, um aumento muito maior neste valor aumentaria pouco a liberação de citocinas. O gama interferon tem máxima atividade em concentrações de ozônio de 11µg/ml de sangue, sendo que o fator de necrose tumoral e a interleucina 6 aumentam a partir de 25µg de ozônio/ml de sangue. Se empregadas concentrações maiores que 75µg do gás/ml de sangue a liberação destes mediadores inflamatórios não aumentará mais ⁽³⁶⁾.

Um estudo relata que o ozônio atua como um imunomodulador e agente liberador de oxigênio, por isso é utilizado em casos de AVC isquêmico e pode ser usado como tratamento complementar em medicina esportiva, geriatria, desintoxicação e oncologia ⁽³⁹⁾.

Em Cuba, uma pesquisa imunológica com 25 pacientes grandes queimados tratados com ozônio que revelou efeitos positivos sobre os níveis de IgG, IgM, complemento C4 e Antitrombina III, os quais começaram a melhorar desde a primeira sessão de ozonioterapia e alcançaram a normalidade a partir da quinta sessão. Os autores concluem que isto se deve à ação imunomodulatória, antiinflamatória e bactericida do ozônio ⁽⁷⁸⁾.

Em investigação desenvolvida na Itália, um dos pesquisadores foi voluntário para testar a oxigenação-ozonização extracorpórea do sangue. Não foram observados efeitos tóxicos, os dois lipomas do pesquisador desapareceram e os investigadores passaram a fazer aplicações em pacientes com outras patologias vasculares. O estudo mostrou que o ozônio melhora a utilização de oxigênio pelo organismo e estimula a liberação de fatores de crescimento, que estão reduzidos nas

doenças isquêmicas vasculares, além de ativar o sistema imunológico. Evidenciou-se que o ozônio reage com os ácidos graxos polinsaturados e com o colesterol e que o efeito oxidante do ozônio nas células sanguíneas causa a formação de H_2O_2 , que entra nas células, desvia a curva de dissociação da hemoglobina para a direita e assim facilita a liberação de oxigênio da hemoglobina para as células; induz também a produção de interleucinas, interferon, monóxido de nitrogênio nos leucócitos e células endoteliais, estimulando a eficiência dos sistemas antioxidantes a longo prazo em todas as células ^(37, 79). Os autores desta investigação concluem que todos estes efeitos são dose-dependentes, dentro daquele padrão máximo de dosagem para que o ozônio seja terapêutico. Uma vez ativados pelo ozônio, os leucócitos migram para o sistema linfático, onde a liberação de citocinas dispara as outras células imunocompetentes e aumenta também a produção de enzimas antioxidantes, sugerindo um aumento das defesas antioxidantes do organismo.

O ozônio, quando em contato com fluidos biológicos, produz uma cascata de espécies reativas de oxigênio (*Reactive Oxygen Species* – ROS). Isso não pode ser medido diretamente no sangue, mas a oxidação pode ser avaliada no plasma, ou seja, esta oxidação diminui com o aumento do nível de ozônio, e também através da avaliação do aumento de peroxidase, conforme aumenta o nível de ozônio. Todos as marcas dos aparelhos utilizados neste estudo são citadas no decorrer do artigo que, em geral, são marcas alemãs, italianas, etc ^(37, 79).

Uma investigação sobre os efeitos do ozônio no organismo obteve que ele atua na ligação 1,3-adição polar das ligações duplas de carbono. Intracelularmente, os peróxidos lipídicos representam o estresse oxidativo que leva

as células a tomarem medidas protetoras com um aumento do consumo de antioxidantes, resultando na maior disponibilidade da adenosina trifosfato (ATP). Sistemicamente, quando infundido por via hematológica, aumenta a disponibilidade do 2,3-DPG nas células vermelhas sanguíneas e, aparentemente, a formação de ATP⁽³⁶⁾.

O efeito nas células imunocompetentes na indução de citocinas é certo. O efeito local é baseado nos mesmos mecanismos de disponibilização de ATP via ativação celular metabólica e imunoativação. O aumento de ATP na célula leva ao aumento da liberação de ATP para o extracelular. Esse ATP representa uma energia suplementar que, quando extracelularmente, atua como protetor, já que menos oxigênio é requerido e utilizado. Quando o consumo molecular de oxigênio é menor, menos radicais de oxigênio são produzidos e assim, menos oxidantes terão que ser destruídos pelo organismo. Esse consumo de oxigênio cai na ordem de 25%, em média, com o aumento de ATP provocado pelo ozônio⁽³⁶⁾.

O 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato), que está presente significativamente só nos eritrócitos, leva a molécula de hemoglobina a mudar a sua conformação, e deste modo, o oxigênio fica ligado mais fracamente a ela e maior quantidade deste pode ser liberado para os tecidos. Em outras palavras, o ozônio leva ao aumento do 2,3-DPG que, conseqüentemente, modifica a conformação da hemoglobina, fazendo com que o oxigênio seja liberado mais facilmente (efeito libertador de oxigênio da ozonioterapia). Tal aumento de 2,3-DPG pode ser útil, principalmente para pacientes com doenças circulatórias periféricas. Dentro de 24 horas este aumento já pode ser observado⁽³⁶⁾.

O efeito local do ozônio não pode ser explicado só por este aumento de 2,3-DPG no sangue. Esta substância também pode ser encontrada em outras células do organismo, fazendo com que a membrana celular fique mais flexível e fluida. O aumento do 2,3-DPG é um sinal da regeneração das atividades metabólicas no sangue periférico, porém, não se pode somente pensar neste como efeito da ozonioterapia, senão seu uso seria muito limitado. Há hipóteses de que o ozônio aumenta o ATP por ativar o metabolismo celular e, a presença de ATP extracelular vindo de dentro das células confirma que o aumento da disponibilidade do 2,3-DPG ocorre com simultânea alteração do oxigênio ligado à hemoglobina para oxigênio livre ⁽³⁶⁾.

Estes estudos mostram que baixas doses de ozônio produzem efeito estimulante no sistema de reações de defesa imunológica e que altas concentrações de ozônio tendem a inibi-las. Assim, é importante que a concentração correta do gás seja utilizada nos tratamentos com ozônio. Sinalizam também que produtos da reação de ozonólise nos fosfolipídeos da membrana celular, os hidroperóxidos alcançam a área intracelular ao longo da cadeia de fosfolipídeos para influenciar, pelo menos em parte, o metabolismo celular. Isso pode ser medido no organismo através do aumento do ATP e do 2,3-DPG. Concluem que a concentração ótima de ozônio para se conseguir tais efeitos é de 10 a 40µg de ozônio/ml de sangue. Com uso de mais de 80µg/ml o ozônio inibe estas funções e pode até levar à hemólise. Nessa concentração, provavelmente há liberação de substâncias que, também, causam uma supressão do excesso de imuno-estimulação celular ^(36, 37, 79).

Como o ozônio estimula a liberação de fatores de necrose tumoral e outras citocinas, ele é útil para produzir um efeito anti-tumoral de modo complementar à outras terapias. Há estudos que combinaram o uso do ozônio com citostáticos, de modo aditivo, constatando-se a habilidade de inibir células cancerosas mamárias e de cólon em tumores primários de células humanas ⁽³⁶⁾.

Outras pesquisas realizadas na Itália, revelam que há um aumento da liberação de oxigênio da hemoglobina para os tecidos em pacientes com diabetes tipo II com doença vascular periférica e em pacientes com doença arterial oclusiva periférica. Foram analisadas enzimas de conjugação e de liberação de oxigênio para chegar a esta conclusão ^(36, 80).

Um trabalho sobre o efeito do ozônio na oxigenação muscular revelou que os músculos são beneficiados com mais oxigênio após o uso de ozonioterapia (através de auto-hemoterapia), e que os músculos mais beneficiados com isso são os mais hipóxicos. Sugere-se, assim, que o ozônio seria útil para tratamento de síndromes hipóxicas e isquêmicas ⁽⁸¹⁾.

O H₂O₂ (peróxido de hidrogênio) é um tipo de ROS (*Reactive Oxygen Species*), estimulado pelo uso da ozonioterapia, muito reativo, que se difunde pelo plasma até o interior das células, ativando as cascatas bioquímicas e a glicólise no interior dos eritrócitos, o que aumenta a carga energética e aumenta os níveis de 2-3 difosfoglicerato (2-3 DPG), responsável pelo aumento da oferta de oxigênio para os tecidos isquêmicos. Além disso, o aumento de H₂O₂ nas células mononucleares ativa o fator nuclear Kappa B (NFkB), causando a expressão de genes responsáveis pela síntese de certas citocinas e reagentes de fase aguda. Esta simulação de

mediadores celulares e imunidade humoral pode levar à morte de vírus e bactérias causadores de doenças infecciosas ⁽³⁶⁾.

A formação de ROS *in vitro* foi analisada aplicando-se a circulação extra corpórea *in vivo* através de uma máquina de hemodiálise, porém, ao invés de uma solução de diálise utilizou-se um sistema gerador de ozônio e oxigênio na proporção desejada. Descobriu-se que a concentração de 10µg de ozônio/ml de sangue foi mais que suficiente para aumentar a pO₂ (pressão parcial de oxigênio), ou seja, quando se utiliza um fluxo alto de sangue ozonizado, a dosagem de ozônio utilizada pode ser menor ⁽³⁶⁾.

Um experimento com ratos avaliou os efeitos sistêmicos do uso de O₂-O₃ por insuflação retal. Foi injetado O₂-O₃ na proporção 98% de O₂ para 2% de O₃ com 150ml de gás, e depois de 8 a 20 minutos foram feitos exames de sangue. Comprovou-se que há um aumento na pressão venosa de O₂ no sangue venoso portal e periférico assim como das substâncias reativas tiobarbitúricas (TBARS – *Thiobarbituric Reactive Substances*) e as proteínas do grupo tiol (PTG – *Proteins Thiol Group*) nestes locais ⁽³⁶⁾.

O efeito do O₂-O₃ pode ser tanto local quanto sistêmico devido à absorção de ROS gerada pela interação do ozônio com o conteúdo luminal. A aplicação retal foi de início sugerida por Payr, em 1935, para ozonioterapia em pacientes com difícil acesso venoso. O estudo considera o método fácil, barato e sem riscos ou efeitos colaterais. Ele sugere, porém, que ainda sabe-se pouco sobre quando e como os gases são absorvidos e como estes afetam os parâmetros bioquímicos do organismo. Acredita-se que os gases se dissolvem rapidamente na água presente, no

conteúdo luminal, e assim, transpassem a camada mucosa. Quando a molécula lipídica insaturada da membrana reage com o ozônio, gera o H_2O_2 e aldeídos. Ambos podem passar imediatamente pela mucosa e serem rapidamente absorvidos nos capilares venosos, podendo atingir a circulação submucosa ⁽³⁶⁾.

O aumento da liberação de ROS pelos leucócitos fagócitos mostrou modular a expressão gênica e o metabolismo celular, além de sua relevância bactericida não questionável ⁽³⁶⁾.

Neste estudo comprovou-se que há um aumento na pressão venosa de O_2 após 10 minutos da insuflação e que os níveis da pressão venosa de CO_2 permanecem dentro dos valores normais de antes da insuflação. Concluiu-se que não há efeitos maléficos ou mutagênicos nas células mucosas por conta do sistema antioxidante, que é capaz de destruir a maior parte da dose de ozônio, se utilizada obviamente uma dosagem correta. Não foi observado nenhum efeito colateral, nem agudo nem crônico. Ainda permanece obscuro e precisa ser definido claramente como os mensageiros químicos (H_2O_2 , produtos oxidativos lipídicos, etc.) induzidos pelo ozônio podem ativar efeitos imunes celular, hepático e sistêmico, além de efeitos metabólicos ⁽⁸²⁾.

Uma investigação buscou os efeitos biológicos do ozônio na liberação de fatores pelas células endoteliais. Revelou que o tratamento convencional para doenças vasculares (onde ocorre interferência de oxidantes, citocinas e fatores de crescimento que levam à hipóxia e à oclusão venosa parcial) consiste no uso de vasodilatadores e anti-agregantes plaquetários. Porém, o tratamento com ozonioterapia pode ser tão benéfico ou mais que o convencional. As substâncias

derivadas da interação do ozônio com o plasma (as ROS e os produtos da oxidação lipídica) levam à produção de óxido nítrico e interleucina-8, enquanto inibem ou modificam a liberação de outras substâncias endoteliais. Foram seguidos parâmetros como dose terapêutica do ozônio, pressão, volume, entre outros, como recomenda o *Standardization Committee of the International Ozone Association* ⁽³⁶⁾.

Nesta mesma investigação foi feita cultura de células endoteliais venosas de cordão umbilical humano, e após expôs-se a mistura O₂-O₃ em um grupo e só O₂ em outro e, os valores das substâncias avaliadas no estudo foram medidos através da cultura. A exposição deste meio de cultura por 20 minutos (tempo que corresponderia ao período de uma reinfusão sanguínea) às diferentes concentrações de ozônio (40 a 80µg/ml de meio) induziu uma redução significativa das proteínas do grupo tiol (PTG), enquanto que ocorreu um aumento nos níveis de TBARS e H₂O₂. No grupo exposto somente ao oxigênio, não houve produção de H₂O₂ tampouco mudanças nos níveis das outras substâncias. Houve um aumento na liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais na cultura que recebeu ozônio, que se tornou significativo depois de 24 a 48 horas da exposição, sendo este efeito dose-dependente ⁽³⁶⁾.

Sabe-se que o H₂O₂ exerce papel crucial no disparo de fatores de necrose tumoral e na indução da liberação de citocinas e interleucinas. O ozônio dispara diversas reações no organismo quando em contato com o sangue. Assim como o oxigênio, dissolve-se facilmente no plasma e reage rapidamente com substâncias como ácidos graxos insaturados e antioxidantes. Uma gama de produtos gerados dessas reações, como o H₂O₂, aldeídos e lipoperóxidos atuam como sinais

celulares e disparadores de efeitos biológicos. Porém, é importante ressaltar que a dosagem de ozônio deve ser controlada, pois da mesma forma que pode ser útil, também pode provocar efeitos maléficos ao organismo quando em doses elevadas. O ozônio auxilia na liberação de oxigênio para tecidos hipóxicos e provavelmente tem efeito vasodilatador, já que ocorre um aumento na liberação de óxido nítrico, que é um importante e já conhecido componente que previne trombogênese e diminui a aderência e a agregação das plaquetas nas paredes venosas ⁽³⁶⁾.

Ainda não se sabe claramente como o ozônio pode aumentar a expressão gênica do VEGF (fator de crescimento vascular endotelial), um potente mitógeno que estimula a neoangiogênese, podendo assim ser útil para isquemias coronariana e de membros inferiores. Porém, já há um estudo que mostra que células endoteliais de coração de rato expostas ao H₂O₂ expressaram em exposição dose e tempo-dependentes o VEGF ⁽³⁸⁾. O estudo termina sugerindo que a reinfusão de sangue ozonizado seria capaz de induzir a neoangiogênese, porém refere que mais estudos seriam necessários para esclarecer exatamente como isso acontece ⁽⁸³⁾.

Investigações realizadas em Cuba, Polônia e Itália relatam que o uso de ozônio em pacientes com insuficiência venosa crônica, feridas de membros inferiores ou claudicação intermitente obtiveram inibição da agregação plaquetária ao final do tratamento, o que poderia contribuir com a evolução favorável de pacientes com patologias nas quais se faz necessário este efeito ^(84, 85, 86).

Considerando o efeito do ozônio sobre as plaquetas, deve-se ter cuidado ao utilizar ozônio associado com heparina, pois o efeito pode ser inverso, ou

seja, a ativação plaquetária é favorecida e uma agregação plaquetária pode ser estimulada. Com isso, aumenta-se o risco de tromboembolismo ⁽⁸⁴⁾.

O tratamento com ozônio em pacientes com doença arterial oclusiva periférica de baixas extremidades resultou também em uma diminuição do colesterol e da viscosidade sanguínea e aumento da permeabilidade dos eritrócitos, além de favorecer a deambulação sem apresentarem dor ^(87, 88, 89).

Ozônio intravenoso foi aplicado em 50 pacientes portadores de arteriosclerose isquêmica de extremidades inferiores e com 41 pacientes portadores de diabetes mellitus. Os níveis de colesterol foram mensurados antes e após o tratamento, revelando que nos pacientes com arteriosclerose houve diminuição significativa nos níveis de colesterol total. Já nos pacientes com diabetes, a diminuição mais significativa ocorreu com o LDL (*low-density lipoprotein*). Mas, em ambos os grupos, os níveis lipídicos totais diminuíram. O estudo concluiu que o progresso da arteriosclerose regrediu e que a relação entre as frações de LDL e HDL (*high-density lipoprotein*) melhorou ⁽⁹⁰⁾.

Considerando pacientes portadores de diabetes, foi desenvolvido em Cuba um estudo controlado, prospectivo, randomizado, duplo-cego, com 21 sujeitos com neuroangiopatia diabética. Foram analisados os efeitos do ozônio sobre os nervos através de estudos eletrofisiológicos da velocidade de condução nervosa, efeitos sobre a glicemia e sobre a hemoglobina glicosilada. Tal estudo concluiu que os resultados foram satisfatórios no grupo tratado com ozônio: houve aumento estatisticamente significativo na amplitude e na velocidade de condução nervosa; os valores patológicos iniciais de hemoglobina glicosilada e de hiperglicemia tiveram

importante redução até os valores normais, após o tratamento com ozônio. Tais resultados não foram observados no grupo controle que foi tratado somente com oxigênio, o que revela efeitos benéficos do ozônio. Além disso, os pacientes tratados com ozônio referiram importante melhora no adormecimento e na dor dos pés ⁽⁹¹⁾.

Outros pesquisadores estudaram a indução da interleucina-8 pelo ozônio. Mostraram que quando o sangue é exposto ao ozônio, este reage com a água do plasma e imediatamente com diversas substâncias, como os ácidos graxos polinsaturados, gerando, assim, H₂O₂ e produtos da oxidação de lipídeos. Ambas as substâncias geradas provocam vários efeitos biológicos, inclusive nas células do sangue. Um destes efeitos é a liberação de interleucina-8, conhecida por ser uma importante substância que auxilia na quimiotaxia, o que atrai os leucócitos da circulação para os tecidos ⁽⁹²⁾.

Além disso, o ozônio também estimula a liberação do fator de crescimento 1 pelas células sanguíneas, o que contribuiria, também, para acelerar o processo de cicatrização ⁽⁹³⁾.

O ozônio ativa linfócitos e monócitos e, também, a liberação de citocinas na circulação e nos tecidos. A produção de interferon e de fator de necrose tumoral pelas células mononucleares periféricas também é induzida. Isso leva à ativação e modulação do sistema imunológico, além de uma ação contra infecções virais, pois o interferon tem uma potente propriedade antiviral. É importante ressaltar que os efeitos são dose-dependentes e, a partir de uma dose alta de ozônio (maior que 100µg/ml), eles podem ser inclusive inversos, ou seja, ocorrer diminuição na liberação de citocinas e das outras substâncias ^(94, 95, 96, 97, 98).

Dentre os diversos estudos sobre o efeito bactericida do ozônio, um deles utilizou o gás em cirurgias vídeo-laparoscópicas ^(99, 100, 101). Os gases atualmente utilizados neste tipo de cirurgia, o CO₂ e o hélio, foram comparados com o ozônio na prevenção e tratamento de peritonite. O ozônio inibiu o crescimento bacteriano em 100% dos experimentos, enquanto que os outros gases não inibiram o crescimento bacteriano ⁽¹⁰²⁾.

Estudo publicado na revista Science pesquisou sobre a eficácia do ozônio e seus produtos, após reação com o sangue, na morte bacteriana. Revelou que as substâncias geradas nesta reação (as espécies reativas de oxigênio - ROS) são não só produzidas através da ativação dos neutrófilos mas também durante o processo de inflamação no organismo. Assim, a principal descoberta desta investigação foi que normalmente os neutrófilos já produzem ozônio durante a morte bacteriana ⁽¹⁰³⁾.

Por fim, concluiu-se que o principal mecanismo de ação do ozônio em contato com o sangue consiste na reação deste com a água presente no plasma, o que gera as ROS, sendo que uma delas é o H₂O₂ (peróxido de hidrogênio). Os lipídeos presentes no plasma, principalmente os das lipoproteínas plasmáticas, sofrem uma peroxidação. Essa geração de H₂O₂ é crucial para ocorrer a ativação dos mecanismos bioquímico e imunológico e para induzir a liberação de citocinas ⁽¹⁰⁴⁾.

2.2.9 Efeitos tóxicos do ozônio

A literatura sobre os efeitos tóxicos da ozonioterapia é escassa. Geralmente encontram-se estudos que discorrem sobre aspectos benéficos de seu

uso, sempre ressaltando o fato de que este uso deve ser feito por pessoas capacitadas e em salas bem ventiladas. Porém, o ozônio pode ser tóxico se não for utilizado em concentrações terapêuticas adequadas e de modo correto ^(105, 106).

É comum encontrar estudos que relacionam os efeitos tóxicos da poluição do ar com ozônio, pois este é o gás que se liga ao dióxido nítrico (NO₂) presente no ar poluído. O NO₂ é o responsável pelos efeitos maléficos da poluição nas vias aéreas, porém não se mede este gás isoladamente no ambiente para saber o quanto ele está poluído, mas sim se utiliza a medida de ozônio no ar para descobrir quanto se tem de NO₂, já que eles estão ligados quimicamente. Por isso, é comum ouvir que os níveis de ozônio estão altos e que por isso o ar está poluído ⁽¹⁰⁷⁾.

O ozônio presente no ar poluído, associado ao NO₂, tem seu efeito potencializado, podendo causar perda de função de enzimas, alterações na permeabilidade da membrana celular e dano ou morte das células. No pulmão, uma exposição aguda ao gás pode causar perda de células, principalmente na região da junção bronquíolos / alvéolos, com conseqüente acúmulo de células inflamatórias neste local ⁽¹⁰⁷⁾.

Na verdade, uma exposição ao dióxido nítrico aumenta a capacidade do organismo em absorver o ozônio, porque o NO₂ causa uma maior disponibilidade de substratos bioquímicos que são normalmente oxidados pelo ozônio ⁽¹⁰⁸⁾.

Uma pesquisa expôs ratos ao ozônio por 5 dias, em concentrações comumente encontradas no ar poluído dos grandes centros urbanos. Houve um aumento de materiais reativos ao ácido tiobarbitúrico (indicando peroxidação

lipídica) nos tecidos do coração e do cérebro, além de aumento da atividade da catalase nestes tecidos. O coração foi examinado anatomicamente e encontrou-se edema intra e extracelular. Estes achados indicam que o coração e o cérebro sofrem danos quando expostos à concentração de ozônio existente no ar poluído e conclui que estes podem ter importante implicação nas doenças crônicas e degenerativas humanas ⁽¹⁰⁹⁾.

Sabe-se que a inalação do ozônio pode ser tóxica ao epitélio pulmonar, portanto o ozônio nunca deve ser inalado. Os efeitos do gás no organismo variam de acordo com a concentração inalada. Concentração de 0,1 ppm provoca lacrimejamento e irritação das vias aéreas superiores. De 1,0 a 2,0 ppm provoca tosse, cefaléia e náuseas. Pode, ainda, desencadear asma em pessoas predispostas. Porém, o ozônio é mais tóxico quando inalado junto com ar poluído, que contém CO (monóxido de carbono) e NO₂ ^(106, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118).

Experimento realizado em cachorros obteve que a inalação do ozônio (3,0 ppm por 30 minutos) aumenta a liberação de radicais de oxigênio pelas células pulmonares, causando uma hiperresponsividade das vias aéreas, induzida pelo ozônio ⁽¹¹⁹⁾.

Os efeitos de uma exposição ao ozônio de 0.4 ppm por 2 horas e em outras concentrações foram estudados para avaliar um nível mínimo do gás a partir do qual já há reação inflamatória no organismo. Concluiu-se que uma exposição de 0.08 ppm de ozônio por 6.6 horas já é suficiente para desencadear uma reação inflamatória nos pulmões ⁽¹²⁰⁾.

O ozônio penetra na interface ar/tecido pulmonar antes de reagir. Para as células epiteliais e alveolares, que têm membranas finas, o gás penetra muito rapidamente para passar e sair sem ter reagido. Sugere-se que *in vivo* a toxicidade do ozônio resulta do efeito de uma cascata de produtos que são produzidos na reação do gás com essa interface. Estes produtos têm uma baixa reatividade, porém uma meia-vida maior do que a do ozônio, podendo assim transmitir os efeitos do ozônio além desta interface. Nas vias aéreas inferiores, onde as membranas são muito finas, mais danos celulares podem ser causados pelo ozônio propriamente dito, enquanto que nas vias aéreas superiores, onde as membranas são mais espessas, produtos secundários da reação do gás (como aldeídos e peróxido de hidrogênio) são os causadores da maior parte dos danos ⁽¹²¹⁾.

Uma pesquisa expôs ratos de diferentes idades a inalarem 0.7 ppm de ozônio por 1 a 5 dias e analisou os efeitos nas enzimas antioxidantes pulmonares (superóxido dismutase e catalase, entre outras) nos dias 1, 3 e 5 de exposição, comparando com ratos não expostos ao ozônio. Concluiu-se que há um aumento na atividade destas enzimas, principalmente a partir do dia 3 ⁽¹²²⁾.

Atletas saudáveis foram expostos à 0.20 ppm de ozônio por 18h, das quais 4h de exposição ocorreram durante exercício moderado. O mesmo protocolo foi seguido em outro grupo similar, porém expostos ao ar filtrado. Posteriormente foi feito um lavado bronco-alveolar das vias aéreas e uma biópsia da mucosa dos brônquios, sendo analisada a concentração de células presente neste lavado com relação aos dois grupos. No grupo exposto ao ozônio, este número foi significativamente maior, 13.9 células/ml comparado com 4.9 células/ml do outro

grupo. Foram encontrados 2.070 neutrófilos/cm² no grupo exposto ao ozônio, enquanto que no outro grupo este resultado foi de 330 neutrófilos/cm². Isso demonstra que uma exposição ao ozônio induz uma reação inflamatória aguda nas vias aéreas, com conseqüente influxo de células inflamatórias para dentro destas vias ⁽¹¹⁹⁾.

Foram realizadas pesquisas similares à anterior, porém em ratos, e os achados inflamatórios foram os mesmos acima, ou seja, uma reação inflamatória aguda foi desencadeada quando os animais são expostos ao ozônio, tanto em doses baixas para os animais (0.3 ppm por 48h), quanto em doses mais irritantes (2 ppm por 3h) ^(123, 124).

Um outro estudo avaliou os efeitos tóxicos do ozônio no sangue *in vitro*. Até uma dose de 20µg/ml não houve efeito tóxico sobre as hemácias, porém houve indução das proteínas de choque térmico*. Os macrófagos resistiram sem efeitos tóxicos até uma dose de 100µg/ml ⁽¹²⁵⁾.

O FDA (*Food and Drug Administration Code of Federal Regulations Title 21*) declara que embora efeitos fisiológicos no sistema nervoso central, no coração e na visão não desejáveis tenham sido reportados, o efeito predominante do ozônio é uma irritação na membrana mucosa. A inalação do gás pode causar, além da irritação, um edema pulmonar, dependendo de sua concentração. O olfato logo se acostuma com o odor do ozônio, assim não pode ser

* Proteínas de choque térmico são proteínas que têm sua expressão aumentada quando as células são expostas à altas temperaturas ou outro estresse, como infecção, inflamação, substâncias tóxicas e hipóxia. Esse aumento da expressão é regulado através da transcrição do DNA para o RNA. Estas têm influência sobre o sistema cardiovascular e sobre o funcionamento de outras proteínas do organismo. http://en.wikipedia.org/wiki/Heat_shock_protein

considerado meio confiável de controlar a concentração do gás no ambiente. Regulamenta que a concentração no ambiente não deve exceder 0,05ppm com limite de 0,10ppm (0,2mg/m³) em uma exposição ao gás por 8 horas ao dia ⁽³¹⁾.

O Medical Devices Bureau da Health Canada, uma organização que discute equipamentos médicos e suas implicações, afirma não haver benefício à saúde na exposição humana ao ozônio. Esta não licencia geradores de ozônio para este propósito ⁽³¹⁾.

O Canadian Centre for Occupational Health and Safety libera as seguintes informações a respeito dos efeitos da exposição ao ozônio ⁽³¹⁾:

Efeitos agudos a curto prazo:

- da inalação do gás: mesmo baixas concentrações podem ser tóxicas ao trato respiratório. A gravidade do efeito depende da concentração do gás e da duração da exposição, mas envolve desde danos aos pulmões até a morte. O gás aumenta a reatividade brônquica e causa resposta inflamatória no tecido respiratório. Com uma exposição de 0,25 a 0,75ppm aparecem tosse, dificuldade respiratória, “aperto no peito”, garganta seca, cefaléia e náusea. Com mais de 1ppm aparecem redução da função pulmonar, fadiga extrema, cianose e dificuldade para se concentrar. Com exposição de 9ppm por 3 a 14 dias ocorre inflamação importante nos pulmões e brônquios. Uma exposição aguda de 11ppm por 15 minutos causa irritação

respiratória severa e quase inconsciência. Uma exposição de 50ppm por 30 minutos é considerada potencialmente letal.

- do contato com a pele: não tem informação disponível.
- do contato com os olhos: concentrações maiores que 2ppm podem ser irritantes para os olhos em minutos. Pode causar uma diminuição na acuidade visual, porém não há relatos de efeitos definitivos.

Efeitos crônicos a longo prazo:

- os poucos estudos feitos sobre isso relataram cefaléia, irritação nasal e da garganta, congestão pulmonar, além de causar uma alteração estrutural nos pulmões e poder aumentar a susceptibilidade às infecções bacterianas no sistema respiratório. Não há evidências de carcinogenicidade, nem de teratogenicidade ou toxicidade reprodutiva.

Dessa forma, o FDA refere não estar ciente de dados científicos que suportem a segurança e a efetividade dos geradores de ozônio para tratamento médico. O Órgão acredita que os níveis necessários para atingir efetivamente um poder germicida podem ser prejudiciais à saúde humana.

A imagem negativa do ozônio deve-se principalmente ao fato deste ser pouco conhecido e divulgado cientificamente. Já o Medical Service da Organização de Seguros de Saúde Alemã relata que os riscos de eventos adversos são da ordem de 1:2000⁽³⁶⁾.

Segundo esta Organização, os eventos adversos citados a seguir já foram relatados como possíveis para o uso da ozonioterapia ⁽³⁶⁾:

Cegueira e choque anafilático

Só é possível ocorrer cegueira se o ozônio for aplicado sob pressão. Uma maior proporção de O₂ pode ter causado espasmos vasculares ou embolismos cerebrais. Neste caso, o O₃ não teria relação direta com o ocorrido, pois suas moléculas reagem com os componentes do sangue em frações de segundo.

Morte

Causada por embolismo gasoso, provavelmente por um uso inadequado do gerador de ozônio, construído para aplicações com maior pressão que a atmosférica, ou por aplicarem injeções e transfusões sob pressão e muito rapidamente. Em pressões normais, ou seja, na auto-hemoterapia livre de pressão, é imprescindível o uso apropriado do equipamento, pois assim, já são excluídas várias complicações desde o início.

Hepatite/AIDS

As hepatites e AIDS citadas como eventos adversos podem ser atribuídas, apenas indiretamente, à ozonioterapia. O procedimento deve ser estéril e sob condições assépticas para que doenças infecciosas não ocorram. Nestes casos presume-se que foram utilizados materiais contaminados no equipamento e na aplicação da ozonioterapia, ou seja, houve negligência.

É importante mencionar que a ozonioterapia pode aumentar a sensibilidade dos microorganismos aos antibióticos. O gás também é capaz de intensificar os efeitos hipotensivos, analgésicos, sedativos e homeopáticos dos medicamentos, sendo assim importante reduzir suas dosagens. Mas, caso o gás esteja sendo utilizado concomitantemente à hormonioterapia, é necessário aumentar a dose de ozônio para que se obtenha o efeito terapêutico*.

De modo geral, é possível encontrar nos estudos sobre ozônio algum tipo de recomendação quanto ao seu uso, como por exemplo: que deve ser feito por pessoal capacitado, que o ambiente deve ser bem ventilado e que as concentrações empregadas devem ser muito bem analisadas para se evitar qualquer tipo de efeito colateral. Além disso, nenhuma medicação deve ser diluída junto com a solução que contém ozônio^(105, 126).

Não há na legislação brasileira um tópico específico a respeito do uso médico do ozônio, além do que já foi citado anteriormente.

Assim, é importante considerar todos estes aspectos quando se utiliza o ozônio no tratamento de pacientes.

* Disponível em: <http://www.medozons.com>
Acessado em 20 de junho de 2007.

2.3 *Revisão Sistemática de Literatura*

2.3.1 *Conceito e método*

A revisão sistemática é uma metodologia que permite selecionar estudos básicos, e, se possível, analisá-los quantitativamente por métodos estatísticos, ou seja, realizar a metanálise. Assim, ela constitui uma forma de evidência mais confiável para tomada de decisões em saúde* ⁽¹²⁷⁾.

Tal metodologia permite ao pesquisador, de uma maneira efetiva, distinguir uma intervenção eficiente daquela que não o é, resolver controvérsias em tratamentos e determinar quais ações terapêuticas devem ser implementadas. Ela também identifica áreas nas quais são necessárias realizações de novas pesquisas, sendo um ponto de referência cientificamente fundamentado para decisões sobre assistência à saúde ⁽¹²⁸⁾.

A combinação de diferentes tipos de desenhos de pesquisas, incluindo tanto a literatura teórica como a empírica e a não exaustão da literatura que responde à questão da investigação caracteriza a revisão integrativa ou também denominada pela Colaboração *Cochrane* como revisão narrativa-discursiva. Diferente, portanto, da revisão sistemática, que é a combinação de evidências de estudos, por meio de métodos explícitos e reprodutíveis; considerando uma questão clínica

específica. Além disso, nesta última há uma exaustão de busca de artigos científicos. Quando as evidências encontradas são semelhantes e permitem a análise pelo emprego de um método estatístico, esta pesquisa passa a ser denominada metanálise (129).

As principais orientações para a realização da revisão sistemática são fornecidas por centros ligados ao movimento da prática baseada em evidências, destacando-se a Colaboração *Cochrane*, na Inglaterra, que também reúne as revisões concluídas e que são constantemente atualizadas. Esse centro possui uma rede de vínculos em várias partes do mundo. Porém, mesmo assumindo que as revisões da *Cochrane* são, em média, mais sistemáticas e menos enviesadas que estudos do mesmo teor publicados em outros periódicos, há investigações indicando que os resultados produzidos por esse centro também estão sujeitos a erros, incluindo problemas em métodos de análise (130).

Assim, embora se constitua uma importante ferramenta para nortear com mais segurança as decisões assistenciais, esse novo método também tem seus limites metodológicos. E, mesmo que assim não fosse, os autores preocupam-se com a possibilidade dela ser considerada como único recurso para qualificar as ações assistenciais.

Há o risco de reduzir a prática e o ensino na área da saúde a seus aspectos técnicos, reforçando ainda mais a desumanização do cuidado, o não compromisso face aos determinantes dos processos (131). Parâmetros, protocolos,

* Revisão Sistemática e Metanálise. Curso on-line. Centro Cochrane do Brasil/Laboratório de Ensino à distância do departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (www.epm.br/cursos/metanalise/index/htm).

metanálises e dados epidemiológicos têm extrema relevância na produção de conhecimento, mas não deverão substituir a arte do cuidar, que demanda afinidades empáticas e habilidades intuitivas, para, eventualmente, em determinado caso, abrir mão da incorporação de ‘evidências’ ⁽¹³⁰⁾.

A revisão sistemática implica no uso de métodos reprodutíveis com a intenção de prevenir vieses no processo de inclusão e exclusão dos ensaios clínicos aleatórios, então com a possibilidade da inclusão de estudos bem desenhados e conduzidos ⁽¹³²⁾.

As vantagens da revisão sistemática foram reunidas e elencadas como ⁽¹²⁸⁾:

- a) Utiliza uma metodologia reprodutível, portanto, científica.
- b) Previne duplicação desnecessária de esforços, já que não precisa ser repetida por outro grupo de pesquisadores.
- c) Pode ser rapidamente atualizada, com a inclusão de novos ensaios clínicos publicados.
- d) Previne controvérsias na literatura, uma vez que não é o número de estudos favoráveis que conta, mas a soma de todos os casos adequadamente estudados.
- e) Antecipa em várias décadas o resultado de grandes ensaios clínicos, que ainda esperam para serem realizados devido a dificuldades técnicas e/ou financeiras.

- f) Detecta tratamentos inadequados em estágios mais iniciais de seu uso, portanto, previne que um grande número de pacientes desenvolva eventos adversos de tratamentos talvez desnecessários.
- g) Aumenta a precisão dos resultados e o intervalo de confiança se estreita.
- h) Define em que áreas novos ensaios clínicos são necessários.
- i) Economiza recursos em assistência à saúde.
- j) Auxilia decisões para políticas de saúde.

Porém, algumas dificuldades são relatadas:

- a) Consome tempo, como em qualquer pesquisa científica de boa qualidade.
- b) Envolve um trabalho intelectual desde a formulação da pergunta, desenvolvimento da estratégia para pesquisa, comparação dos trabalhos, interpretação dos dados.
- c) Não consegue melhorar diretamente a qualidade dos estudos que compõem a revisão, pode apenas recomendar que os novos estudos não cometam os mesmos erros e promove sistematicamente a melhoria da qualidade dos ensaios clínicos a serem desenvolvidos.

- d) É praticamente impossível fazer uma revisão sistemática sozinho, pois são necessários pelo menos dois profissionais para avaliar os ensaios clínicos.
- e) Portanto, é necessário aprender a trabalhar em equipe, desenvolver espírito colaborativo e “negociar” opiniões.

De acordo com o Centro *Cochrane* do Brasil, a execução de uma revisão sistemática se baseia em métodos sistemáticos e pré-definidos. Assim, é executada em sete passos ou etapas, a seguir:

1º passo: formulação da pergunta – condição para decidir sobre o que deve ou não ser incluído na revisão;

2º passo: localização e seleção dos estudos – não existe uma única fonte. Para identificar todos os estudos relevantes deve-se utilizar bases de dados eletrônicas (Medline, Embase, Lilacs, *Cochrane* Controlle do Trials Database), verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de colegas e pesquisar manualmente algumas revistas e anais de congressos.

3º passo: avaliação crítica dos estudos – são critérios para determinar a validade dos estudos selecionados e qual a probabilidade de suas conclusões estarem baseadas em dados viciados. Com a avaliação crítica pode-se determinar quais serão os estudos válidos que serão utilizados na revisão; e os que não preencherem os critérios de validade serão citados e o motivo da exclusão será explicitado.

4º passo: coleta dos dados - todas as variáveis estudadas devem ser observadas nos estudos e resumidas, além das características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados. Pode ser necessário, em alguns casos, entrar em contato com o autor do estudo para pedir-lhe informações mais detalhadas.

5º passo: análise e apresentação dos dados – baseado na semelhança entre os estudos, eles serão agrupados para a metanálise. Cada um desses agrupamentos deverá ser pré-estabelecido no projeto, assim como a forma de apresentação gráfica e numérica, para facilitar o entendimento do leitor.

6º passo: interpretação dos resultados – determinar a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, informações sobre custo e a prática corrente que sejam relevantes, assim como determinar claramente os limites entre os benefícios e os riscos.

7º passo: aperfeiçoamento e atualização – uma vez publicada, a revisão sofrerá críticas e sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes, caracterizando uma publicação viva, e ainda deve ser atualizada cada vez que surgir um novo estudo sobre o tema.

Na área de Enfermagem, a prática clínica orientada por evidências está em processo de construção; sobretudo no Brasil, é incipiente e encontra-se, ainda, na fase inicial de estudos a respeito.

2.3.2 Forças de evidência dos estudos sob revisão sistemática

Os adeptos da Medicina Baseada em Evidências propõem uma escala da força das evidências a ser considerada nos processos decisórios nas práticas biomédicas, conforme segue ⁽¹³⁰⁾:

- I - Pelo menos uma revisão sistemática (metanálise) de múltiplos estudos randomizados (aleatorizados) controlados, bem delineados.
- II - Pelo menos um estudo randomizado controlado, bem delineado, de tamanho adequado e com contexto clínico apropriado.
- III - Estudo sem randomização, com grupo único, com análise pré e pós-coorte, séries temporais ou caso-controle pareados.
- IV - Estudos bem delineados não experimentais, realizados em mais de um centro de pesquisa.
- V - Opinião de autoridades respeitadas, baseadas em evidência clínica, estudos descritivos e relatórios de comitês de especialistas ou consensos.

A Escola de Medicina da Universidade de Yale discrimina um pouco mais a classificação acima, apresentando-a na forma de uma pirâmide, onde os níveis de evidência, em ordem decrescente, são os que seguem*:

- I - Revisão sistemática
- II - Sínteses de evidências (tópicos criticamente avaliados)
- III - Sinopses de artigos (avaliados individualmente e criticamente)
- IV - Ensaio clínico randomizado
- V - Estudos de coorte
- VI - Estudos de caso-controle, casos seriados, relatórios
- VII – Opinião de especialistas/ Seguimento de informações

As três categorias primeiras da classificação acima pressupõem informações “filtradas”, ou seja, já passaram por um processo de avaliação dos estudos. As demais constituem informações “não filtradas”, baseadas apenas nos delineamentos utilizados nas pesquisas.

Outro modelo de avaliação é o proposto pelo Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford, cuja versão, adaptada é apresentada no quadro a seguir⁽¹³³⁾:

* Disponível em: <http://ebmpyramid.org/images/pyramid.gif>
Acessado em 15 de julho de 2007.

Quadro 1 - Graus de recomendações e níveis de evidência dos estudos terapêuticos e função do desenho de pesquisa

Grau de recomendação	Nível de evidência	Estudos terapêuticos
A	1a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados
	1b	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito
	1c	Resultados terapêuticos do tipo “Tudo ou Nada”
B	2a	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte
	2b	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2c	Estudo observacional de resultados terapêuticos (<i>outcome research</i>) e estudo ecológico
	3a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos, com materiais biológicos ou modelos animais

Observa-se, nestes modelos, que após os estudos secundários de avaliação crítica de pesquisas, os melhores estudos são os de intervenção, ou seja, os ensaios clínicos. Estes, por sua vez, também são submetidos a critérios de avaliação, que crescem ou decrescem seus níveis de evidência. Para tanto, consideramos, aqui, um instrumento de medida, a Escala de Jadad, a qual avalia três condições, relacionadas com a redução de tendenciosidade (validade interna): 1) randomização; 2) cegamento; 3) perdas ou exclusões de participantes*.

* Revisão Sistemática e Metanálise. Curso on-line. Centro Cochrane do Brasil/Laboratório de Ensino à distância do departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (www.epm.br/cursos/metanalise/index/htm).

Os critérios de pontuações são os seguintes:

- a) O estudo recebe 1 ponto para cada uma das condições (acima) atendidas e 0 para as não atendidas.
- b) O estudo recebe mais 1 ponto adicional se:
 - O método para gerar a seqüência de randomização foi descrito e apropriado (tabela de sorteio de números, geração informatizada etc.) **e/ou**
 - Se na condição 2 o método duplo-cego foi descrito e foi apropriado (grupo controle idêntico, controle ativo, simulado);
- c) O estudo perde 1 ponto se:
 - Na condição 1, o método para gerar a seqüência de randomização foi descrito e foi inapropriado **e/ou**
 - Na condição 2, o estudo foi descrito como duplo-cego, mas o método de cegamento foi inapropriado.

As diretrizes para as avaliações acima são:

- 1) Randomização: o método de geração da seqüência aleatória é apropriado se permitir a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção e o investigador não puder prever o próximo tratamento. Métodos de randomização

que usam datas de aniversário, admissão, número de registro no hospital ou alternância entre os grupos são considerados inadequados.

- 2) Duplo-cego: é assim considerado se a palavra “duplo-cego” foi usada. O método é considerado apropriado se foi realizado de maneira que nem a pessoa que realiza as avaliações dos dados, nem os participantes tiveram como identificar o tipo de intervenção utilizado ou, se na ausência de tal situação, os controles ativos, idênticos ou simulados foram mencionados.
- 3) Perdas e exclusões: participantes que foram incluídos no estudo, mas não completaram o período de observação ou não foram incluídos na análise precisam estar descritos. O número e as razões para as perdas ou exclusões em cada grupo precisam ser informados. Se não houve perdas, isto também deve ser informado no artigo. Se não houve informação de perdas, este item não deve ser pontuado.

A Escala de Jadad varia de 0 a 5 pontos e um estudo é considerado de qualidade pobre quando é classificado com 3 pontos ou menos.

2.3.3 Tipos de delineamento de pesquisas

Embora os tipos de pesquisas sejam similares em suas definições, algumas variações em seus nomes e classificações são encontradas entre vários autores. Com a finalidade de padronizar as terminologias e conceitos, é apresentada, a seguir, uma classificação dos tipos de investigação, baseada em abordagens da Epidemiologia ^(134, 135, 136).

A – Pesquisa não experimental ou de não intervenção:

- 1 Pesquisa bibliográfica:** procura explicar, conhecer ou analisar um problema a partir de referências teóricas publicadas em documentos.
- 2 Pesquisa descritiva:** observa, registra, analisa e correlaciona fatos ou fenômenos (variáveis) da realidade, sem interferência do pesquisador, ou seja, sem manipulá-los ou realizar intervenção. Aplicada principalmente nas ciências humanas e sociais. Para tanto, utiliza instrumentos como observação, entrevista, questionário e formulário. São reconhecidas seis formas de pesquisas descritivas:
 - a) Exploratória: pesquisa quase científica ou não científica, normalmente é o passo inicial no processo de pesquisa pela experiência e auxílio que traz na formulação de hipóteses significativas para posteriores pesquisas. Realiza

descrições precisas da situação e quer descobrir as relações existentes entre seus elementos componentes;

- b) Descritiva: estudo e descrição de características, propriedades ou relações existentes na comunidade, grupo ou realidade pesquisada. Favorecem, assim como os exploratórios, as tarefas de formulação clara do problema e da hipótese como tentativa de solução;
- c) Opinião: procura saber atitudes, pontos de vista e preferências das pessoas sobre algum assunto;
- d) Motivação: busca conhecer razões inconscientes e ocultas que levam, por exemplo, o consumidor a utilizar determinado produto ou que determinam certos comportamentos ou atitudes;
- e) Estudo de caso: pesquisa sobre um determinado indivíduo, família, grupo ou comunidade para examinar aspectos variados de sua vida;
- f) Documental: investiga documentos a fim de se poder descrever e comparar usos e costumes, tendências, diferenças, etc.

3 Pesquisa analítica ou observacional: examina associações, comumente de relações causais sob hipótese. Usualmente busca identificar ou medir efeitos de fatores de risco ou de saúde

específicos de exposição. Os indivíduos podem ser classificados de acordo com a ausência ou presença de uma doença específica e de acordo com “atributos” que podem influenciar a sua ocorrência (idade, raça, sexo, outras doenças, genética, bioquímica etc.). Os tipos mais comuns de pesquisas analíticas são:

- a) Prevalência ou transversal (*cross-sectional*): examina a relação entre doenças (ou outras características relacionadas com a saúde) e outras variáveis de interesse em uma dada população em um dado período. A relação entre as variáveis e a doença pode ser examinada em termos de sua prevalência em diferentes subgrupos da população, definidos de acordo com a presença ou ausência (ou nível) das variáveis na doença *versus* a não doença. A prevalência da doença, ao invés da incidência, é normalmente registrada em um estudo transversal. Este termo é empregado porque as pessoas são estudadas em corte transversal do tempo. Pode constituir um estudo experimental, quando ocorre intervenção.

- b) Incidência, Coorte (*cohort*), concorrente, seguimento, incidência, longitudinal ou prospectivo: é o método epidemiológico em que um grupo de pessoas tem algo em comum. Ou, está, esteve ou estará exposta ou não exposta,

ou exposta em diferentes graus, a um fator ou fatores sob hipótese que influencia a probabilidade de ocorrência de uma dada doença ou um dado resultado ou desfecho. É acompanhado por um período de tempo para se verificar o desenvolvimento do fator sob observação.

c) Caso-controle (*case control*), retrospectivo, comparativo, relato de caso, caso referente: começa com a identificação de pessoas com a doença (ou outra variável) de interesse, e um grupo controle apropriado (comparação, referência) de pessoas sem a doença ou a variável. Tal estudo pode ser chamado de retrospectivo, porque ele parte do resultado para suas causas. Os termos caso e controle são algumas vezes usados para descrever temas em um ensaio controlado randomizado, mas o termo estudo de caso-controle não deve ser usado para descrever tal estudo. Os termos caso-controle e retrospectivo têm sido usados mais freqüentemente para descrever este método, que também não deve ser confundido com estudos de coorte retrospectivos.

d) Resultados terapêuticos (*outcome research*): avalia a efetividade dos tratamentos médicos. Os pesquisadores analisam resultados de intervenções terapêuticas que não foram realizadas por eles, o que os diferencia dos ensaios

clínicos. Os dados são geralmente coletados dos prontuários e ou de banco de dados administrativos. Geralmente mensuram mortalidade, morbidade, qualidade de vida, sobrevida livre de doença, estado funcional, efeitos adversos tardios e outros.

B – Pesquisa experimental ou de intervenção:

Caracteriza-se por manipular diretamente as variáveis relacionadas com o objeto de estudo, proporcionando estudo da relação entre causas e efeitos de um determinado fenômeno. Através de situações de controle, procura evitar a interferência de variáveis intervenientes. Intervém na realidade, manipulando a variável independente a fim de observar o que acontece com a dependente. Para evitar vieses, os membros do grupo experimental e grupo controle devem ser comparáveis, exceto em relação à intervenção que está sob investigação. Para a epidemiologia clínica - ciência que faz previsões sobre pacientes individuais utilizando a contagem de eventos clínicos em grupos de pacientes semelhantes e valendo-se de métodos científicos sólidos que conduzam a conclusões válidas, evitando o engano por erros sistemáticos ou aleatórios - é também denominada de **ensaio clínico**.

Ensaio clínico: compreendido como estudo em que o pesquisador realiza uma intervenção ativa e observa a ocorrência do desfecho. É um modelo de estudo prospectivo que compara o efeito e o valor de uma intervenção com controles em seres humanos. Podem ser classificados de acordo com o tipo de aspecto controlado:

a) Quanto ao controle da composição dos grupos:

- Randomizados ou aleatorizados: os sujeitos numa população são alocados em grupos experimental e controle de forma aleatória, através de randomização, ou sorteio, para receber ou não receber um procedimento, manipulação ou intervenção, buscando-se uma distribuição equilibrada entre os grupos. Os resultados são acessados por comparação rigorosa da incidência de doença, morte, recuperação ou outro resultado apropriado nos grupos. Este tipo de estudo é geralmente considerado como o método científico mais rigoroso de avaliação de testes de hipóteses, principalmente, sobre efeitos de tratamento.
- Não randomizados: quando os pacientes não são alocados aleatoriamente para os grupos controle e experimental, ou seja, quando os pacientes são propositalmente alocados em um grupo ou outro.

b) Quanto ao controle da variável independente:

- Controlados: presença de um grupo de pacientes que serve como base de comparação na avaliação dos efeitos da intervenção de interesse que é dada aos pacientes do grupo experimental; estes pacientes podem não receber

tratamento, receber tratamento usual, padrão ou placebo. Apenas não receberão a intervenção a ser estudada.

- Não controlados: presença exclusiva do grupo experimental. Não há um grupo de pacientes que servirá como base de comparação com o grupo experimental, ou seja, não há grupo controle.

c) Quanto ao controle de vieses de mensuração:

- *cegados*, quando há desconhecimento do recebimento da intervenção. Se só o paciente desconhece o que está recebendo de intervenção, se é um placebo ou se é o tratamento a ser estudado, por exemplo, ele é simples-cego; se os pacientes e os pesquisadores desconhecem este aspecto, ele é duplo-cego; se ambos e também o analista dos dados desconhecem, ele é triplo-cego;
- quando todos os envolvidos no estudo têm acesso às informações que podem indicar qual paciente recebeu qual tipo de intervenção.

d) Quanto ao tamanho/local de desenvolvimento do estudo:

- *Unicêntrico*: quando é conduzido em apenas um centro de pesquisa;

- *Multicêntrico*: quando é conduzido em mais de um centro de pesquisa.

Além disso, podem ser classificados em:

- *Controles históricos ou controles não-concorrentes*: o investigador não tem controle do período ou local do estudo. A epidemiologia clínica define como controles históricos ou não concorrentes, pois os pacientes experimentais e controle podem ser reunidos em diferentes locais e momentos, como resultados de tratamento atual são algumas vezes comparados à experiência com pacientes semelhantes do passado. Esta abordagem é conveniente, porém o tempo e o lugar estão quase sempre estritamente relacionados ao prognóstico, aumentando fortemente a possibilidade de viés.
- *Pesquisa transversal (Cross-sectional)*: conforme a epidemiologia clínica, é um estudo em que o paciente recebe a intervenção experimental (ou intervenção controle) e, após um período estabelecido (*wash-out*), mudam de grupo e recebem a intervenção controle (ou a intervenção experimental). A ordem para administração do tratamento pode ser pré-estabelecida ou randomizada. Não existe grupo de pacientes para controle externo.

C - Pesquisa secundária:

- **Revisão narrativa:** análise da produção direcionada a todos os aspectos de um dado assunto, ao invés de uma questão clínica exclusiva; tende a ser mais subjetiva. Pode incluir diversos modelos de estudo, bem como variados tipos de literatura, como carta ao editor e capítulos de livros. Não estabelece a qualidade das referências incluídas.
- **Revisão sistemática:** previamente definida no item 2.3.
- **Metanálise:** revisão feita quando os resultados da revisão sistemática são homogêneos e podem ser combinados estatisticamente. A somatória dos resultados de estudos individuais recebe um peso com a metanálise, sendo os estudos analisados como sujeitos.

2.3.4 *Problemática de validade interna e externa em estudos de intervenção*

De uma forma geral, a avaliação de um estudo implica analisar suas validades interna e externa. A validade interna é o grau em que os resultados de um estudo estão corretos para a amostra de pacientes sob análise. Ela é “interna” porque se aplica às condições clínicas do grupo específico de pacientes sob observação e não

necessariamente a outros. A validade interna da pesquisa clínica é determinada pela forma como o delineamento, a coleta de dados e as análises são conduzidas, sendo ameaçada por todos os vieses e variações aleatórias. Para que uma observação clínica seja útil, a validade interna é uma condição necessária, mas insuficiente. Um estudo incontestável, com validade interna alta, pode ser totalmente enganoso se os resultados forem generalizados aos pacientes errados ⁽¹³⁵⁾.

Contudo, quando se busca evidência de determinadas práticas assistenciais, por exemplo, um dado produto para cicatrização de feridas, há a pretensão de que ele seja válido para qualquer grupo de pacientes sob tal condição. Este poder de generalização de uma intervenção é denominado de validade externa ⁽¹³⁵⁾.

A validade externa corresponde ao grau de veracidade dos resultados de uma observação em outros cenários. Ela mede, portanto, a capacidade de generalização. Assim, se os resultados de um estudo são verdadeiros, eles podem ser aplicados a outros pacientes também. Ela expressa a validade de se presumir que dadas intervenções em pacientes de um determinado estudo podem ser as mesmas para outros pacientes ⁽¹³⁵⁾.

Contudo, a capacidade de generalização das observações clínicas, mesmo daquelas com validade interna alta, é uma questão de julgamento pessoal, sobre a qual pessoas sensatas podem discordar. Ela raramente pode ser tratada de forma satisfatória em qualquer estudo. Isto porque, até mesmo uma população definida com base geográfica é uma amostra enviesada de populações maiores ⁽¹³⁵⁾.

Como garantir, então, que uma dada população sob intervenção, em um dado período, é passível de generalização? Uma alternativa é a utilização de amostras grandes. Tal situação, no entanto, determina, em consequência, longo período de investigação ou estudos multicêntricos, porém resvalam em altas chances de variação de características intervenientes: rotatividade de pessoal, participação de diferentes categorias profissionais, variedade de técnicas, condições individuais do paciente, além da situação clínica sob intervenção, entre outros ⁽¹³⁵⁾.

É freqüente encontrar, em estudos desta natureza, enorme variação de amostras e há que se concordar com a literatura, de que o melhor que o pesquisador pode fazer acerca da capacidade de generalização é garantir a validade interna ⁽¹³⁵⁾.

Uma importante questão de difícil avaliação na validade interna de qualquer estudo é a garantia de similaridade de características dos grupos controle e experimental, que podem interferir no desfecho. Tais características são denominadas de variáveis externas. A alocação aleatória não garante a semelhança entre os grupos. Para avaliar se ocorreu “má sorte” em estudos controlados, muitas vezes há necessidade de comparar a freqüência destas características entre os grupos, isto é, constatar se as características que porventura tendem a interferir no resultado da intervenção estão igualmente presentes em ambos os grupos. Tal condição é conhecida por estratificação dos grupos e pode ser feita antes da randomização ou realizada análise estatística de equivalência dos grupos após a randomização ⁽¹³⁵⁾.

Em muitas intervenções clínicas, contudo, a randomização com estratificação de grupos não garante alta validade interna se não forem consideradas

as principais variáveis externas, passíveis de interferir nos resultados da intervenção. No tratamento de feridas, por exemplo, vários fatores intrínsecos e extrínsecos ao paciente podem interferir na evolução de uma ferida, além do produto sob intervenção. E, se eles não forem controlados entre os grupos, pode-se colocar em risco os resultados da intervenção ⁽¹³⁵⁾.

Então, como garantir que eles não interferirão nos resultados? Uma alternativa é selecionar grupos os mais semelhantes possíveis (pacientes sob condições semelhantes ou com equivalência de distribuição entre os grupos), realização da intervenção pelos mesmos profissionais, utilização das mesmas técnicas etc. Outra, é estratificar, pelo menos, os principais fatores intervenientes, antes da randomização. Tais situações serão consideradas nesta revisão sistemática ⁽¹³⁵⁾.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo pautado na busca de evidências por meio da revisão sistemática da literatura científica, de acordo com o preconizado pelo Centro *Cochrane* do Brasil*.

3.2 Questão norteadora

A questão elaborada foi: Há evidências de benefícios do uso terapêutico do ozônio em feridas?

3.3 Local do estudo

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

* Revisão Sistemática e Metanálise. Curso on-line. Centro Cochrane do Brasil/Laboratório de Ensino à distância do departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (www.epm.br/cursos/metanalise/index/htm).

3.4 Procedimentos para obtenção dos dados

Os dados correspondem aos estudos básicos realizados sobre os efeitos terapêuticos do uso do ozônio em feridas. Os procedimentos para a obtenção destes são listados nos itens a seguir:

3.4.1 Fontes de busca dos estudos

As fontes principais de busca constituíram as bases eletrônicas consideradas pelos centros internacionais de prática baseada em evidência:

- **CINAHAL** – *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*, consiste em uma base de dados voltada à enfermagem, fisioterapia, terapia ocupacional, emergência e tratamentos alternativos. A versão computadorizada desta base iniciou-se em 1982, e inclui referências bibliográficas de quase 250.000 artigos. Indexa 2.737 periódicos e é complementada pela base Pré-CINAHAL, que contém citações recentes em processamento. O acesso ao seus serviços é customizado.
- **COCHRANE LIBRARY** - consiste na primeira fonte de evidências de elevada qualidade na forma de revisões sistemáticas. Pertence à *Cochrane Collaboration*, uma rede internacional de comitês individuais que prepara, mantém e

dissemina, sistematicamente, revisões recentes dos efeitos das intervenções na área de saúde. A *Cochrane Collaboration* foi fundada em 1993, em Oxford (Inglaterra) por um grupo composto de quase 80 pessoas de diferentes países. Sua organização compreende 9 centros espalhados pelo mundo e o grupo de colaboradores responsáveis pelo desenvolvimento de revisões sistemáticas. Inclui revisões sistemáticas, registros de ensaios clínicos randomizados, resumos de revisões sobre efetividade, avaliação tecnológica em saúde e avaliação econômica da NHS. Acesso gratuito no Brasil e atualização trimestral. O Centro *Cochrane* brasileiro está sediado na cidade de São Paulo e é apoiado pelo Grupo Internacional de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal de São Paulo.

- **EMBASE** – é um serviço eletrônico da Elsevier, que oferece acesso a base de dados EMBASE e MEDLINE. É a versão eletrônica das 52 seções da Excerpta Médica. Contém mais de 15 milhões de registros bibliográficos com resumos da EMBASE desde 1974 e MEDLINE desde 1966 e *links* ao conteúdo de textos completos, caso a instituição tenha licença. O acesso aos seus serviços é customizado.
- **LILACS** – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. É uma base de dados cooperativa do sistema BIREME, Centro Especializado da Organização Pan-

Americana de Saúde (OPAS), estabelecido no Brasil desde 1967. Contém artigos de aproximadamente 670 revistas mais conceituadas na área da saúde, atingindo mais de 150 mil registros e outros documentos, tais como: teses, capítulos de teses, livros, capítulos de livros, anais de congressos ou conferências, relatórios técnico-científicos e publicações governamentais. Acesso gratuito aos resumos dos artigos.

- **MEDLINE** – é uma base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, ambas mantidas por órgãos dos Estados Unidos, com referências bibliográficas e resumos de mais de 4 mil títulos de revistas biomédicas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países, desde 1966 até a atualidade. Oferece quase 11 milhões de registros da literatura biomédica, distribuída em 3 seções: Index Medicus, Index Dental Literature e International Nursing Index, que cobre as áreas de medicina, biomedicina, enfermagem, odontologia, veterinária e ciências afins. Sua atualização é mensal e seu acesso é gratuito aos resumos dos artigos.
- **OVID** – é uma organização internacional especializada em informações de saúde. Possibilita acesso a diversos sistemas de banco de dados e várias revistas científicas, desde 1988. O acesso ao seus serviços é customizado.

- **PubMed** – é um serviço da *National Library of Medicine* (NLM) dos Estados Unidos. Inclui mais de 16 milhões de citações de artigos da MEDLINE e outros jornais de artigos biomédicos, desde 1950 até o momento. Acesso gratuito ao resumo dos artigos.

Além dessas bases, foram consideradas também:

- **USP/Sibi – DEDALUS** – é um banco de dados bibliográficos da Universidade de São Paulo (USP) desenvolvido pelo sistema integrado de bibliotecas da USP, que integra a rede de serviços do Sibi/USP, a SibiNet. A partir da base de registros bibliográficos, o DEDALUS, reúne de forma integrada serviços de biblioteca na forma de catálogo *on-line* para acesso público. Inclui o DEDALUS GLOBAL, o DEDALUS LOCAL e o USP/Sibi. Acesso gratuito nas bibliotecas da USP.

Outra fonte de busca foram as referências bibliográficas das publicações selecionadas nas bases eletrônicas, no sentido de identificar a presença de outros estudos não encontrados nas mesmas.

Considerando que o uso terapêutico de ozônio é antigo mas ainda não é largamente disseminado, e muitos resultados do seu uso, portanto, podem não constar nos principais periódicos indexados nas fontes eletrônicas citadas ou, então, serem anteriores aos períodos de indexação dos mesmos, uma outra fonte também foi utilizada na busca: livros específicos, que contivessem relatos ou descrição de pesquisas realizadas sobre ozonioterapia em feridas.

3.4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Buscando responder à questão da presente investigação foram considerados para a revisão sistemática somente estudos primários de intervenção, ou seja, estudos experimentais que investigaram o uso do ozônio em feridas, sob quaisquer métodos de aplicação e tipos de análise de resultados sobre sua evolução, realizados com seres humanos e animais (ratos e porcos-guênea).

Foram excluídos estudos primários laboratoriais, estudos secundários, publicações referentes a cartas ao leitor, duplicatas e réplicas, editais, comentários e opiniões.

Como o uso terapêutico do ozônio é amplamente discutido em países como Alemanha, Rússia, Itália, França, Cuba, entre outros, foram encontrados estudos em diversas línguas, como: alemão, polonês, russo, chinês, italiano, francês, inglês, espanhol e checo. Não foi encontrado estudo em português. Dessa forma, o idioma foi uma barreira extremamente importante para a busca e avaliação dos estudos.

Os estudos incluídos corresponderam àqueles escritos nos idiomas inglês, espanhol, italiano, francês e alemão, oriundos dos principais centros que pesquisam e utilizam a ozonioterapia há anos, e conseqüentemente, possuem a maior concentração de literatura a respeito.

Estudos em chinês, polonês, checo e russo foram excluídos por não serem facilmente encontrados na íntegra e, principalmente, pela barreira do idioma. Assim, não foi possível encontrá-los e/ou traduzi-los em tempo hábil.

No processo de busca dos estudos não houve delimitação de período de publicação, porém o intervalo de coleta dos dados foi definido entre Agosto de 2006 e Agosto de 2007, desde a busca até a obtenção dos artigos na íntegra.

Outra dificuldade encontrada, além do idioma, foi a obtenção da íntegra das publicações, seja pela impossibilidade de acesso aos periódicos, por serem oriundos de países periféricos à produção acadêmica dominante, seja pelo não retorno aos pedidos de importação dos mesmos. Tais estudos, portanto, não puderam ser avaliados, pois continham apenas o título ou o título e o resumo.

3.4.3 Estratégias de busca

A revisão sistemática da literatura científica está pautada na localização dos estudos mais relevantes que respondem à pergunta da pesquisa. A estratégia mais considerada é a sua busca em bases eletrônicas. Portanto, há necessidade de utilizar descritores, ou seja, vocábulos ou terminologias que indexam os artigos por assunto e que possibilitem encontrar as publicações.

Esta estratégia foi baseada na busca isolada, cruzada ou truncada de descritores e das palavras-chave utilizadas pelos autores nos títulos e resumos. De

acordo com as bases de dados consultadas foram empregadas palavras nos idiomas português e inglês. No cruzamento das palavras foram adotadas as expressões booleanas: “AND” (intersecção de duas ou mais palavras), “AND NOT” (exclusão de uma ou mais palavras), “OR” (localização individual de palavras e ou a soma de duas ou mais palavras).

Os descritores utilizados na busca foram selecionados no DECS – Descritores em Ciências da Saúde, vocabulário controlado trilingüe, baseado no MeSH – *Medical Subject Headings* da *U.S. National Library of Medicine*, usado para indexação (descrição do assunto) e recuperação dos registros ingressados também nas outras bases de dados.

Os descritores selecionados para encontrar estudos sobre ozonioterapia em feridas foram:

- *ozone* (ozônio)
- *ulcer* (úlceras)
- *varicose ulcer* (úlceras varicosas)
- *skin ulcer* (úlceras de pele)
- *leg ulcer* (úlceras de perna)
- *diabetic foot* (pé diabético)
- *pressure ulcer* (úlceras por pressão)
- *wounds* (feridas)
- *injuries* (ferimentos)
- *surgical wound infection* (infecção de ferida cirúrgica)
- *wound infection* (infecção de ferida)
- *wound healing* (cicatrização de ferida)

- *surgical wound* (ferida cirúrgica)
- *surgical wound dehiscence* (deiscência de ferida cirúrgica)
- *multiple trauma* (trauma múltiplo)
- *stab=penetrating* (perfurantes)
- *healing* (cicatrização)
- *nonpenetrating wounds* (feridas não-perfurantes)
- *penetrating wounds* (feridas perfurantes)
- *traumatology* (traumatologia)
- *lacerations* (lacerações)
- *therapeutic use* (uso terapêutico)
- *administration and dosage* (administração e dosagem)
- *toxicity* (toxicidade)
- *adverse effects* (efeitos adversos)
- *ozone therapy* (ozonioterapia)
- *wound closure* (fechamento da ferida)
- *wound care* (cuidado com a ferida)
- *therapy* (terapia)
- *humans* (humanos)

Os descritores utilizados para excluir estudos não relacionados ao uso do ozônio em feridas foram:

- *UVB/radiation* (UVB/radiação)
- *dentistry* (dentista)
- *air pollution* (poluição do ar)
- *air pollutants* (poluentes do ar)
- *asthma* (asma)

Uma condição básica para uma busca bem-sucedida é a utilização de “cruzamento” de palavras-chave, como a estratégia **PICO** (**P** = *population* = população, **I** = *intervention* = intervenção, **C** = *comparision* = comparação e **O** = *outcome* = desfecho), conforme recomenda-se no Centro *Cochrane* do Brasil.

Aplicando o PICO neste estudo temos:

- **P** = pacientes ou outros animais portadores de feridas de diversas causas e em diferentes localizações, ou ainda simulação das condições das feridas *in vitro*;
- **I** = uso do ozônio em feridas, através de qualquer tipo de aplicação deste gás;
- **C** = tratamento com ozônio *versus* outros tipos de tratamento *versus* diferentes métodos de aplicação do ozônio; estudos que comparassem ou não os diferentes métodos de aplicação do ozônio entre si ou mesmo o uso do ozônio com algum tratamento convencional para feridas;
- **O** = influência no processo de cicatrização da ferida, diminuição/controla da infecção e de seus sinais (aspecto visual), diminuição da dor e/ou sintomas apresentados, melhora do aspecto/quantidade de pus na ferida, diminuição do odor da ferida, diminuição da contaminação (mensurada através de cultura de secreção da ferida), melhora de exames laboratoriais.

Com o objetivo de garantir que todas as publicações relevantes seriam encontradas foram utilizadas combinações dos vários descritores selecionados através das expressões booleanas de acordo com os resultados parciais encontrados durante a busca em cada base de dados eletrônica. Em alguns casos foi necessário fazer várias combinações e cruzamentos, enquanto que em outros, com apenas alguns cruzamentos já era possível esgotar a busca, dependendo da base de dados e dos resultados que iam sendo encontrados. É possível buscar uma assunto utilizando apenas o prefixo da palavra seguida de um asterístico (*) ou do cifrão (\$). A seguir, será explicitado como os descritores foram cruzados para obtenção dos estudos de interesse, em cada base de dados selecionada:

- **CINAHAL:**

ozone AND ulcer; ozone AND healing; ozone AND ulcer; ozone AND therapeutic use; ozone AND toxicity; ozone AND toxicity AND dosage; ozone AND therapy AND wounds; ozone AND administration AND dosage; ozone AND administration AND dosage AND NOT asthma; ozone AND adverse effects; ozone AND adverse effects AND NOT air pollutants; ozone AND adverse effects AND NOT air pollu.*

- **COCHRANE:**

ozone AND therapy; ozone AND wounds.

- **EMBASE:**

ozone AND wounds; ozone AND wound care; ozone AND wound closure; ozone AND foot ulcer; ozone therapy AND wounds; ozone AND healing; ozone AND ulcer; ozone AND therapeutic use; ozone AND toxicity; ozone AND toxicity AND NOT air pollution; ozone AND toxicity AND dosage; ozone AND therapy AND wounds; ozone AND toxicity AND therapy; ozone AND administration AND dosage; ozone AND adverse effects; ozone AND adverse effects AND NOT air pollution.

- LILACS:

ozone AND wounds; ozone AND healing; ozone AND ulcer; ozone AND therapeutic use; ozone AND toxicity; ozone AND toxicity AND dosage; ozone AND therapy AND wounds; ozone AND therapy AND toxicity.

- MEDLINE:

ozone AND wounds; ozone AND healing; ozone AND ulcer; ozone AND therapeutic use; ozone AND toxicity; ozone AND toxicity AND dosage; ozone AND therapy AND wounds; ozone AND therapy AND toxicity.

- OVID:

ozone AND wounds; ozone AND healing; ozone AND ulcer; ozone AND therap\$; ozone AND toxicity; ozone AND toxicity AND dosage; ozone AND therapy AND wounds; ozone AND therapy AND toxicity; ozone AND adverse effects; ozone AND administration AND dosage; ozone AND wound care; ozonotherapy.

- PubMed:

ozone AND ulcer; ulcer OR varicose ulcer OR foot ulcer OR pressure ulcer OR skin ulcer OR leg ulcer OR diabetic foot OR wounds OR injuries OR surgical wounds OR surgical wound infection OR wound infection OR wound healing OR surgical wound dehiscence OR multiple trauma OR stab OR penetrating wounds OR non-penetrating wounds OR traumatology OR laceration AND ozone; ulcer OR varicose ulcer OR foot ulcer OR pressure ulcer OR skin ulcer OR leg ulcer OR diabetic foot OR wounds OR injuries OR surgical wounds OR surgical wound infection OR wound infection OR wound healing OR surgical wound dehiscence OR multiple trauma OR stab OR penetrating wounds OR non-penetrating wounds OR traumatology OR laceration AND ozone AND NOT dentistry; ulcer OR varicose ulcer OR foot ulcer OR pressure ulcer OR skin ulcer OR leg ulcer OR diabetic foot OR wounds OR injuries OR surgical wounds OR surgical wound infection OR wound infection OR wound healing OR surgical wound dehiscence OR multiple trauma OR stab OR penetrating wounds OR non-penetrating wounds OR traumatology OR laceration AND ozone AND NOT air pollution; ulcer OR varicose ulcer OR foot ulcer OR pressure ulcer OR skin ulcer OR leg ulcer OR diabetic foot OR wounds OR injuries OR surgical wounds OR surgical wound infection OR wound

infection OR wound healing OR surgical wound dehiscence OR multiple trauma OR stab OR penetrating wounds OR non-penetrating wounds OR traumatology OR laceration AND ozone AND NOT asthma; ulcer OR varicose ulcer OR foot ulcer OR pressure ulcer OR skin ulcer OR leg ulcer OR diabetic foot OR wounds OR injuries OR surgical wounds OR surgical wound infection OR wound infection OR wound healing OR surgical wound dehiscence OR multiple trauma OR stab OR penetrating wounds OR non-penetrating wounds OR traumatology OR laceration AND ozone AND NOT UVB/radiation; wounds OR injuries OR stab OR penetrating wounds OR non-penetrating wounds OR multiple trauma OR traumatology OR lacerations AND ozone; wounds OR injuries OR stab OR penetrating wounds OR non-penetrating wounds OR multiple trauma OR traumatology OR lacerations AND ozone AND NOT air pollution; wounds OR injuries OR stab OR penetrating wounds OR non-penetrating wounds OR multiple trauma OR traumatology OR lacerations AND ozone AND NOT radiation; wound healing AND ozone; ozone AND therapeutic use; ozone AND therapeutic use AND administration AND dosage; ozone AND therapeutic use AND administration AND dosage AND NOT air pollution; ozone AND therapeutic use AND administration AND dosage AND wounds OR injuries OR stab OR penetrating wounds OR non-penetrating wounds OR multiple trauma OR traumatology OR lacerations; ozone AND toxicity; ozone AND toxicity AND NOT air pollution; ozone AND toxicity AND humans; ozone AND toxicity AND NOT asthma; ozone AND toxicity AND administration and dosage.

-USP/Sibi – DEDALUS:

ozone AND wounds; ozone AND healing; ozone AND ulcer; ozone AND therapeutic use; ozone AND toxicity; ozone AND toxicity AND dosage; ozone AND therapy AND wounds; ozone AND therapy AND toxicity; ozônio; ozonioterapia; ozônio e feridas.

3.4.4 Seleção dos dados obtidos

Todos os estudos obtidos foram avaliados em uma primeira fase através dos títulos e resumos. Assim, foi possível verificar se eles eram relacionados ou não com a temática da presente investigação.

Após esta primeira fase de avaliação, procedeu-se uma segunda fase de análise mais aprofundada dos resumos dos estudos, de acordo com a questão norteadora e com os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Nesta segunda fase, foram excluídos aqueles em que era possível certificar que não respondiam à questão básica desta revisão.

Os estudos pré-selecionados receberam um código para facilitar sua identificação (E1, E2, E3, etc.).

Em uma terceira fase, ocorreu uma reunião de consenso, entre a autora e a orientadora, com o objetivo de decidir pela inclusão ou a exclusão dos estudos pré-selecionados. Tal procedimento visou controlar vieses ou erros, garantindo maior segurança na seleção. Para que os estudos pudessem ser considerados incluídos ou excluídos foi feita uma busca de todos os artigos na íntegra. Nesta fase, foram excluídos os artigos que estavam publicados nos idiomas russo, checo, polonês e chinês. Todos os estudos excluídos e seus respectivos motivos de exclusão são apresentados no Anexo 1.

3.4.5 Análise dos dados

Os estudos incluídos foram avaliados conforme instrumento previamente elaborado (Anexo 2) e analisados em Quadros e Tabelas, seguidos de descrições. As Tabelas foram apresentadas com números absolutos e percentuais.

Tal instrumento continha informações que pudessem ajudar na análise dos estudos e, assim, cada pesquisa incluída teve seus dados preenchidos neste. As informações a serem inseridas para cada estudo foram: número do estudo, título, autores, base de dados onde foi encontrado, periódico onde foi publicado, ano, país e idioma de publicação, escopo, tipo de estudo, casuística, população estudada, perdas de sujeitos, local onde foi desenvolvido, tipo de aplicação de ozônio, se foram utilizados outros produtos ou medicamentos junto com o ozônio, desfechos, controle de variáveis intrínsecas, controle de variáveis extrínsecas, resultados e conclusões dos autores e se houve conflito de interesses.

Os dados analisados são apresentados em três fases:

Fase 1: Caracterização do processo de seleção dos estudos, contendo:

- Total de estudos identificados na busca, de acordo com as bases de dados
- Identificação de estudos repetidos
- Exclusão de estudos
- Estudos incluídos para revisão sistemática.

Fase 2: Caracterização dos estudos incluídos, quanto a:

- Informações de publicação
- Tipos de aplicação de ozônio e ano de publicação
- Tipos de investigações
- Desfechos analisados
- Variáveis extrínsecas e intrínsecas controladas
- Estratificação de variáveis
- Relação amostra de população/controle de variáveis.

Fase 3: Avaliação de evidência e resultados dos estudos incluídos, contendo:

- Escala adaptada de Jadad
- Resultados dos estudos incluídos
- Síntese panorâmica do conteúdo e da análise dos estudos incluídos.

São necessários pelo menos dois ensaios clínicos randomizados metodologicamente semelhantes para compará-los e realizar metanálise.

A conclusão da presente investigação confirmando ou refutando a hipótese declarada dependeu da qualidade e semelhança metodológica dos estudos encontrados, de seus resultados e se foi possível demonstrar evidências por meio dos mesmos.

Outra forma de explicar as possíveis conclusões da revisão sistemática é apresentada a seguir. A presença de estudos primários nos resultados de revisão sistemática é o ponto de partida para elaborar as conclusões*.

Assim, se estes não existem a conclusão a que se chega é que não há pesquisas clínicas primárias sobre a pergunta inicialmente formulada. Por outro lado, se há estudos, é preciso determinar se eles são adequados ou inadequados para

* Revisão Sistemática e Metanálise. Curso on-line. Centro Cochrane do Brasil/Laboratório de Ensino à distância do departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (www.epm.br/cursos/metanalise/index/htm).

recomendar o uso ou não da intervenção. Isto é feito por meio da análise da qualidade dos estudos e do poder estatístico da metanálise.

Se os estudos são de boa qualidade e a metanálise possui poder estatístico (isto é, se há diferenças entre os grupos), a recomendação é pelo uso ou não daquela intervenção, de acordo com o grupo que se beneficiou.

Se as pesquisas primárias encontradas são inadequadas, a resultante da qualidade dos estudos e do poder estatístico da metanálise possibilita três diferentes combinações:

- a) qualidade ruim e poder estatístico bom: acontece quando a metanálise mostra que uma intervenção é superior a outra, apesar da diferença encontrada na qualidade dos estudos não possibilitar a confiança necessária para a aplicação clínica. Nestes casos, porém, a metanálise é importante para auxiliar no cálculo do tamanho da amostra dos próximos estudos que devem ser feitos para responder, de forma adequada, a pergunta inicial. Assim, é possível aprender como não cometer os mesmos erros dos estudos anteriores;
- b) qualidade boa e poder estatístico ruim: ocorre quando, embora os estudos sejam de boa qualidade, a metanálise não demonstra superioridade de uma intervenção em relação à outra. Como no caso anterior, a aplicação clínica não é possível. Contudo, por serem estudos de boa qualidade, é possível utilizar o mesmo método para planejar novos estudos, nos quais o tamanho da

amostra seja suficiente, apenas, para complementar a metanálise;

- c) qualidade ruim e poder estatístico ruim: acontece quando, além da metanálise não mostrar diferenças entre as intervenções, a qualidade dos estudos não é boa. Mais uma vez, estes resultados são importantes para o planejamento de novos estudos, a fim de concluir se uma intervenção é ou não superior à outra.

Em síntese, as conclusões de uma revisão sistemática têm dois tipos de implicações:

- a) implicação para a prática clínica: permite fazer recomendações sobre o uso ou não de uma determinada intervenção;
- b) implicação para a pesquisa: permite fazer recomendações sobre o planejamento de futuras pesquisas orientadas à mesma pergunta clínica.

4 RESULTADOS

4.1 *Caracterização do processo de seleção dos estudos encontrados na busca*

Todas as publicações identificadas foram obtidas a partir das bases eletrônicas, com exceção de um estudo que foi obtido de um livro alemão que trata especificamente do uso terapêutico do ozônio para diferentes finalidades (*Ozon-Handbuch. Grundlagen, Pravention, Therapy*).

A busca das referências bibliográficas das publicações selecionadas não foi necessária, pois as referências de interesse já haviam sido identificadas pelas bases eletrônicas. No quadro abaixo, verifica-se o número total de estudos encontrados, pré-selecionados, incluídos e excluídos, conforme as bases de dados.

Quadro 2 - Estudos encontrados, pré-selecionados, incluídos e excluídos, segundo as bases de busca. São Paulo, 2007.

		Estudos			
		Encontrados	Pré-selecionados	Incluídos	Excluídos
Bases de Dados	CINAHAL	6	3	1	2
	COCHRANE	70	2	1	1
	EMBASE	143	35	15	20
	LILACS	9	3	0	3
	MEDLINE	100	10	3	7
	OVID	528	18	11	7
	PubMed	823	14	8	6
	USP/Sibi/DEDALUS	0	0	0	0
Livro	1	1	1	0	

A partir dos descritores pré-selecionados foram encontrados 1644 estudos, distribuídos nas bases de dados selecionadas para a busca. A base de dados que apresentou o maior número de estudos foi a PubMed (823), seguindo-se OVID (528), EMBASE (143), MEDLINE (100), COCHRANE (70), LILACS (9), CINAHAL (6) e livro específico sobre ozonioterapia (1). Vale ressaltar que não foi encontrado estudo na base USP/Sibi/DEDALUS.

Do total de estudos encontrados, após avaliação dos seus títulos e resumos, 79 inicialmente pareciam ser estudos básicos e relacionarem-se com a questão específica da investigação e foram, portanto, pré-selecionados. Porém, deste total, 24 eram repetidos entre as bases de dados, portanto foram pré-selecionados 55 estudos.

A base de dados que apresentou o maior número de estudos pré-selecionados foi a EMBASE (35), seguida da OVID (18), da PubMed (14), da MEDLINE (10), da LILACS e da CINAHAL (3 cada), da COCHRANE (2) e por fim do livro citado acima(1).

Não foi encontrada revisão sistemática sobre o tema da presente investigação dentre as 7 revisões sistemáticas encontradas com o uso dos descritores selecionados. Os dois únicos estudos pré-selecionados na base COCHRANE foram encontrados nas seguintes classificações: Bases de Dados sobre Avaliação de Tecnologias em Saúde (Resumos do INAHTA e de outras Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde) (1) e Bases de Dados de Ensaios Clínicos (1).

A base de dados na qual foi encontrado o maior número de estudos incluídos foi a EMBASE (15), seguida da OVID (11), da PubMed (8), da MEDLINE

(3), da CINAHAL, da COCHRANE e do livro (1). Não foi incluído estudo da base LILACS.

As estratégias de busca utilizadas, combinando os descritores indexados, sem restrição inicial do tipo de delineamento da investigação, da data da publicação, do idioma e outras características que poderiam limitar a localização nas fontes de busca, ofereceram enorme garantia de que praticamente todos os estudos relevantes foram obtidos nas bases de dados selecionadas para a realização das análises.

Dos 55 estudos pré-selecionados, 9 estavam publicados nos idiomas polonês, checo, russo e chinês, o que fez com que fossem excluídos. Os 9 estudos excluídos devido ao idioma da publicação estão listados no Anexo 3.

Dentre os 46 artigos restantes, não foi possível obter na íntegra 7 deles, sendo 5 por recusa aos pedidos de importação (Anexo 4) e 2 por não obtenção de retorno em período hábil à concretização desta revisão (Anexo 5).

Dessa forma, foram obtidos 39 estudos na íntegra, sendo que após a sua leitura e análise, foi definida a exclusão de 16 deles, pelos seguintes motivos: não relação com a temática de feridas; carta publicada ao leitor; não respondia à questão da presente revisão; comentários publicados sobre outro estudo; não era estudo básico; mesmos estudos, porém publicados em diferentes periódicos e com outros títulos. Tais estudos e os motivos de exclusão estão listados no Anexo 1.

A amostra definitiva de artigos incluídos para revisão sistemática, portanto, constituiu-se de 23 artigos, 1 encontrado em um livro e o restante nas bases de dados, os quais estão relacionados no quadro a seguir.

4.2 Caracterização dos estudos incluídos para revisão sistemática

Quadro 3 - Estudos incluídos para revisão sistemática, segundo dados de publicação. São Paulo, 2007.

Estudo	Base de Dados onde foi encontrado	Onde foi publicado	Título	Autores	País de publicação	Ano de publicação	Idioma da publicação
E2	PubMed / CINAHAL / EMBASE / OVID	Journal of Alternative Complementary Medicine, Apr: 11 (2): 363-367 (21 ref)	Major ozonated autohemotherapy in chronic limb ischemia with ulcerations	de Monte A, Van der Zee H, Bocci V.	Holanda	2005	Inglês
E9	PubMed / EMBASE	European Journal of Pharmacology; 523 (1-3): 151-161, Oct.	Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot	Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, Alvarez H, Fernández-Montequín JI, León OS.	Holanda	2005	Inglês
E10	MEDLINE / PubMed / EMBASE	Toxicology Letters; 160(2): 127-134, Jan 5.	Modulation of cutaneous wound healing by ozone: differences between young and aged mice	Lim Y, Phung AD, Corbacho AM, Aung HH, Maioli E, Reznick AZ, Cross CE, Davis PA, Valacchi G.	Irlanda	2006	Inglês
E12	MEDLINE / EMBASE / OVID	Angiologia; 43(2):47-50, Mar-Apr.	Ozone therapy in the treatment of chronic ulcers of the lower extremities	Rovira Dupláu G, Galindo Planas N.	Espanha	1991	Espanhol
E13	MEDLINE / EMBASE / OVID	Physiotherapy; 66 (2): 50-51, Feb.	Ionozone therapy for skin lesions in elderly patients	Church L.	Reino Unido	1980	Inglês
E18	COCHRANE / OVID	13th Conference of the European Wound Management Association / European Journal of Clinical Investigation, Supplement. 33 (Supplement 1):45, April	Advanced dressings and oxygen-ozone therapy to treat ulcers in chronic obliterant peripheral arthropaties (AOCP)	Luongo C, Sammartino A, Mascolo L, Campitiello F, Golino M, Luongo M.	Itália	2003	Inglês
E22	PubMed	Presse Med. Nov 27; 73(51):2945-7	"Closed vessel" oxygen therapy in the treatment of burns	Luccioni F, Mosinger M, Aboucaya L.	França	1965	Francês
E23	PubMed / OVID	Arch Belg Dermatol Syphiligr Sep; 14(3):317-22	Ionozone therapy: early clinical results in therapy of wounds	Hutsebaut A.	França	1958	Francês

E25	PubMed / EMBASE / OVID	Aust Fam Physician Apr; 14(4): 292,294,296-298	Chronic leg ulcers. Ozone and other factors affecting healing	Thwaites M, Dean S.	Austrália	1985	Inglês
E26	PubMed / EMBASE	Physiotherapy, Mar 65(3): 81-82	Healing accelerated by ionozone therapy	Dolphin S, Walker M.	Reino Unido	1979	Inglês
E27	PubMed / EMBASE / OVID	Langenbeck's Arch Chir 380(3):144-148	Effects of ozone on how well split- thickness skin grafts to Thiersch take in war wounds. Results of prospective study	Turcic J, Hancevic J, Antoljak T, Zic R, Alfirevic I.	Alemanha	1995	Inglês
E31	EMBASE	Israel Medical Association Journal 3:9 (706-709)	First National workshop on treatment modalities for healing chronic wounds	Har-Shai Y.	Israel	2001	Inglês
E32	EMBASE	Cirurgia Plastica Ibero- Latinoamericana, 20:1 (53-57)	Topical ozonotherapy as an alternative to skin grafting in postcirurgical slow- healing wounds	De Benito FJ, Rovira Dupláu G.	Espanha	1994	Espanhol
E35	EMBASE	Annales Medicales de Nancy et de l'Est, 24:oct (329-334)	Comparative study to determine the relative efficiency of two types of treatment of decubitus ulcer of sacro and ischeal tuberosities: topical ozone treatment versus the traditional methods	Quelard B, Cordier ME, Regent MC, Tenette M.	França	1985	Francês
E37	EMBASE	International Journal of Artificial Organs, 25(12): 1194-1198	Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonization (EBOO)	Di Paolo N, Bocci V, Cappelletti F, Petrini G, Gaggiotti E.	Itália	2002	Inglês
E38	EMBASE	Phlebologie, 21(1): 24-26	Antimicrobial effects of potassium permanganic alone and in combination with ozone treatment	Gehring W, Glutsch J, Schonian U, Gehse M, Gloor M.	Alemanha	1992	Alemão
E40	EMBASE	Minerva Cardioangiologica, 25(9): 745-748	Notes on the efficacy of an ozonized balneotherapeutic treatment in patients with peripheral vasculopathy	Tattoni G, Franchina A.	Itália	1977	Italiano
E48	EMBASE	CENIC Ciencias Biológicas, vol.29, n.3, 181-184.	Acción del aceite ozonizado sobre la cicatrización de heridas de piel en animales de experimentación	Anta AS, Rojas PD, González GR, Sánchez EL, Santos ED, Pino LB.	Cuba	1998	Espanhol
E49	OVID	Journal of Investigative Dermatology, 126 (Supplement S3) s112, August	Therapeutic Effects of Cutaneous Wound Healing by Ozonated Olive Oil	Kwon HJ, Kim HS; Noh SU; Lee YJ; Kang YS; Kim MY; Kim HO; Park YM	Coréia	2006	Inglês
E50	OVID	Inflammopharmacology. 12(3):261-270	Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds	Rodrigues KL, Cardoso CC, Caputo LR, Carvalho JCT, Fiorini JE, Schneedorf JM.	Itália	2004	Inglês
E51	OVID	European Journal of Clinical Investigation, Supplement. 33 (Supplement 1):46-47, April	Ozone-therapy in treatment of diabetic foot ulcers: a suggestive approach in wound bed preparation.	Anichini R, Bellis A De, Butelli L, Gioffredi M, Gori R, Picciafuochi R, Nannelli S, Rossetti R, Alviggi L.	Itália	2003	Inglês

E52	OID	European Journal of Clinical Investigation, Supplement. 33 (Supplement 1):44, April / 37th Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation - Italy 2-5 April 2003: Workshops: Workshop 9: Oxygen-ozone therapy: clinical and experimental studies SIOOT (Italian Society for the Oxygen-Ozone Therapy) - ESCI Workshop.	O2-O3-therapy of nonhealing foot and leg ulcers in diabetic patients	Bearzatto A, Vaiano F, Franzini M.	Itália	2003	Inglês
E55	Livro	Ozone-Handbuch Grundlagen – Prävention – Therapie Viebahn – Hänsler – Knoch, ecomed, v-7.2.3	Aplicação de ozônio a baixa pressão em úlceras crônicas Primeiros resultados de um estudo clínico (Ozon-Unterdruckbegasung bei chronischen Ulzerationen – Erste Ergebnisse einer klinischen Studie)	Calderon N, Kaufmann T.	Alemanha	2001	Alemão

É possível verificar pelo Quadro acima que a maioria dos estudos incluídos foi publicada em Inglês (14), seguidos de Francês (3), Espanhol (3), Alemão (2) e Italiano (1).

Com relação ao país de publicação, os estudos incluídos são oriundos de: Itália (6), França (3), Alemanha (3), Espanha (2), Reino Unido (2), Holanda (2), Irlanda (1), Austrália (1), Israel (1), Cuba (1) e Coréia (1). Um único estudo, publicado na Itália, teve participação de autores brasileiros (E50).

Quanto ao ano de publicação dos estudos incluídos, o mais antigo foi publicado em 1958 e o mais recente em 2006. O ano em que houve o maior número de estudos incluídos publicados foi em 2003 (3), seguidos de 2001 (2), 2005 (2) e 2006 (2). Os outros estudos foram publicados, cada um em um ano diferente, no intervalo de 1958 a 2006.

Ressalta-se que 5 estudos foram obtidos de resumos apresentados em Congressos e publicados em periódicos. Dessa forma, estes foram analisados apenas pelos resumos, e não na íntegra (E18, E31, E49, E51, E52).

Quadro 4 - Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática conforme os tipos de aplicação do ozônio em feridas. São Paulo, 2007.

Tipo de aplicação de ozônio	Estudos
Insuflação retal	E9
Auto-hemoterapia maior	E2, E18
Auto-hemoterapia menor	0
Oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea	E37
Tópica	E9, E10, E12, E13, E22, E23, E25, E26, E27, E31, E32, E35, E37, E38, E40, E48, E49, E50, E51, E52, E55
Mista	E9, E37

É possível constatar que o tipo de aplicação mais utilizado foi o tópico, porém dentro deste encontram-se descritos diversos modos de utilizar o gás topicamente. Além disso, vale ressaltar que dois estudos utilizaram mais de um tipo de aplicação de ozônio durante o tratamento. Nenhum estudo utilizou a auto-hemoterapia menor no tratamento de feridas.

Quadro 5 - Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática conforme os tipos de aplicação tópica do ozônio e ano de publicação. São Paulo, 2007.

Tipo de aplicação tópica de ozônio	Estudos	Ano de publicação (respectivamente)
<i>Bags</i>	E9, E22, E27, E38	2005, 1965, 1995, 1992
Óleo ozonizado	E9, E37, E48, E49, E50	2005, 2002, 1998, 2006, 2004
Gás liberado próximo à ferida	E10, E13, E25, E26	2006, 1980, 1985, 1979
Bolsa de teflon, cilindro/campânula de vácuo	E12, E32	1991, 1994
Caixa tipo pulmão de aço	E22	1965
Jato de vapor d'água com ozônio	E23	1958
Câmara microclimática	E31	2001
Não cita detalhes do tipo de aplicação tópica utilizado	E35, E51, E52	1985, 2003, 2003
Água ozonizada	E37	2002
Balneoterapia	E40	1977
"Botas de baixa pressão e botas de tratamento rígidas"	E55	2001
Mais de um tipo de aplicação tópica	E9, E22, E37	2005, 1965, 2002

Dentre os estudos que realizaram aplicação tópica, a forma mais utilizada foi o óleo ozonizado (E9, E37, E48, E49, E50), seguido dos *bags* (E9, E22, E27, E38) e somente com o gerador próximo à ferida (E10, E13, E25, E26). Este último é encontrado em estudos mais antigos, com exceção de uma pesquisa mais atual que também utilizou este método, porém foi em um experimento com ratos, no qual o gás era liberado dentro da gaiola dos animais. Observa-se que, três estudos utilizaram mais de um tipo de aplicação tópica durante o tratamento (E9, E22, E37). Em 3 estudos incluídos, não há detalhamento do tipo de aplicação tópica utilizado (E35, E51, E52).

Alguns estudos estão relacionados ao desenvolvimento de algum tipo de método tópico, como é o caso do E31, que criou uma câmara microclimática para aplicação do ozônio, e do E55, que criou “botas” para tal finalidade. Assim, é possível encontrar pesquisas que utilizaram algum método já conhecido e outras que tentaram desenvolver um novo tipo de aplicação tópica.

Os estudos incluídos mais antigos utilizavam métodos disponíveis para a época, como é o caso do E23, que aplicou um jato de vapor d’água com o gás e do E22, que utilizou uma caixa tipo pulmão de aço, na qual o paciente ficava totalmente recoberto pelo equipamento e o gás era liberado dentro deste. Foi encontrado apenas um estudo sobre balneoterapia, publicado em 1977, e 2 que utilizaram bolsas de teflon e cilindros ou campânulas de vácuo publicados na década de 1990. Já, os mais recentes, pesquisaram o óleo e a água ozonizados e os *bags*.

Tabela 1 - Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme o tipo de investigação. São Paulo, 2007.

Tipo de investigação	Código dos Estudos	Total (N=23)	
		Nº	%
Ensaio clínico randomizado controlado aberto	E9, E10, E35, E48, E50	5	21,7
Ensaio clínico não randomizado controlado	E18, E27, E38, E49	4	17,4
Ensaio clínico não controlado	E12, E13, E22, E23, E25, E26, E31, E32, E40, E51, E52, E55	12	52,2
Relato de caso	E2, E37	2	8,7
Total		23	100

Dos 23 estudos incluídos, somente 5 deles (21,7%) utilizaram o método considerado de melhor qualidade em estudos de revisão sistemática, que é o ensaio clínico randomizado controlado (E9, E10, E35, E48, E50). Mais da metade (52,2%) não utilizou grupo controle. Os estudos controlados que não citaram randomização foram considerados como não randomizados (E18, E27, E38, E49).

Tabela 2 - Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme os desfechos. São Paulo, 2007.

Código dos Estudos (N=23)	Desfechos					
	Cicatrização total da ferida	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização	Diminuição da dor/sintomas apresentados	Melhora do aspecto	Diminuição de odor	Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma)
E2	X					
E9	X	X				X
E10	X					
E12	X					
E13		X	X	X		
E18		X				
E22		X	X	X		
E23	X	X		X		
E25	X					
E26	X	X	X	X		
E27		X		X		
E31		X		X		
E32	X					
E35	X	X				
E37	X					X
E38				X		
E40	X	X	X			
E48		X				
E49		X				
E50	X			X		
E51	X	X		X		
E52	X	X				
E55	X	X		X	X	
Total						
Nº	15	15	4	10	1	2
%	65,2%	62,2%	17,4%	43,5%	4,3%	8,7%

A maioria dos estudos considerou como desfecho a cicatrização total da ferida e a estimulação do processo de cicatrização (62,2% cada), seguidos da melhora do aspecto da ferida (43,5%), diminuição da dor/sintomas (17,4%), melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma – 8,7%) e, por fim, apenas um estudo relatou que houve diminuição de odor da ferida (4,3%).

Quando os desfechos consideraram a estimulação do processo de cicatrização, os estudos a avaliaram sob diferentes aspectos, como aumento do tecido de granulação, aumento da epitelização, diminuição do tamanho da ferida, entre

outros. Nos desfechos que consideraram a melhora do aspecto, os recursos de análise se referiram à cultura de secreção ou redução/controle da infecção, verificada visualmente pela diminuição de pus ou de tecido necrótico, por exemplo.

Em geral, as pesquisas consideraram vários desfechos ao mesmo tempo, como melhora do processo de cicatrização, diminuição da dor e melhora do aspecto da ferida.

Tabela 3 - Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme as variáveis intrínsecas e extrínsecas controladas. São Paulo, 2007.

Estudos	Variáveis Intrínsecas*								Variáveis Extrínsecas*							Total (N=14) Nº	Total %
	Presença de doenças de base	Tabagismo	Etilismo	Estado Nutricional	Idade	Sexo	Etnia/raça	Características da ferida (crônica, aguda, contaminada...)	Tipo de aplicação do ozônio	Uso de antibióticos	Número de sessões	Dose utilizada	Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos	Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização			
E2	X	X	X	X	X			X	X	X	X	X		X	11	78,6	
E9	X				X	X	X	X	X		X	X			8	57,1	
E10				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	11	78,6	
E12	X				X	X		X	X		X	X			7	50,0	
E13					X				X		X				3	21,4	
E18	X							X	X						3	21,4	
E22					X			X	X						3	21,4	
E23					X				X						2	14,2	
E25	X				X			X	X		X				5	35,7	
E26					X				X		X				3	21,4	
E27	X				X	X		X	X		X	X		X	8	57,1	
E31	X				X			X	X		X				5	35,7	
E32	X	X			X	X		X	X	X	X	X			9	64,3	
E35				X	X	X		X	X					X	6	42,9	
E37	X				X	X		X	X		X	X			7	50,0	
E38	X				X	X		X	X	X	X	X			8	57,1	
E40	X							X	X						3	21,4	
E48	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	12	85,7	
E49	X						X	X	X	X			X	X	7	50,0	
E50	X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	10	71,4	
E51	X				X	X		X	X						5	35,7	
E52	X				X	X		X	X						5	35,7	
E55	X							X	X		X	X			5	35,7	

*O total de variáveis corresponde à somatória das encontradas em todos os estudos incluídos.

O estudo que controlou o maior número de variáveis foi o E48 (85,7%). Levando em conta que este estudo foi feito com animais, pode-se considerar que ele controlou todas as variáveis necessárias, já que as únicas não controladas foram tabagismo e etilismo, não aplicáveis no caso. Em seguida, o E2 e o E10 (78,6% cada), sendo que o E10 também foi desenvolvido com animais e as variáveis não controladas foram tabagismo e etilismo, não aplicáveis neste caso, e presença de doenças de base. Provavelmente os ratos eram saudáveis pela descrição da pesquisa, porém não houve claramente esta definição.

A investigação que menos controlou as variáveis foi a E23 (14,2%), seguida da E13, E18, E22, E26 e E40 (21,4% cada). O único estudo que controlou a etnia/raça, e não foi desenvolvido com animais, mas sim com seres humanos, foi o E9.

Tabela 4 - Distribuição da frequência de variáveis intrínsecas controladas pelos estudos incluídos para a revisão sistemática. São Paulo, 2007.

Código dos Estudos	Variáveis Intrínsecas							Características da ferida (crônica, aguda, contaminada...)
	Presença de doenças de base	Tabagismo	Etilismo	Estado Nutricional	Idade	Sexo	Etnia/raça	
E2	X	X	X	X	X			X
E9	X				X	X	X	X
E10				X	X	X	X	X
E12	X				X	X		X
E13					X			
E18	X							X
E22					X			X
E23					X			
E25	X				X			X
E26					X			
E27	X				X	X		X
E31	X				X			X
E32	X	X			X	X		X
E35				X	X	X		X
E37	X				X	X		X
E38	X				X	X		X
E40	X							X
E48	X			X	X	X	X	X
E49	X						X	X
E50	X					X	X	X
E51	X				X	X		X
E52	X				X	X		X
E55	X							X
Total (N=23)								
Nº	17	2	1	4	18	12	5	20
%	73,9%	8,7%	4,3%	17,4%	78,3%	52,2%	21,7%	87,0%

A variável intrínseca mais controlada pelos estudos foi características da ferida (87,0%), seguida da idade (78,3%), presença de doenças de base (73,9%), sexo (52,2%), etnia/raça (21,7%), estado nutricional (17,4%), tabagismo (8,7%). A menos controlada foi o etilismo (4,3%).

Tabela 5 - Distribuição da frequência de variáveis extrínsecas controladas pelos estudos incluídos para a revisão sistemática. São Paulo, 2007.

Código dos Estudos	Variáveis Extrínsecas					
	Tipo de aplicação do ozônio	Uso de antibióticos	Número de sessões	Dose utilizada	Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos	Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização
E2	X	X	X	X		X
E9	X		X	X		
E10	X	X	X	X	X	X
E12	X		X	X		
E13	X		X			
E18	X					
E22	X					
E23	X					
E25	X		X			
E26	X		X			
E27	X		X	X		X
E31	X		X			
E32	X	X	X	X		
E35	X					X
E37	X		X	X		
E38	X	X	X	X		
E40	X					
E48	X	X	X	X	X	X
E49	X	X			X	X
E50	X	X	X	X	X	X
E51	X					
E52	X					
E55	X		X	X		
Total (N=23)						
Nº	23	7	15	11	4	7
%	100%	30,4%	65,2%	47,8%	17,4%	30,4%

A variável extrínseca controlada em todos os estudos foi o tipo de aplicação do ozônio (100%), enquanto que a menos controlada foi o uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos (17,4% - como drogas para hipertensão, diabetes, etc.). Caso o estudo não tenha citado se foram utilizados outros medicamentos, foi considerado que esta variável não foi controlada. O número de sessões foi controlado em 65,2% dos estudos, seguido da dose utilizada (47,8%), e

do uso de antibióticos e de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização (30,4% em ambos).

Quadro 6 - Distribuição dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme o tipo de investigação, o número de variáveis controladas e a população. São Paulo, 2007.

Tipo de Investigação	Código dos Estudos	Variáveis controladas	População: (Quantidade) tipo
Ensaio clínico randomizado controlado aberto	E9	8	(2) humanos
	E10	11	(100) animais
	E35	6	(6) humanos
	E48	12	(34) animais
	E50	10	(42) animais
Ensaio clínico não randomizado controlado	E18	3	(50) humanos
	E49	7	(168) animais
	E27	8	(39) humanos
	E38	8	(73) humanos
Ensaio clínico não controlado	E12	7	(200) humanos
	E13	3	(35) humanos
	E22	3	(103) humanos
	E23	2	(11) humanos
	E25	5	(54) humanos
	E26	3	(1) humanos
	E31	5	(34) humanos
	E32	9	(30) humanos
	E40	3	(60) humanos
	E51	5	(não cita) humanos
	E52	5	(15) humanos
E55	5	(34) humanos	
Relato de caso	E2	11	(60) humanos
	E37	7	(121) humanos

Verifica-se que o estudo que mais controlou variáveis (12) foi o E48, um ensaio clínico randomizado controlado aberto, realizado com animais, seguido de outro do mesmo tipo (E10) e de um relato de caso (E2), ambos com 11 variáveis controladas. De uma forma geral, os ensaios clínicos randomizados controlados foram os que controlaram maior quantidade de variáveis (E10, E48,

E50), seguidos pelos ensaios clínicos não randomizados controlados (E49, E27, E38).

Já, o estudo que controlou o menor número de variáveis foi um ensaio clínico não controlado (E23).

A maioria dos estudos incluídos foi realizada com seres humanos (19), seguidos com animais (4 - ratos ou porcos guínea).

Os ensaios que controlaram o maior número de variáveis são ensaios clínicos randomizados controlados abertos e realizados com animais (E48, E10, E50).

É possível verificar que o número de sujeitos incluídos nos estudos variou bastante, de 200 a 1 paciente, e os que controlaram maior número de variáveis não apresentaram, necessariamente, maiores populações.

Quadro 7 - Distribuição dos estudos controlados incluídos para revisão sistemática, conforme realização de estratificação de variáveis extrínsecas e intrínsecas entre os grupos controle e experimental. São Paulo, 2007.

Código do Estudo	Realização de estratificação de variáveis entre os grupos
E9	Sim
E10	Sim
E18	Sim
E27	Sim
E35	Sim
E38	Sim
E48	Sim
E49	Não cita
E50	Sim

De acordo com o Quadro acima, é possível verificar que dos 9 estudos que utilizaram grupo controle, todos realizaram estratificação de variáveis, com exceção de um deles, onde isso não é citado (E49). Porém, é importante ressaltar que, no geral, estes citaram as variáveis que foram consideradas, mas não apresentaram análises estatísticas de equivalência entre os grupos controle e experimental.

4.2 Avaliação da evidência e resultados dos estudos incluídos para revisão sistemática

Optou-se para este processo a utilização da Escala de Jadad, explicitada no capítulo 2, item, 2.3.2, a qual incorpora a forma de randomização, o cegamento e exclusões ou abandonos de sujeitos. Conforme já descrito anteriormente, a evidência dos estudos normalmente é definida pelo tipo de investigação, sendo os ensaios clínicos randomizados controlados considerados os de melhor nível. Optou-se, no entanto, por avançar essa análise de evidência com análise de validade interna. Um aspecto considera o controle de variáveis, já apresentado anteriormente. O outro, considera o processo de randomização, aplicado apenas aos estudos randomizados.

Quadro 8 - Qualidade de estudos randomizados incluídos para revisão sistemática conforme Escala adaptada de Jadad. São Paulo, 2007.

Estudo	Randomização	Cegamento	Exclusão/abandono	Pontuação total
E9	1	0	0	1
E10	1	0	1	2
E35	2	0	1	3
E48	1	0	1	2
E50	1	0	1	2

O estudo recebe 1 ponto para cada uma das condições (acima) atendidas e 0 para as não atendidas. O estudo recebe mais 1 ponto adicional se: o método para gerar a seqüência de randomização foi descrito e apropriado (tabela de sorteio de números, geração informatizada etc.) e/ou se na condição de cegamento o método duplo-cego foi descrito e foi apropriado (grupo controle idêntico, controle ativo, simulado); o estudo perde 1 ponto se: na condição de randomização, o método para gerar a seqüência de randomização foi descrito e foi inapropriado e/ou na condição de cegamento, o estudo foi descrito como duplo-cego, mas o método de cegamento foi inapropriado. Perdas e exclusões: participantes que foram incluídos no estudo, mas não completaram o período de observação ou não foram incluídos na análise precisam estar descritos. O número e as razões para as perdas ou exclusões em cada grupo precisam ser informados. Se não houve perdas, isto também deve ser informado no artigo. Se não houve informação de perdas, este item não deve ser pontuado.

Verifica-se que apenas 4 estudos citam a randomização, sem explicitar o método utilizado para a aleatorização. Apenas 1 deles cita que foi através de sorteio (E35). Nesta investigação não foi possível aplicar essa escala com precisão, especificamente considerando o critério de cegamento, pois um estudo é duplo-cego quando tanto o responsável pelo cuidado quanto o sujeito de pesquisa não podem identificar a intervenção, o que não ocorreu nos estudos incluídos, já que todos são abertos. Somente um ensaio não cita se houve perdas de sujeitos.

Analisando a qualidade dos ensaios através desta escala conclui-se que, apesar dos estudos serem randomizados, todos podem ser considerados de qualidade pobre, já que eles precisam obter mais de 4 pontos para terem alta qualidade de validade interna.

O E35, que obteve maior pontuação (3), não foi, contudo, o que controlou maior quantidade de variáveis (apenas 6). Já os estudos E48 e E10, que obtiveram menos pontuação (2) foram os que controlaram maior quantidade de variáveis (12 e 11, respectivamente).

Quadro 9 - Estudos incluídos para a revisão sistemática, segundo desfecho, tipo de aplicação de ozônio e resultados. São Paulo, 2007.

Estudo	Desfecho (s)	Tipo de aplicação de ozônio	Benefícios do ozônio
E2	Cicatrização total da ferida	Auto-hemoterapia maior	Sim
E9	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora dos exames laboratoriais	Insuflação retal, tópica	Sim
E10	Cicatrização total da ferida	Tópica	Sim
E12	Cicatrização total da ferida	Tópica	Sim
E13	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização, diminuição da dor/sintomas apresentados, melhora do aspecto	Tópica	Sim
E18	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização	Auto-hemoterapia maior	Sim
E22	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização, diminuição da dor/sintomas apresentados, melhora do aspecto	Tópica	Sim
E23	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto	Tópica	Sim
E25	Cicatrização total da ferida	Tópica	Sim
E26	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, diminuição da dor/sintomas apresentados, melhora do aspecto	Tópica	Sim
E27	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto	Tópica	Sim
E31	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto	Tópica	Sim
E32	Cicatrização total da ferida	Tópica	Sim
E35	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização	Tópica	Sim
E37	Cicatrização total da ferida, melhora dos exames laboratoriais	Tópica, oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea	Sim
E38	Melhora do aspecto	Tópica	Sim
E40	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, diminuição da dor/sintomas apresentados, melhora do aspecto	Tópica	Sim

E48	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização	Tópica	Sim
E49	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização	Tópica	Sim
E50	Cicatrização total da ferida, melhora do aspecto	Tópica	Sim
E51	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto	Tópica	Sim
E52	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização	Tópica	Sim
E55	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto, diminuição de odor	Tópica	Sim

Neste Quadro é possível verificar que todos os estudos incluídos relatam benefícios do uso do ozônio no tratamento de feridas. Os desfechos foram também similares em todos os estudos, sempre relatando algum tipo de efeito benéfico independente do tipo de aplicação utilizada. O único estudo que, apesar de descrever benefícios no uso do ozônio, ressalta também que o tratamento com o gás parece ser mais ou menos equivalente ao tratamento convencional para feridas utilizado no estudo (limpeza com soluções, bandagens, etc.) é o E35. Porém, ao mesmo tempo os próprios autores deste estudo revelam que a amostragem foi pequena e que assim não foi possível chegar a conclusões mais gerais.

O Quadro 10, a seguir, apresenta uma síntese panorâmica de todos os estudos incluídos e analisados, contendo seus escopos, tipos de investigação e desfechos obtidos.

Quadro 10 - Síntese panorâmica dos estudos incluídos para revisão sistemática, conforme escopo, tipo de investigação e desfechos. São Paulo, 2007.

Estudo	Escopo	Tipo de Investigação	Desfechos
E2	Mostrar a eficácia, os efeitos colaterais e os custos da auto-hemoterapia com ozônio	Relato de caso	Cicatrização total da ferida
E9	Avaliar a efetividade do ozônio no tratamento de pacientes com Diabetes tipo 2, portadores de complicações de pé diabético e seus efeitos no estresse oxidativo, na hiperglicemia e em alguns marcadores de dano endotelial e comparar o ozônio com a antibioticoterapia	Ensaio clínico randomizado controlado aberto	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora dos exames laboratoriais
E10	Avaliar a interação entre a exposição ao ozônio e a idade na cicatrização de feridas de pele	Ensaio clínico randomizado controlado aberto	Cicatrização total da ferida
E12	Verificar a eficácia da ozonioterapia tópica no tratamento ambulatorial de pacientes com úlceras secundárias à insuficiência venosa crônica	Ensaio clínico não controlado	Cicatrização total da ferida
E13	Avaliar a aplicabilidade da ozonioterapia no tratamento de lesões de pele em pessoas idosas através do monitoramento de seus efeitos sobre úlceras por pressão e em feridas	Ensaio clínico não controlado	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização, diminuição da dor/sintomas apresentados, melhora do aspecto
E18	Verificar o uso combinado de curativos avançados e da oxigênio-ozonioterapia no tratamento de pacientes com arteriopatia periférica obliterante crônica portadores de úlceras	Ensaio clínico não randomizado controlado	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização
E22	Visando um tratamento para grandes queimaduras que não tivesse o inconveniente do "ar livre", foi estudado um procedimento denominado "Oxigenação em vasos fechados"	Ensaio clínico não controlado	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização, diminuição da dor/sintomas apresentados, melhora do aspecto
E23	Aplicar um novo meio terapêutico com ozônio visando diminuir a duração da hospitalização de pacientes com úlceras de pernas e de decúbito	Ensaio clínico não controlado	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto
E25	Descrever o desenvolvimento de um estudo com pacientes portadores de úlceras de perna (isquêmicas ou venosas) com duração média de 65 semanas submetidos ao ozônio	Ensaio clínico não controlado	Cicatrização total da ferida
E26	Avaliar o valor da ozonioterapia na aceleração da cicatrização	Ensaio clínico não controlado	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, diminuição da dor/sintomas apresentados, melhora do aspecto
E27	Avaliar os efeitos do ozônio na recuperação da ferida e na pega de enxertos feitos em feridas de guerra	Ensaio clínico não randomizado controlado	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto
E31	Mostrar os resultados de um estudo com ozônio em feridas feito pelo Dr. N. Kalderon (Bnai-Zaion Medical Center, Haifa) durante um <i>Workshop</i>	Ensaio clínico não controlado	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto

E32	Avaliar o efeito do tratamento com ozônio em pacientes com feridas pós-cirúrgicas com retardo de cicatrização na diminuição do período de cicatrização e, em alguns casos, na não necessidade de nova intervenção cirúrgica para a aplicação de enxerto cutâneo	Ensaio clínico não controlado	Cicatrização total da ferida
E35	Comparar a eficácia da ozonioterapia sobre a cicatrização de úlceras sacro-glúteas em relação ao tratamento tradicional	Ensaio clínico randomizado controlado aberto	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização
E37	Relatar os resultados de um caso de um paciente dialítico com fascíte necrotizante submetido à ozonioterapia	Relato de caso	Cicatrização total da ferida, melhora dos exames laboratoriais
E38	Investigar os efeitos antimicrobianos do permanganato de potássio sozinho e em combinação com o ozônio.	Ensaio clínico não randomizado controlado	Melhora do aspecto
E40	Avaliar a eficácia de um tratamento ozonioterápico sobre casos de vasculopatias periféricas	Ensaio clínico não controlado	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, diminuição da dor/sintomas apresentados, melhora do aspecto
E48	Esclarecer os efeitos do ozônio sobre a cicatrização de feridas através de um estudo com óleo de girassol ozonizado	Ensaio clínico randomizado controlado aberto	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização
E49	Avaliar o efeito tópico do óleo de oliva ozonizado na cicatrização de feridas de porcos-guêna e elucidar seus mecanismos	Ensaio clínico não randomizado controlado	Estimulação ou melhora do processo de cicatrização
E50	Testar a atividade antimicrobiana do óleo de girassol ozonizado Bioperoxoil sobre alguns microorganismos e sua influência na cicatrização de feridas de ratos	Ensaio clínico randomizado controlado aberto	Cicatrização total da ferida, melhora do aspecto
E51	Investigar os efeitos da ozonioterapia tópica no tratamento de úlceras de pés diabéticos	Ensaio clínico não controlado	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto
E52	Avaliar os efeitos da ozonioterapia de acordo com os <i>guidelines</i> da <i>Italian Society of Oxygen-Ozone Therapy</i> em pacientes com Diabetes e com úlceras de perna ou pé que não cicatrizavam e que já haviam sido submetidos ao tratamento preconizado pelo " <i>Diabetic Foot International Consensus</i> "	Ensaio clínico não controlado	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização
E55	Baseado nos fundamentos do ozônio, desenvolver um estudo clínico para o tratamento de feridas infectadas, de difícil cicatrização e com distúrbios crônicos de cicatrização	Ensaio clínico não controlado	Cicatrização total da ferida, estimulação ou melhora do processo de cicatrização, melhora do aspecto, diminuição de odor

5 DISCUSSÃO

Devido à existência de inúmeros recursos e produtos para o tratamento de feridas é importante que a escolha dos mesmos seja pautada na busca de evidências do real benefício de cada um.

O enfermeiro representa um papel-chave na decisão sobre a conduta a ser tomada na realização de um curativo e, para tanto, é preciso ter embasamento científico e estar atualizado sobre as diferentes tecnologias disponíveis no mercado.

Não se pode esquecer que metas realistas precisam ser estabelecidas na escolha do tratamento, considerando diversos fatores, como: tipo e localização da ferida, condições gerais do paciente, disponibilidade e acesso ao recurso desejado, vantagens e desvantagens, decisão do paciente em utilizar ou não um produto ou intervenção, entre outros.

O presente trabalho visou investigar e divulgar o uso do ozônio no tratamento de feridas, que poderia ser uma das opções disponíveis hoje para o tratamento, e buscar evidências científicas de seu real benefício.

A busca de evidências, através da revisão sistemática de literatura, visa reconhecer se os estudos básicos disponíveis, sobre uma determinada intervenção clínica, são adequados ou inadequados para a sua recomendação. Isto é feito através da análise da qualidade dos estudos. A resultante da avaliação da qualidade dos estudos possibilita dois tipos de conclusões e implicações:

- implicação para a prática clínica: permite fazer recomendações sobre o uso ou não de uma determinada intervenção;

- implicação para a pesquisa: permite fazer recomendações sobre o planejamento de futuras pesquisas orientadas à mesma pergunta clínica.

Considerando a literatura a respeito, foram obtidas inúmeras pesquisas, porém, é importante ressaltar que há grande dificuldade do acesso às mesmas, tanto devido aos locais e países de publicação, que não têm tradição de ampla divulgação de estudos científicos, quanto, principalmente, pelo idioma das publicações. Foi necessário importar vários estudos, processo que também apresenta dificuldades, e encontrar tradutores que pudessem auxiliar na versão dos mesmos para o português. Como já foi dito, alguns estudos tiveram que ser excluídos devido a essas dificuldades.

Outro importante aspecto a ser discutido é que, apesar do grande número de estudos encontrados, principalmente em algumas bases, após uma análise mais detalhada de seus títulos e resumos, a grande maioria deles não foi incluída no processo de seleção final, por não coincidir com a questão desta investigação. Muitos dos estudos encontrados sobre o ozônio geralmente estão relacionados ao meio ambiente (poluição do ar, camada de ozônio, etc), ao uso odontológico ou, ainda, para tratamento da água.

Ressalta-se, também, que cinco estudos foram obtidos de resumos apresentados em congressos e publicados em periódicos, tendo sido analisados apenas pelos resumos, e não na íntegra.

Na revisão sistemática desenvolvida na presente investigação, foram incluídos 23 estudos básicos, encontrados em bases de dados eletrônicas,

principalmente na EMBASE (Quadro 2). A maioria desses estudos foi publicada em Inglês (14), seguidos de Francês (3), Espanhol (3), Alemão (2) e Italiano (1). Quanto a origem das pesquisas variou bastante, sendo oriundos da Itália (6), seguindo-se de França (3), Alemanha (3), Espanha (2), Reino Unido (2), Holanda (2), Irlanda (1), Austrália (1), Israel (1), Cuba (1) e Coréia (1). Não foi encontrado nenhum estudo nacional ou publicado em Português. O período de publicação variou bastante, de 1958 a 2006, e o ano que apresentou mais publicações (3) foi o de 2003 (Quadro 3).

É comum encontrar na literatura estudos relacionados ao uso terapêutico do ozônio onde há associação de vários métodos de aplicação disponíveis, visando a potencialização dos efeitos do gás. Nos estudos analisados, o método mais utilizado no tratamento de feridas foi a aplicação tópica (Quadro 4). A aplicação tópica, por sua vez, apresenta vários tipos de utilização, tendo sido mais freqüente, nos estudos incluídos, o óleo ozonizado (5), seguido dos *bags* (4) (Quadro 5). Alguns estudos desenvolveram seus próprios métodos de aplicação tópica (“botas” e câmara micro-climática) e outros utilizaram algum tipo disponível na época, entre eles, somente a aproximação do gerador de gás diretamente na ferida (E10, E13, E22, E23, E25, E26, E31, E55).

Quanto aos desfechos, todos apresentaram resultados benéficos, sendo que a cicatrização total das feridas e a estimulação do processo de cicatrização foram os mais alcançados (15 cada desfecho). Somente um estudo (E55) citou que houve diminuição do odor das mesmas (Tabela 2). Os estudos geralmente citaram mais de um desfecho. Um único estudo, que concluiu que o gás parece ter sido equivalente ao tratamento clássico, considerou, porém, que sua amostra foi pequena

e que assim não poderia constatar conclusões finais à respeito (E35). Vários ensaios também ocorreram, nos resultados, que, devido à obtenção de cicatrização total ou melhora no processo de cicatrização, evitou-se a amputação em diversos pacientes. Houveram estudos que comentaram que os custos da ozonioterapia, no tratamento de feridas, são mais baratos do que os tratamentos convencionais (E2, E9, E22, por exemplo). Já, outros relataram efeitos não só na cicatrização das feridas, mas também efeitos antidiabéticos (E9) e revigorantes (E13).

Quanto aos eventos adversos da ozonioterapia, somente o E12 citou que uma porcentagem mínima de pacientes apresentou eczema, que desapareceu após diminuição da concentração da dose. Os demais não descreveram nenhum evento adverso. Estudos também mencionaram que as equipes que aplicaram a intervenção nos pacientes, em geral, não reclamaram de sintomas decorrentes da exposição ao gás, porém, consideraram a importância das salas serem bem ventiladas. Somente o E35 identificou que o método foi mal tolerado pela equipe. Como o estudo foi desenvolvido em 1985, talvez o gerador e as condições de aplicação não tenham sido as ideais.

A literatura sobre ozonioterapia, em geral, apresenta poucos dados sobre eventos adversos e efeitos tóxicos do gás. Os eventos relatados nos estudos que foram analisados corroboram com a literatura a respeito, conforme citado no item 2.2.9. A maioria dos estudos analisados citou que o método é indolor e apenas um deles referiu que 4 pacientes saíram da investigação por ter tido exacerbada a sua sintomatologia dolorosa (E40). A propriedade bactericida do gás foi citada em diversos estudos e o E27 revelou que houve melhora na “pega” do enxerto, quando

este foi inevitável. Os detalhes relacionados aos resultados alcançados nas pesquisas incluídas estão descritos no Anexo 2.

O número de sessões e a dose utilizada nos tratamentos dependeram, geralmente, das características das feridas, tais como tamanho, condição crônica ou aguda, aspecto, presença de infecção, etc.

Quanto aos sujeitos investigados, consta que a maioria dos estudos foi realizada em seres humanos (78,3%). Um estudo foi desenvolvido com porcos-guênea (E49) e dois com ratos (E10 e E48).

Mais da metade dos estudos analisados constituíram investigações do tipo não-controladas, o que pela revisão sistemática não é considerado um ensaio de qualidade. Somente cinco estudos constituíram ensaios clínicos randomizados controlados (E9, E10, E35, E48 e E50), considerados como pesquisas de melhor qualidade (Tabela 1).

A partir das revisões sistemáticas que avaliam apenas o tipo de investigação, é possível concluir que esses cinco estudos, por serem randomizados, apresentam forte evidência científica. Nesses casos, o uso de ozônio mostrou, sim, efeitos benéficos, uma vez que todos eles obtiveram resultado, seja com aplicação associada de *bags* com óleo ozonizado (E9), gás ozônio liberado diretamente na ferida (E10) ou somente aplicação de óleo ozonizado (E48, E50). O estudo E35 não citou o tipo de aplicação utilizada, relatando contudo, resultados positivos.

A literatura sobre revisão sistemática, no entanto, vem crescentemente reconhecendo que os estudos, mesmo sendo randomizados, podem

apresentar erros ou vieses, que representam possibilidades de interferência nos resultados.

Os vieses dizem respeito à: diferenças significativas nos grupos controle e experimental (viés de seleção); diferenças de cuidados ou de exposição a todos os fatores, além da intervenção testada (viés de condução); perdas ou exclusões de sujeitos durante o estudo (viés de seguimento); modo de verificação dos desfechos (viés de detecção ou diagnóstico). Pela análise de tais fatores se estaria verificando a validade interna do estudo. Por isso, a presente revisão sistemática buscou analisar também tais fatores ⁽¹³⁷⁾.

O uso da randomização (ou aleatorização) tem a finalidade original de evitar, justamente, o viés de seleção e o processo utilizado é o sorteio. O mascaramento ou cegamento é um processo utilizado para evitar o viés de condução. A explicitação de perdas ou exclusões de sujeitos, em ambos os grupos, é o processo para evitar o viés de seguimento. E a explicitação do uso da mesma forma de detecção ou análise dos resultados garante a verificação do desfecho ⁽¹³⁷⁾.

Na análise do viés de seleção, o uso da randomização, contudo, não garante a homogeneização dos grupos controle e experimental, podendo acontecer que variáveis que também interferem no desfecho predominem mais em um grupo do que no outro, sendo necessária, portanto, a realização de estratificação, ou seja, a garantia de distribuição proporcional dessas variáveis entre os grupos. De outro modo, é preciso controlar também, todas as possíveis variáveis que podem interferir no desfecho ⁽¹³⁷⁾.

No caso de estudos sob a presente temática é de extrema importância o controle de variáveis, tanto intrínsecas (relacionadas ao paciente) quanto extrínsecas (relacionadas ao ambiente), para que a pesquisa gere evidências científicas de que os resultados alcançados com um determinado tratamento sejam devido, apenas, à intervenção testada.

Nesta revisão sistemática uma variável de análise relevante diz respeito à forma de aplicação da intervenção. É comum, porém, encontrar nos estudos sobre ozonioterapia em feridas a associação de outras intervenções, como pomadas cicatrizantes, antibióticos, desbridamento, soluções para limpeza da ferida etc. Tais estudos, geralmente, citam que o uso do gás deve ser considerado como um tratamento complementar aos tratamentos usuais, principalmente, quando estes últimos não obtiveram efeitos satisfatórios, o que acaba por comprometer a avaliação dos desfechos encontrados, já que a intervenção que está sendo utilizada não é única. Talvez, seja por este pressuposto que os estudos associam outros métodos ao gás. O próprio E23 cita que é difícil avaliar o valor terapêutico do ozônio quando outros métodos são associados a este.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão, sete (E2, E10, E27, E35, E48, E49, E50) utilizaram outros medicamentos tópicos ou sistêmicos e ou curativos com produtos que também favorecem a cicatrização. Ressalta-se que, três estudos (E35, E48 e E50) são os que utilizaram o melhor tipo de investigação – a randomizada.

Quanto às demais variáveis, o estudo que controlou a maior quantidade delas foi o E48 (12), excetuando apenas tabagismo e etilismo, porém não

eram aplicáveis, já que foi desenvolvido com ratos. O E48 foi um ensaio clínico randomizado controlado e o desfecho alcançado foi estimulação ou melhora do processo de cicatrização. Em seguida, o que mais controlou variáveis foi o E2 (11). Vale ressaltar que o E2 foi um estudo do tipo relato de caso, e o desfecho alcançado foi a cicatrização total das feridas.

Os demais estudos randomizados controlados, apesar de serem considerados de melhor qualidade, não foram os que controlaram a maior quantidade de variáveis, como é o caso dos E35 (6) e E50 (7) (Tabela 3 e Quadro 6).

A variável intrínseca mais controlada pelos ensaios se referiu às características das feridas, e a menos controlada foi o etilismo (Tabela 4). Já, a variável extrínseca mais controlada foi o tipo de aplicação de ozônio e a menos controlada foi o uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos pelos pacientes (como hipoglicemiantes, vasodilatadores, etc.) (Tabela 5).

Quanto à estratificação das variáveis entre os grupos controle e experimental, ela foi realizada por todos os estudos, com exceção de um deles que não cita se foi realizada ou não, porém não abrangeu todas (Quadro 7). Uns citam que estratificaram o estado nutricional, outros a idade, sexo ou etnia/raça, e assim por diante. Na ausência de estratificação de todas as variáveis, uma forma de tentar distribuir mais equitativamente os sujeitos, entre os grupos, seria utilizar um número alto de população. Esta, porém, foi bastante variada entre os estudos analisados (1 a 200 participantes).

Com relação aos desfechos (controle de viés de detecção ou diagnóstico), eles foram sempre os mesmos para os participantes de um mesmo

estudo. Diversos critérios, porém, foram utilizados entre os estudos, desde tamanho e aspecto da ferida, até fotografias e exames laboratoriais.

Para avaliar os vieses de seleção e de seguimento, foi utilizada a Escala de Jadad, a qual é aplicável somente aos ensaios clínicos randomizados. Nessa avaliação, o estudo que obteve melhor pontuação, igual a 3, foi o E35, seguidos pelos E10, E48 e E50, com pontuação 2, e o E9, com 1 ponto.

Conforme esta escala, o estudo que recebe pontuação igual ou acima de 4 é de alta qualidade, ou seja, apresenta alta validade interna. Assim, sob a perspectiva desta escala, os estudos randomizados desta revisão são considerados de qualidade pobre.

Correlacionando, agora, pontuações de validade interna, quantidade e tipo de populações investigadas constata-se, também, grande variedade entre esses estudos randomizados. O E35 - estudo com melhor pontuação - controlou somente 6 variáveis e investigou apenas 6 sujeitos humanos. O E48 - pontuação 2 - foi o que controlou maior número de variáveis (12) em uma população de 34 sujeitos animais. O E10 - pontuação 2 - controlou 11 variáveis, junto à maior população dentre os randomizados (100), constituída por sujeitos animais. O E50 - pontuação 2 - controlou a terceira maior quantidade de variáveis (10), junto a 42 sujeitos animais. E o E9 - pontuação 1 - controlou 8 variáveis junto a apenas 2 sujeitos humanos.

A partir dessa correlação, é possível tecer algumas considerações. É reconhecido que a validade interna não depende, necessariamente, da quantidade de população, mas é fundamental que esses tipos de investigações apresentem uma quantidade significativa de sujeitos, preferencialmente, submetida à definição

estatística prévia de suficiência, de modo que possibilite algum grau de generalização de seus resultados ⁽¹³⁵⁾. Ressalta-se que, nesta revisão sistemática, nenhum estudo analisado informou esta definição.

Estudos com animais, por sua vez, apresentam a vantagem de garantir maior homogeneidade entre os grupos e melhor controle de variáveis externas relacionadas ao processo de cicatrização, porém, trata-se de uma etapa preliminar, sendo reconhecidas as restrições para a aplicação subsequente e imediata em humanos.

Com seres humanos, por vezes é mais complicado controlar aspectos como tabagismo, etilismo, estado nutricional e, principalmente, presença de doenças de base e uso de medicamentos para tais doenças, sobretudo, se as feridas são causadas ou complicadas pelas doenças, como é o caso de diabetes e insuficiência vascular periférica. Geralmente, os pacientes já fazem o uso de medicamentos que influenciam, de algum modo, na cicatrização, como vasodilatadores e hipoglicemiantes, sendo mais difícil manter o isolamento da intervenção testada. Porém, seria possível fazer um estudo confiável com esse tipo de sujeito de pesquisa se, tanto o grupo controle, quanto o experimental fossem equivalentes.

As questões observadas nesta revisão sistemática – tipo de investigação, validade interna, variáveis externas ou de interferência, população e outras – não diferem significativamente dos resultados de outras revisões já realizadas, com outros objetos de investigação, as quais constataram, também, problemas relacionados à validade das pesquisas de intervenção ^(138, 139, 140).

Como conclusão, os resultados obtidos na presente revisão sistemática não permitem apontar diretamente evidências científicas fortes quanto aos benefícios do uso de ozônio em feridas. Tampouco, foi possível realizar metanálise, dada a variedade e singularidade dos procedimentos de investigação utilizados em cada um dos estudos.

Esta conclusão, porém, pode estar antes pautada nas questões evidenciadas na condução dos estudos analisados do que, necessariamente, no produto em si, uma vez que não é desprezível a literatura internacional de pesquisas já realizadas com ozônio, conforme é possível constatar no capítulo 2. A ampla bibliografia mostra que a aplicação terapêutica do ozônio vem sendo utilizada não apenas para tratamento de feridas, mas também para outras diversas situações clínicas, com resultados amplamente favoráveis. De outro modo, também, já foram investigadas ações e efeitos terapêuticos positivos desse gás para diferentes indicações.

Além disto, não se pode desconsiderar que os resultados de todos os estudos analisados nesta revisão, independentemente de seus delineamentos, obtiveram efeitos benéficos com o uso de ozônio. E, ressalte-se, este resultado homogêneo não vem sendo encontrado em estudos de revisão de outras temáticas relacionadas a procedimentos assistenciais ^(138, 139, 140).

Por outro lado, além da forte sugestão de seus efeitos benéficos, é importante ressaltar que a ozonioterapia é um método de baixo custo, fácil aplicação e manutenção.

Sendo assim, considera-se, a partir do presente trabalho, que apesar do uso do ozônio em feridas ainda não ser reconhecido e de não haver literatura a respeito do seu uso no Brasil, países diversos vêm utilizando tal método, há muitos anos, e publicando inúmeros estudos sobre seus efeitos benéficos.

A literatura abundante, de pesquisas internacionais, sobre seus mecanismos de ação no organismo, doses e indicações terapêuticas e efeitos obtidos, associada à evolução da tecnologia já alcançada para sua aplicação segura, não podem mais constituir ressalvas à realização de pesquisas com o ozônio no Brasil.

Dessa forma, consideramos que esta revisão sistemática apresenta como principal implicação a viabilidade de condução de mais estudos sobre uso de ozônio em feridas, que acatem, a partir de agora, protocolos de pesquisa contendo critérios que vêm sendo amplamente considerados para uma investigação de alta qualidade. Tais critérios incluem não apenas estudos randomizados, mas, também, seus processos de validade interna bem delineados e descritos, os quais incluem duplo ou triplo cegamento, perdas/exclusões, populações humanas - as mais homogêneas possíveis e previamente estratificadas -, controle das principais variáveis intrínsecas e extrínsecas, entre elas, a utilização apenas de ozônio isolado, ou seja, não associado com outros recursos de tratamento, além de uma mesma forma de aplicação.

É de extrema importância que, para que o uso do ozônio em feridas seja reconhecido cientificamente, protocolos de pesquisa bem delineados, randomizados e controlados sejam desenvolvidos. Porém, não se pode esquecer que tais protocolos devem seguir a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde,

que trata de pesquisas envolvendo seres humanos, o que inclui a aprovação do projeto e do termo de consentimento livre e esclarecido por Comitê de Ética em Pesquisa⁽³⁴⁾. Os pacientes devem ser informados que estão recebendo um tratamento que está liberado somente em fase de teste, e que ainda não é liberado no mercado.

A partir de todos os aspectos discutidos e da realidade brasileira, na qual o acesso aos serviços de saúde é escasso, a ozonioterapia não pode ser desconsiderada, a priori, como importante opção de tratamento para feridas. Recomenda-se, desse modo, a realização de estudos bem delineados que possam comprovar, sem contestação sua efetividade.

6 CONCLUSÃO

A presente investigação teve como finalidade oferecer subsídios que contribuam para o cuidado de pacientes portadores de feridas. Para tanto, buscou-se evidências científicas acerca dos benefícios do uso terapêutico do ozônio no tratamento de feridas, por meio do método de revisão sistemática de literatura científica. Encontrou-se na literatura, extensa bibliografia sobre o uso terapêutico do ozônio para diferentes patologias e finalidades. Dentre essas, 55 referiam-se ao emprego do ozônio para o tratamento de feridas. Destas publicações, 9 estavam publicadas nos idiomas polonês, checo, russo e chinês, tendo sido excluídas devido às dificuldades de tradução. Dos 46 restantes, não foi possível obter na íntegra 7, sendo que 5 tiveram os pedidos de importação recusados e 2 não chegaram em tempo hábil definido na coleta de dados. Desse modo, foram obtidos 39 estudos na íntegra, sendo que após a análise foi definida a exclusão de 16 deles por motivos diversos citados no item 4.1 e no anexo 1. Finalmente, foram incluídos 23 estudos básicos para análise, que corresponderam à questão do estudo.

Os estudos foram identificados quanto ao título, autores, país de origem, idioma, fonte e período de publicação.

A análise dos mesmos correspondeu aos tipos de aplicação (auto-hemoterapia, insuflação retal, oxigenação sanguínea por circulação extracorpórea, tópica ou mista) e as formas de aplicação no uso tópico do ozônio. Os métodos de investigação utilizados, desfechos, sujeitos de pesquisa, controle de variáveis intrínsecas e extrínsecas e validade interna, também foram analisados.

Na análise de qualidade dos métodos de investigação dos estudos, obteve-se que, somente 5 deles, foram ensaios clínicos randomizados controlados, considerados como pesquisas de melhor qualidade.

Na análise de validade interna, porém, nenhum deles obteve pontuação mínima correspondente a estudo de alta qualidade, conforme a escala de avaliação previamente considerada (escala de Jadad). Vieses de seleção, condução e seguimento foram observados, além de controle não adequado tanto de variáveis quanto de estratificação dos grupos controle e experimental.

Não foi possível, também, realizar metanálise, pois não foram encontrados pelo menos dois estudos que se assemelhassem em todas as etapas de investigação, principalmente quanto aos escopos e delineamento da pesquisa.

Conclui-se, portanto, a partir do método de análise dos estudos – revisão sistemática de literatura – que não é possível afirmar que há evidências científicas diretas de resultados benéficos do uso terapêutico do ozônio no tratamento de feridas.

Considerando, porém, que:

- As questões de qualidade das pesquisas analisadas não diferem significativamente dos resultados de outras revisões já realizadas com outros objetos de investigação;

- Todos os estudos analisados obtiveram resultados benéficos com o uso de ozônio, situação que não vem sendo encontrada nos estudos de revisão sistemática de outras práticas clínicas;
- A ozonioterapia vem sendo amplamente utilizada, há muitos anos, em vários países, inclusive para outras diversas patologias e condições clínicas;
- Os mecanismos de ação, dosagens e indicações terapêuticas do ozônio já são conhecidos, por meio de diversos estudos já realizados que os explicam;
- A evolução da tecnologia de materiais adequados à ozonioterapia bem como, dos geradores de ozônio, já permite sua aplicação segura, no sentido de minimizar os efeitos adversos;
- O uso de ozônio é de baixo custo, fácil aplicação e manutenção;

Conclui-se, também, que a ozonioterapia não pode ser desconsiderada, *a priori*, pois consiste em importante opção de tratamento para feridas, que poderia ser acessível a muitos pacientes que dela poderiam se beneficiar, antes que outros estudos bem delineados e de alta qualidade de validade interna possam comprovar a forte sugestão de efetividade desse método de tratamento.

Ao finalizar esta pesquisa, considera-se importante compartilhar a premissa de que muitos dos interesses dos patrocinadores de pesquisas giram em torno da lucratividade decorrente de patentes e da comercialização de novos produtos para concorrência no mercado. Isso posto, vale refletir sobre quem teria interesse em investir em pesquisas bem delineadas, de alto custo de desenvolvimento, de modo a serem reconhecidas pela comunidade científica mundial, visando consolidar uma opção de tratamento, de baixo custo, que poderia beneficiar, principalmente, pessoas de baixa renda e que traria pouco retorno financeiro para os patrocinadores.

REFERÊNCIAS

1. Dealey C. The management of patients with chronic wounds. In: Dealey C. The care of wounds: a guide for nurses. Birmingham: Blackwell; 2005. p. 121-68.
2. Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I. Anais Bras Dermatol (Rio de Janeiro). 2003;78(4):393-410.
3. Candido LC. Nova abordagem no tratamento de feridas. São Paulo: SENAC; 2001.
4. Madella Junior O. História do tratamento de ferida [texto na Internet]. [citado 2006 jan. 20]. Disponível em: <http://www.podologoorlando.com.br>
5. Louis Pasteur. In: Wikipedia [enciclopédia na Internet]. [citado 2006 jan. 18]. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Louis_Pasteur
6. Fazio MJ, Zitelli JA, Goslen JB. Cicatrização de feridas. In: Coleman III WP, Hanke CW, Alt TH, Asken S. Cirurgia cosmética: princípios e técnicas. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p. 18-28.
7. Ortonne JP, Clévy JP. Physiologie de la cicatrisation cutanée. Rev Prat. 1944;44(13): 1735-7.
8. Gamba MA, Gotlieb SLD, Bergamaschi DP, Vianna LAC. Amputações de extremidades inferiores por diabetes mellitus: estudo caso-controle. Rev Saúde Pública. 2004;38(3):399-404.
9. Santos VP, Silveira DR, Caffaro RA. Fatores de risco para amputações maiores primárias em pacientes diabéticos. São Paulo Med J. 2006;124(2):66-70.
10. Cuzzel J, Krasner D. Curativos. In: Gogia P. Feridas: tratamento e cicatrização. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. cap. 9, p. 103-14.

11. National Pressure Ulcer Advisory Panel [home page na Internet]. Apresenta textos e fotos sobre feridas. [citado 2006 jun. 20]. Disponível em: <http://www.npuap.org.br>
12. Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Clinical Practice Guideline. [texto na Internet]. [citado 2006 jun. 20]. Disponível em: <http://www.ahcpr.org>
13. Mandelbaum SH, Di Santis EP, Mandelbaum MHS. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte II. *Anais Bras Dermatol* (Rio de Janeiro). 2003;78(5):525-42.
14. Roadheaver G. Controversies in topical wound management. In: Krasner D. *Chronic wound care: a source book*. King of Prussia (PA): Health Management Publications; 1989. p. 282-9. [separata].
15. Chamellian R, Brito GS. O ozônio [texto na Internet]. In: 1ª Conferência Internacional do Uso Médico e Odontológico do Ozônio; 2004; Santo André, SP. [citado 2004 set. 17]. Disponível em: <http://www.conferenciaozonio.com.br/ozonio.html>
16. Moryson M. Leg ulcers. In: Moryson M. *Nursing management of chronic wounds*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1998. cap. 10, p. 177-220.
17. Diogo MJD. Avaliação funcional de idosos com amputação de membros inferiores atendidos em hospital universitário. *Rev Lat Am Enferm*. 2003;11(1)59-65.
18. Borges EL. Tratamento tópico de úlcera venosa: proposta de uma diretriz baseada em evidências [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2005.
19. Doughty DB, Waldrop J, Ramundo J. Lower-extremity ulcers of vascular etiology. In: Bryant RA. *Acute and chronic wounds: nursing management*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2000. cap. 12, p. 265-300.

20. Yamada BFA. Índice de qualidade de vida de Ferrans e Powers: construção e validação da versão feridas [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2006.
21. Jorge BH, Borges MF, Brito VN, Santos TGM, Thirone ACP. Análise clínica e evolução de 70 casos de lesões podais infectadas em pacientes diabéticos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999;43(5):366-72.
22. Lees TA, Lambert D. Prevalence of lower limb ulceration in a urban health district. *Br J Surg.* 1992;79(10):1032-4.
23. Santos VLCG. Cuidando do ostomizado: análise da trajetória no ensino, pesquisa e extensão [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2006.
24. Terra R. Alemães, italianos e cubanos ensinam a arte da cura pelo ozônio [home page na Internet]. Apresenta notícias, textos e links sobre assuntos diversos. Curitiba, PR; 2004. [citado 2004 set. 14]. Disponível em: <http://www.guiaparana.com.br/noticias/1095175296.shtml>
25. Falzoni W. O ozônio: ozonioterapia: um “novo” tratamento, com uma longa tradição [texto na Internet]. In: 1º Congresso Internacional de Ozonioterapia; 2006; Belo Horizonte, MG. [citado 2006 abr. 28]. Disponível em: <http://www.ozonioterapiamedica.com.br/o-ozonio.html>
26. Edreira Pérez J, Castilho P, Torres Linares O, Salas Carbonell T. Rectal ozonoterapia in the neuropathy diabetic. *Av Med Cuba.* 2002;9(31):54-5.
27. Pappalardo P. Terapia ar quente: famoso em Cuba, o uso do gás ozônio para melhorar as defesas do corpo gera polêmica no Brasil. *Revista Isto é* [periódico na Internet]. 2004. [citado 2004 out. 13]. Disponível em: http://www.terra.com.br/istoe/1827/medicina/1827_ar_quente.htm
28. Turcic J, Hancevic J, Antoljak T, Zic R, Alfirevic I. Effects of ozone on howwell split-thickness skin grafts according to Thiersch take in war wounds. Results of prospective study. *Langenbecks Arch Chir.* 1995;380:144-8.

29. Wolff A. Eine medizinische verwendbarkeit des ozons. Dtsch Med Wochenschr. 1915:311.
30. Brito GS, coordenador. Tratamento de ferimentos infectados com o uso de nebulização com o gás ozônio, soro fisiológico ozonizado e óleo saturado pelo processo de ozonização [Protocolo de Pesquisa]. São Paulo: Departamento de Imunologia Clínica e Alergia, Instituto Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da USP; 2006.
31. The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Pre-assessment: topical ozone therapy for the treatment of diabetic leg ulcers [texto na Internet]. [citado 2006 jun. 20]. Disponível em: <http://www.ccohta.ca>
32. Conselho Federal de Medicina. Parecer n. 27/2004. Dispõe sobre ozonioterapia. Brasília; 2004.
33. Profissionais de enfermagem não podem realizar auto-hemoterapia. COREN-SP. 2007;(69):29.
34. National Fire Protection Association. Classificação dos agentes químicos segundo seus graus de risco - NFPA 704-m [texto na Internet]. [citado 2004 set. 17]. Disponível em: http://users.femanet.com.br/quimica/seguranca/grau_de_risco.ASP
35. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria n. 485, de 11 de novembro de 2005. Dispões sobre a NR 32 – Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde [legislação na Internet]. Brasília; 2005. [citado 2007 jun. 20]. Disponível em: <http://www.mte.gov.br>
36. Beck EG, Wasser R, Viebahn-Hansler. The current status of ozone therapy. Empirical developments and basic research. Medical Society for the Use of Ozone in Prevention and Therapy. Forsch Komplementarmed. 1989;5:61-75.
37. Di Paolo N, Gaggiotti E, Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonization: clinical and biological implications of ozone therapy. Redox Rep. 2005;10(3):121-30.

38. Di Paolo N, Bocci V, Cappelletti F, Petrini G, Gaggiotti E. Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonization (EBOO). *Int J Artif Organs*. 2002;25(12):1194-8.
39. Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. *J Int Med Res*. 1994; 22(3):131-44.
40. Mendéz Pérez NI, Menéndez Cepero S, Rivero Wong J. Ozonoterapia en SIDA. *Rev Cuba Invest Biomed*. 2005;24(1):69-71.
41. Muminov AI, Khushvakova NZh. Ozone therapy in patients with chronic purulent frontal sinusitis. *Vestn Otorinolaringol*. 2002;(6):46.
42. Llibre Rodríguez JDJ, Samper Noa JA, Laucérique Pardo T, Perez Gonzalez Z. Tratamiento de la demencia senil tipo Alzheimer con campo magnético y ozono. *Rev Cuba Med Mil*. 1995;24(2):69-77.
43. Ajamieh HH, Berlanga J, Merino N, Sánchez GM, Carmona AM, Cepero SM. Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone-oxidative-preconditioning in hepatic ischaemia/reperfusion. *Transpl Int*. 2005;18(5):604-12.
44. Sanseverino ER. Knee-joint disorders treated by oxygen-ozone therapy. *Europa Medicophysica*. 1989;25(3):163-70.
45. Alexandre A, Buric J, Paradiso R, Salgado H, Murga M, Corò L. Intradiscal injection of O₂-O₃ to treat lumbar disc herniations. Results at five years. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;92:79-82.
46. Bocci V, Pogni R, Corradeschi F, Busi E, Cervelli C, Bocchi L, et al. Oxygen-ozone in orthopaedics: EPR detection of hydroxyl free radicals in ozone-treated "nucleus pulposus" material. *Riv Neuroradiol*. 2001;14: 55-9.
47. Sanseverino ER. Intensive medical and physical treatment of osteoporosis with the aid of oxygen-ozone therapy. *Europa Medicophysica*. 1998;24(2):199-206.

48. Sanseverino ER, Meduri RA, Pizzino A, Prantera M, Martini E. Effects of oxygen-ozone therapy on age-related degenerative retinal maculopathy. *Panminerva Med.* 1990;32(2):77-84.
49. Bette M, Nusing RM, Mutters R, Zamora ZB, Menendez S, Schulz S. Efficiency of tazobactam/piperacillin in lethal peritonitis is enhanced after preconditioning of rats with O3/O2-pneumoperitoneum. *Shock.* 2006;25(1):23-9.
50. Zanker KS, Kroczek R. In vitro synergistic activity of 5-fluouracil with low-dose ozone against a chemoresistant tumor cell line and fresh human tumor cells. *Chemoterapy.* 1990;36:147-54.
51. Sweet F, Kao MS, Lee SC, Hagar WL, Sweet WE. Ozone selectively inhibits growth of human cells. *Science.* 1980;209(4459):931-3.
52. Kuz'Michev PP, Kuz'Micheva NE. Use of autohemoozonotherapy in treatment of nodular thyroid in adolescents. *Vopr kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2004;(1):24-5.
53. Karlic H, Kucera H, Metka M, Shonbauner M, Soregi G. Effect of ozone and ionizing radiation on an in vitro model – a pilot study of 4 gynecologic tumors. *Strahlenther Onkol.* 1987;163(1):37-42.
54. Muller-Tvl E, Salzer H, Reisinger L, Washuttl J, Wurst F. Ozone-oxygen therapy for gynecologic carcinomas. The effect of parenteral-ozone oxygen mixture administration on free fatty acids and triglycerides in patients with gynecologic carcinomas. *Fortschr Med.* 1979;97(910):451-4.
55. Hohorst HJ, Peter G, Struck RF. Synthesis of 4-hydroperoxy derivatives of ifosfamide and trofosfamide by direct ozonation and preliminary antitumor evaluation in vivo. *Cancer Res.* 1976;36(7 Pt 1):2278-81.
56. Bocci V, Larini A, Micheli V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. *J Altern Complement Med.* 2005;11(2):257-65.

57. Terekhina NA, Zitta DV, Subbotin VM. The activity of adenosinetriphosphatase of erythrocytes in peripheral blood of patients with colorectal cancer. *Klin Lab Diagn.* 2005; (5):20-2.
58. Mawsouf MN, Tanbouli TT, El-Tayar WI. Ozone therapy in patients with viral hepatitis "C": a clinical study. Cairo: Cairo Medical Center/Cairo University; [s.d.].
59. Romero Valdés A, Blanco González R, Menéndez Cepero S, Gómez Moraleda M, Ley Pozo J. Arteriosclerosis obliterans and ozone therapy: its administration by different routes. *Angiologia.* 1993;45(5):177-9.
60. Filippi A. Water disinfection of dental units using ozone – microbiological results after 11 years and technical problems. *Ozone Sci Engin.* 2002;24:479-83.
61. Moore G, Griffith C, Peters A. Bacterial properties of ozone and its potential application as a terminal disinfectant. *J Food Prot.* 2000;63(8):1100-6.
62. Calderon N, Kaufmann T. Ozon-Unterdruckbegasung bei chronischen Ulzerationen. Erste Ergebnisse Einer Klinischen Studie. V-7.2.3. In: Viebahn-Hansler K. *Ozon-Handbuch. Grundlagen, Pravektion, Therapy.* 7. Erganzungslieferung; 2002. Ecomed.
63. Quelard B, Cordier ME, Regent MC, Tenette M. Traitement par ozone des escarres sacro-fessières chez des malades âgés hospitalisés en rééducation fonctionnelle et en moyen séjour: étude comparative avec un traitement classique. *Ann Med.* 1985;24:329-34.
64. Minguez F, Gómez-Lus ML, Andre J, Cabronero MJ, Prieto J. Actividad antimicrobiana del agua ozonizada en determinadas condiciones experimentales. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 1990;64(7/8):415-23.
65. Colombo R, D'Angelo F, Vaghi M, Callini E, Zorzoli C. Local treatment of chronic venous ulcers with ozone therapy. *J Impegno Ospedaliero Sezione Scientifica.* 2002;23(1/2): 31-3.

66. Sechi LA, Lezcano I, Nunez N, Espim M, Dupret I, Pinna A, et al. Anti bacteriano activity of ozonized sunflower oil (Oleozone). *J Appl Microbiol.* 2001;9(2):279-34.
67. Lezcano I, Nuñez N, Gutiérrez M, Mollerio J. Actividad in vitro de aceite de girasol ozonizado frente a diferentes especies bacterianas. *Rev CENIC Ciências Biológicas.* 1996;27(1/3):46-9.
68. Maritza FD, Sazatornil JAG, Ledea O, Hernández F, Alaiz M, Garcés R. Spectroscopic characterization of ozonated sunflower oil. *Ozone Sci Engin.* 2005;127(3):247-53.
69. Diaz MF, Hernandez R, Martinez G, Vidal G, Gómez M, Fernández H, et al. Comparative study of ozonized olive oil and sunflower oil. *J Braz Chem Soc.* 2006;17(2):403-7.
70. González Carvajal Y, Remigio Montero A, Zamora Rodríguez Z, Fonseca López G. Ozonoterapia: efectos genotóxicos en sangre periférica de ratón. *Rev Cub Invest Biomed.* 1999;18(1):37-9.
71. Tellez GM, Lozano OL, Gómez MFD. Measurement of peroxidic species in ozonized sunflower oil. *Ozone Sci Engin.* 2006;28(3):181-5.
72. Werkmeister H. Ozon-Sauerstoff-Begasungsbehandlung bei Heilungsstörungen postoperativer wunden. In: Viebahn-Hansler K. *Ozon-Handbuch. Grundlagen, Pravention, Therapy.* 7. Ergänzungslieferung; 2002. Ecomed. (V-7.2.1 - Postoperative Wunden).
73. Werkmeister H. Dekubitalgeschwure und die behandlung mit der ozon-unterdruchbegasung. In: Viebahn-Hansler K. *Ozon-Handbuch. Grundlagen, Pravention, Therapy.* 7. Ergänzungslieferung; 2002. Ecomed. (V-7.1 – Dekubitalgeschwure).
74. De Benito FJ, Rovira Duplúa G. Topical ozonotherapy as an alternative to skin grafting in postcirurgical slow-healing wounds. *Cirurgia Plastica Ibero-Latinoamericana.* 1994;20(1):53-7.

75. Tattoni G, Franchina A. Notes on the efficacy of an ozonized balneotherapeutic treatment in patients with peripheral vasculopathy. *Minerva Cardioangiol.* 1977;25(9): 745-8.
76. Rokitansky O. Klinik und biochemie der ozontherapie. *Hospitalis.* 1982;52 Suppl 52:10-1.
77. Jordan L, Beaver K, Foy S. Ozone Treatment for radioterapy skin reactions: is there an evidence base for practice? *Eur J Oncol Nurs.* 2002;6(4):220-7.
78. Ramos J, Torres M, Aguilar E, Gómez M, Menéndez S, García R, et al. Estudio inmunológico de 25 pacientes grandes quemados tratados com ozono. *Rev CENIC Ciências Biológicas.* 1989;20(1/3):116-20.
79. Di Paolo N, Gaggiti E, Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonization (EBOO) in man. Preliminary report. *Int J Artificial Organs.* 2000;23(2):131-41.
80. Coppola L, Giunta R, Verazzo G, Luongo C, Sammartino A, Vicario C, et al. Influence of ozone on haemoglobin oxygen affinity in type-2 diabetic patients with peripheral vascular disease: in vitro studies. *Diabete Metab.* 1995;21(4):252-5.
81. Clavo B, Pérez JL, López L, Suárez G, Lloret M, Rodríguez V, et al. Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J Altern Complement Med.* 2003;9(2):251-6.
82. Bocci V, Borrelli E, Corradeschi F, Valacchi G. Systemic effects after colorectal insufflation of oxygen-ozone in rabbits. *Intl J Med Biol Environ.* 2000;28(2):109-13.
83. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells. *Mediators Inflamm.* 2000;9(6):271-6.
84. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm.* 1999;8(4/5):205-9.

85. Díaz Batista A, García Mesa M, Pia Menresa C, Menéndez Cepero S. Efecto Del ozono sobre la activación plaquetaria em pacientes con enfermedades vasculares periféricas: informe preliminar [resumo]. *Rev Cuba Invest Biomed.* 2001;20(1):42-4.
86. Turczynski B, Sroczyński J, Antoszewski Z, Matyszczuk B, Krupa G, Młynarski J, et al. Ozone therapy and viscosity of blood and plasma, distance of intermittent claudication and certain biochemical components in patients with diabetes type II and ischemia of the lower extremities. *Pol Tyg Lek.* 1991;46(37/39):708-10.
87. Turczynski B, Sroczyński J, Antoszewski Z, Matyszczuk B, Krupa G, Grzegorzczyn S. Ozone therapy and viscosity of blood plasma, distance of intermittent claudication and certain biochemical plasma components in patients with occlusive arteriosclerosis of the lower limbs. *Pol Tyg Lek.* 1991;46(37/39):700-3.
88. Verrazo G, Coppola L, Luongo C, Sammartino A, Giunta R, Grassia A. Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Undersea Hyperb Med.* 1995;22(1):17-22.
89. Turczynski B, Sroczyński J, Antoszewski Z, Matyszczuk B, Krupa G, Młynarski J, et al. Ozone therapy and viscosity of blood and plasma, distance of intermittent claudication and certain biochemical components in patients with diabetes type II and ischemia of the lower extremities. *Pol Tyg Lek.* 1991;46(37/39):708-10.
90. Sroczyński J, Antoszewski Z, Rudzki H, Matyszczuk B, Kuzniewicz R. Various parameters of lipid metabolism after intra-arterial injections of ozone in patients with ischemia of the lower extremities and diabetes mellitus. *Pol Tyg Lek.* 1990;45(47/48):953-5.
91. Copero SM, Montequín JIF, Figueras JT, Miguel J, Batallán C. La ozonioterapia en pacientes con neuroangiopatía diabética. *Rev CENIC Ciéncias Biológicas.* 1998;29(3):165-8.
92. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Fanetti G. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators Inflamm.* 1998;7:313-7.

93. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Silvestri S. Studies on the biological effects of ozone: 6. Production of transforming growth factor 1 by human blood after ozone treatment. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1994;8(4):108-12.
94. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu L, Rossi R, Cardailoli E, et al. Studies on the biological effects of ozone: 4. Cytokine production and glutathione levels in human erythrocytes. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1993;7(4):133-8.
95. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu L, Stefano AD. Studies on the biological effects of ozone: 3. an attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. *Lymphokine Cytokine Res*. 1993;12(2):121-6.
96. Bocci V, Paulesu L, Luzzi E. Studies on the biological effects of ozone: 2. induction of tumor necrosis factor (TNF- α) on human leucocytes. *Lymphokine Cytokine Res*. 1991;10(5):1409-12.
97. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. induction of interferon γ on human leucocytes. *Hematologia*. 1990;75:510-5.
98. Larini A, Bocci V. Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells. *Toxicology In Vitro*. 2005;19(1):55-61.
99. Yamayoshi T, Tatsumi N. Microbiocidal effects of ozone solution on methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Drugs Exp Clin Res*. 1993;19(2):59-64.
100. Doroszkiewicz W, Sikorska I, Jankowski S. Ozone as sensitizer of bacteria to the bacterial action of complement. *Acta Microbial Pol*. 1993;42(3/4):315-9.
101. Gehring W, Glutsch J, Schonian U, Gehse M, Gloor M. Vergleichende untersuchung uber die wirkung verschiedener antiseptika und der ozonbegasung auf ulcus cruris-ubliche keime. *H+G Zeitschrift Hautkrankheiten*. 1989;65(8):746-50.
102. Pereira MMS, Navarini A, Mímica LM, Pacheco Junior AM, Silva RA. Effect of different gases on bacterial growth. Experimental study "in vitro". *Rev Col Bras Cir*. 2005;32(1):12-14.

103. Wenworth P Jr, Mcdunn JE, Wenwtworth AD, Takeuchi C, Nieva J, Jones T, et al. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation. *Science*. 2002;298(5601):2143-4.
104. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Aldinucci C, Silvestri S, Paccagnini E et al. Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1998;12(3): 67-75.
105. Kwon HJ, Kim, HS, Noh SU, Lee YJ, Kang YS, Kim MY et al. Therapeutic effects of cutaneous wound healing by ozonated olive oil. *J Investig Dermatol*. 2006;126 Suppl 3:S112.
106. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone in the skin. *Br J Dermatol*. 2005;153(6):1096-100.
107. Mustafa MG. Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radic Biol Med*. 1990; 9(3):245-65.
108. Rigas ML, Ben-Jebria A, Ultman JS. Longitudinal distribution of ozone absorption in the lung: effects of nitrogen dioxide, sulfur dioxide, and ozone exposures. *Arch Environ Health*. 1997;52(3):173-8.
109. Rahman I, Massaro GD, Massaro D. Exposure of rats to ozone: evidence of damage to heart and brain. *Free Radic Biol Med*. 1993;14(4):451.
110. Melhman MA, Borek C. Toxicity and biochemical mechanisms of ozone. *Environ Res*. 1987;42(1):36-53.
111. Lippmann M. Health effects of ozone: a critical review. *JAPCA*. 1989;39(5):672-95.
112. Mustafa MG. Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radic Biol Med*. 1990; 9 (3): 245-65.

113. Devlin RB, McDonnell WF, Mann R, Becker S, House DE, Schreinnemachers D, et al. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991; 4(1):72-81.
114. Rahman I, Clerch LB, Massaro D. Rat lung antioxidant enzyme induction by ozone. *Am J Physiol.* 1991;260(6):412-18.
115. Rahman I, Clerch LB, Massaro D. Exposure of rats to ozone: evidence of damage to heart and brain. *Free Radic Biol Med.* 1992;12(4):323-6.
116. Pryor WA. How far does ozone penetrate into the pulmonary air/tissue boundary before it reacts? *Free Radic Biol Med.* 1992; 12 (1): 83-8.
117. Aris RM, Christian D, Hearne PQ, Kerr K, Finkbeiner WE, Balmes JR. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(5):1363-72.
118. Stevens WH, Conlon PD, O'Byrne PM. Ozone-induced oxygen radical release from bronchoalveolar lavage cells and airway hyper-responsiveness in dogs. *J Physiol.* 1995;486(1):257-65.
119. Aris RM, Christian D, Hearne PQ, Kerr K, Finkbeiner WE, Balmes JR. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Nov; 148(5):1363-72.
120. Delvim RB, McDonnell WF, Mann R, Becker S, House DE, Schreinemachers D, et al. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1991; 4(1):72-81.
121. Pryor WA. How far does ozone penetrate into the pulmonary air/tissue boundary before it reacts? *Free Radic Biol Med.* 1992;12(1):83-8.
122. Rahman I, Clerch LB, Massaro D. Rat lung antioxidant enzyme induction by ozone. *Am J Physiol.* 1991;260(6 Pt 1):L412-8.

123. Paquette NC, Tankersley CG, Zhang LY, Kleeberger SR. Repeated subacute ozone exposure of inbred mice: inflammation and ventilation. *Exp Lung Res.* 1994;20(6):579-94.
124. Punjabi CJ, Laskin JD, Pendino KJ, Goller NL, Durhan SK, Laskin DL. Production of nitric oxid by rat type II pneumocytes: increased expression of inducible nitric oxide synthase following inhalation of a pulmonary irritant. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;11(2):165-72.
125. Cordile V, Jiang X, Russo A, Casella F, Renis M, Bindoni M, et al. Effects of ozone on some biological activities of cells in vitro. *Cell Biol Toxicol.* 1995;11(1):11-21.
126. De Monte A, Van der Zee H, Bocci V. Major ozonated autohemotherapy in chronic limb ischemia with ulcerations. *J Altern Complement Med.* 2005;11(2):363-7.
127. Castro AA, Saconato H, Guidugli F, Clark OAC. Curso de revisão sistemática e metanálise [texto na Internet]. São Paulo: LED-DIS/UNIFESP; 2002. Disponível em: <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>
128. Atallah AN, Castro AA. Medicina baseada em evidências. In: Atallah AN, Castro AA, editores. *Evidências para melhores decisões clínicas.* São Paulo: Lemos; 1998. Disponível em: URL: <http://www.centrocochranedobrasil.org/bestevidence.htm>
129. Whittemore R. Combining evidence in nursing research: methods and implications. *Nurs Res.* 2005;54(1):56-62.
130. Castiel LD, Pova EC. Medicina baseada em evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico? *Interface Comunic Saúde Edc.* 2002;6(11):117-32.
131. Barata RB. Medicina baseada em evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico? *Interface Comunic Saúde Edc.* 2002;6(11):117-32.
132. Atallah NA. Medical controversies and systematic reviews: the heat and the light. *São Paulo Med J.* 1997;115(2):1381.

133. Nobre MRC, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências: parte III – avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(2):221-8.
134. Last JM. *A dictionary of epidemiology.* New York: Oxford University Press; 1988.
135. Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica elementos essenciais.* 4ª ed. São Paulo: Artmed; 2006. cap. 8, p. 154-78.
136. Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. *Epidemiologia e saúde.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
137. Haggins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic review of interventions 4.2.5.* In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2005.* Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2005
138. Santos AML, Lacerda RA, Graziano KU. Evidência de eficácia de cobertura de sapatos e sapatos privativos no controle e prevenção de infecção do sítio cirúrgico: revisão sistemática de literatura. *Rev Lat Am Enferm.* 2005;13(1):86-92.
139. Burgatti JC. *Revisão sistemática sobre o uso de aventais cirúrgicos, conforme o material de confecção, no controle da contaminação/infecção do sítio cirúrgico [dissertação].* São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2007.
140. Denser CPAC, Lacerda RA. Reprocessamento e reutilização de material odonto-médico-hospitalar de uso único: a busca de evidência pela revisão sistemática. *Acta Paul Enferm.* 2006;19(3):316-22.

ANEXOS

Anexo 1 - Estudos excluídos e seus respectivos motivos, segundo dados da publicação. São Paulo, 2007.

Número do estudo	Base de Dados onde foi encontrado	Onde foi publicado	Título	Autores	País, ano e idioma de publicação	Motivo da exclusão
E1	PubMed	Wien Klin Wochenschr. Feb 20:88 (4): 141-4	Further experimental investigations on the therapy of gas gangrene with ozone and oxygen	Stanek VG, Mittermayer H, Rotter M, Gruber H.	Alemanha, 1976, Alemão	O estudo não está relacionado com a temática de feridas.
E5	MEDLINE / EMBASE / OVID	British Journal of Dermatology; Dec. 153 (6): 1096-100	The dual action of ozone in the skin	Valacchi G, Fortino V, Bocci V.	Reino Unido, 2005, Inglês	O estudo não está relacionado com a temática de feridas.
E11	MEDLINE / EMBASE / OVID	Medical Journal of Australia; 1 (20): 757-758, May 14 Letter/	Ozone healing	Thwaites M.	Austrália, 1977, Inglês	O estudo é apenas uma carta publicada em um Jornal comentando sobre o uso do ozônio em feridas.
E15	LILACS	Rev. Cuba. Méd. Mil; 33 (3), jul-sept, tab, graf.	Scoring system of the multiple organ damage in a burn model treated with Aloe b, ozone and epidermal growth factor	Montero González T, Hurtado de Mendonza Amat J, Moreno Quintana P, Cabrera Rosell P.	Cuba, 2004, Espanhol	O estudo não responde à questão da presente investigação por não avaliar os efeitos do ozônio sobre as lesões de queimadura.
E16	LILACS	Av. Méd. Cuba; 9 (31): 54-55, jul-sept, ilus.	Rectal Ozonoterapia in the neuropathy diabetic	Edreira Pérez J, Castilho P, Torres Linares O, Salas Carbonell T.	Cuba, 2002, Espanhol	O estudo não responde à questão da presente investigação por avaliar o perfil dos pacientes com feridas que receberam o ozônio, e não o efeito deste no processo de cicatrização.

E17	COCHRANE	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	Topical ozone therapy for the treatment of diabetic leg ulcers	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA)	Canadá, 2002, Inglês	O estudo não responde à questão da presente investigação, apenas discute algumas questões relacionadas ao uso do ozônio e apresenta um pouco de legislação à respeito.
E20	MEDLINE / CINAHAL	Eur J Oncol Nurs; 6(4):220-7 Dec(11 ref)	Ozone Treatment for radioterapy skin reactions: is there an evidence base for practice?	Jordan L, Beaver K, Foy S.	Escócia, 2002, Inglês	O estudo não responde à questão da presente investigação, pois avaliou a visão dos pacientes oncológicos e da equipe de enfermagem sobre a ozonioterapia.
E29	CINAHAL	European Journal of Cancer Care, Mar; 12(1):5	Ozone treatment for radiotherapy – no therapeutic evidence found for its use	Beaver K.	Reino Unido, 2003, Inglês	O estudo é apenas um comentário sobre o E20.
E33	EMBASE	Medical Hypotheses 65(4): 752-759	Can the combination of localized “proliferative therapy” with “minor ozonated autohemotherapy” restore the natural healing process?	Gracer RI, Bocci V.	Reino Unido, 2005, Inglês	O estudo não é básico e discorre sobre alguns efeitos do ozônio.
E39=E53	EMBASE / OVID	H+G Zeitschrift fur Hautkrankheiten, 65(8): 746-750 e Zeitschrift fur Hautkrankheiten. 65(8):746-50, Aug.	Germicidal effects of antiseptics and ozone in leg ulcers – a comparative study e Comparative study of the effect of various antiseptics and ozone gas on pathogens of ulcus cruris	Gehring W, Glutsch J, Schonian U, Gehse M, Gloor M.	Alemanha, 1990, Alemão	Os estudos E39 e E53 foram publicados em locais e com títulos diferentes, mas são o mesmo estudo. Não respondem à questão da presente investigação por estudar os efeitos bactericidas do ozônio. Não foi objetivo do

						mesmo avaliar a cicatrização das lesões.
E41	EMBASE	Revue Medicale de Liege, 28(13): 472-474	Decubitus ulcers in the paraplegic subject. I: etiopathogenesis, prevention and medical treatment	Onkelinx A, Chantraine A, Fissette J.	França, 1976, Francês	O estudo não é básico, só citou que um dos tipos de tratamento para úlceras pode ser o ozônio.
E45	EMBASE	CENIC Ciencias Biológicas, vol.20, n.1-2-3, 111-115.	El ozono como coadyuvante en el tratamiento de un paciente quemado crítico	García R, Menéndez S, Gómez M, Cuza L.A, Ramos J, Sanfiel A, Díaz W, Verdecia R, Vargas M, Lezcano G.	Cuba, 1989, Espanhol	O estudo não responde à questão da presente investigação por relatar um caso de paciente queimado e enfatizar o estado geral/séptico do paciente, apenas citando que melhoraram as lesões. Não foi objetivo do mesmo avaliar a cicatrização das lesões.
E46	EMBASE	CENIC Ciencias Biológicas, vol.20, n.1-2-3, 116-120.	Estudio inmunológico de 25 pacientes grandes quemados tratados con ozono.	Ramos J.; Torres M.; Aguilar E.; Gómez M.; Menéndez S.; García R.; Cuza L.A.; Vargas M.; Verdecia R.; Lezcano G.	Cuba, 1989, Espanhol	O estudo não responde à questão da presente investigação por ser um estudo imunológico. Não foi avaliado a cicatrização das lesões.
E47	EMBASE	CENIC Ciencias Biológicas, vol.29, n.3, 165-168.	La ozonoterapia en pacientes con neuroangiopatía diabética	Cepero SM, Montequín JIF, Figueras JT, Miguel J, Batallán C.	Cuba, 1998, Espanhol	O estudo não responde à questão da presente investigação por não avaliar os efeitos do ozônio sobre feridas.
E54	OVID	Dia Medico. 35:1512-4, Sep 23.	Granulation of Eschars	Barrile N.	Argentina, 1963, Espanhol	O estudo não responde à questão da presente investigação por não ser sobre ozônio.

Anexo 2 - Instrumento de Identificação dos Estudos Incluídos. São Paulo, 2007

Número do Estudo	E2
Título	Major Ozonated Autohemotherapy in chronic limb ischemia with ulcerations
Autor(es)	De Monte A., Van der Zee H., Bocci V.
Base de Dados onde foi encontrado	PubMed / CINAHAL / EMBASE / OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	Journal of Alternative Complementary Medicine, Apr:11 (2): 363-367 (21 ref)
Ano de Publicação	2005
País de Publicação	Holanda
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Mostrar a eficácia, os efeitos colaterais e os custos da auto-hemoterapia no tratamento de feridas.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado 2- () Controlados () Não controlados 3- Tipo de cegamento: 4- Relato de Caso (x) Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim () Não () Não cita (x) Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 2 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	- Pacientes com feridas extensas de MMII com risco para amputação, já tratados por diversas especialidades médicas, mas o estado de suas feridas era cada vez pior, com dor insuportável, previamente submetidos à simpatectomia lombar, bloqueio epidural (cateter epidural) com bupivacaína e morfina, com efeito moderado na redução da dor. Já realizaram também anteriormente tratamento tópico, desbridamento, uso de medicação antiinflamatória e analgésica. - Um apresentava DM tipo 2 e era tratado com hipoglicemiante oral, apresentava uma úlcera no MID e antes de iniciar com ozonioterapia começou a utilizar insulina, 15 unidades 2x/dia. Quando o cirurgião vascular sugeriu amputação, começou a realizar ozonioterapia. - O outro era saudável, não fazia uso de medicações, não fumante, desenvolveu vasculite de causa desconhecida e em decorrência disso feridas em ambos os MMII. Antes de utilizar ozonioterapia também recebeu corticóide. Quando foi sugerido amputação de ambos os MMII, começou a realizar ozonioterapia.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: () Não () Não cita Não se aplica (x)
Local onde foi desenvolvido o estudo	Uma Clínica de Dor na Itália
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal () tópica (x) auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: 40 para o paciente portador de DM e 38 para um MI e 62 para o outro MI para o paciente com vasculite. Periodicidade das sessões: inicialmente 2x/semana e após melhora na cicatrização 1x/semana. Dose utilizada: 70µg/ml (96% de oxigênio e 4% de ozônio para 225ml de sangue) inicialmente e a dose foi sendo diminuída conforme o aspecto da ferida.

	<p>Gerador de ozônio utilizado: Photonic Ozonosan (Iffezeim, Alemanha) Método: um frasco estéril à vácuo de vidro, ozônio-resistente foi utilizado. 2.000UI de heparina diluída em 10ml de NaCl 0,9% foi usada como anticoagulante. 225 ml de sangue foi retirado do paciente com um escalpe G-19. A mistura de gases feita pelo gerador de ozônio + sangue foi agitada delicadamente por 10 minutos para que os gases reagissem com o sangue. O sangue foi reinfundido no paciente em 20 minutos.</p>
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	- Apenas foram utilizados pelos pacientes os medicamentos já citados acima, (como a insulina, por exemplo).
Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida (x) Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) () Melhora do aspecto () Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base (x) Qual(is)? DM Tabagismo (x) Etílsmo (x) Estado nutricional (x) Idade (x) Sexo () Etnia/Raça () Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Ambos receberam auto-hemoterapia maior. Uso de antibióticos (x) Qual(is)? Não utilizou.</p> <p>Número de sessões (x) Dose utilizada (x) Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos () Qual (is)? Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização (x) Qual(is)? Não utilizou.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- O custo dos materiais descartáveis, incluindo o oxigênio, necessários para uma sessão de auto-hemoterapia maior foi de 9 Euros. - O custo fracional do gerador de ozônio foi menos de 2 Euros. - Os maiores custos foram com relação aos médicos envolvidos no tratamento, 15 Euros por sessão. -O custo total foi de 26 Euros por sessão, o que é muito menos do que outras terapias médicas, que são menos benéficas. - Dois casos de feridas crônicas e extensas de pacientes que já haviam sido submetidos às terapias sistêmica e tópica convencionais, sem sucesso foram relatados. - Ambos os pacientes tiveram suas feridas totalmente cicatrizadas após serem submetidos à ozonioterapia. - Os autores concluem que sob condições controladas, a dose de ozônio necessária para disparar as atividades biológicas nunca ultrapassa a capacidade antioxidante do sangue, assim não ocorre danos aos componentes sanguíneos e aos órgãos. Relembrem que médicos inexperientes não devem utilizá-la. - O único evento adverso relatado neste estudo foi um pequeno extravasamento de sangue causado pela venopunção.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E9
Título	Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot
Autor(es)	Martínez-Sanchez G; Al-Dalain SM.; Menédez S.; Re L.; Giuliani A.; Candelario-Jalil E.; Alvarez H.; Fernández-Montequín JI.; León OS.
Base de Dados onde foi encontrado	PubMed / EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	European Journal of Pharmacology; 523 (1-3): 151-161, Oct.
Ano de Publicação	2005
País de Publicação	Holanda
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Avaliar a efetividade do ozônio no tratamento de pacientes com DM tipo 2, portadores de complicações de pé diabético e seus efeitos no estresse oxidativo, na hiperglicemia e em alguns marcadores de dano endotelial e comparar o ozônio com a antibioticoterapia.
Tipo de Estudo	Experimental 1- <input checked="" type="checkbox"/> Ensaio clínico randomizado <input type="checkbox"/> Ensaio clínico não randomizado 2- <input checked="" type="checkbox"/> Controlados <input type="checkbox"/> Não controlados 3- Tipo de cegamento: aberto 4- Relato de Caso <input type="checkbox"/> Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/> Critérios de inclusão e exclusão Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/>
Casística	Número de sujeitos: 100, 49 pacientes no grupo controle e 51 pacientes no grupo experimental. Tipo de população: adultos <input checked="" type="checkbox"/> ratos <input type="checkbox"/> Raça: <i>In vitro</i> <input type="checkbox"/>
População estudada	- Adultos de ambos os sexos, com etnias diferentes, com diagnóstico de pé diabético neuroinfestado portadores de feridas de pés e de extremidades inferiores, hospitalizados. - O grupo controle recebeu antibiótico sistêmico (de acordo com o microorganismo presente) e um método tradicional com aplicação tópica na ferida por 20 dias. O grupo experimental recebeu ozônio diariamente, 20 sessões, por insuflação retal e localmente.
Perdas de sujeitos	<input type="checkbox"/> Sim, de: <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Não cita Não se aplica <input type="checkbox"/> Cita apenas que no cálculo da amostra considerou-se que 10% dos pacientes seriam perdidos de segmento, por isso foram incluídos 100 pacientes, mas no decorrer do estudo não é citado se houve isso ou não.
Local onde foi desenvolvido o estudo	Instituto de Angiologia e Cirurgia Vascular (La Habana, Cuba)
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	<input checked="" type="checkbox"/> insuflação retal <input checked="" type="checkbox"/> tópica: <i>bags</i> e óleo de girassol ozonizado (Oleozon ®) <input type="checkbox"/> auto-hemoterapia maior <input type="checkbox"/> auto-hemoterapia menor <input type="checkbox"/> oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: 20 Periodicidade das sessões: 1x/dia Dose utilizada: descrita abaixo Gerador de ozônio utilizado: OZOMED, Cuba Método: para a insuflação retal: dose de 10mg, concentração de 50mg/ml; para os <i>bags</i> : um saco plástico era colocado no membro com a ferida, fechado e colocado sob vácuo para eliminar o ar dentro do saco. Então o saco era preenchido com ozônio na concentração de 60mg/ml, e os pacientes permaneciam com o <i>bag</i> por 1 hora. Depois que este era removido, era aplicado na ferida o óleo ozonizado.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos	- Desbridamento de todas as feridas e curativos com gazes. - Exames laboratoriais para análise bioquímica eram obtidos a cada 12h no

convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	<p>início, e 24h após o último tratamento ou com o antibiótico ou com o ozônio.</p> <p>- Diversas substâncias também foram analisadas nestes exames, como glicose, óxido nítrico, etc.).</p> <p>- Exames laboratoriais foram colhidos de 50 pessoas saudáveis e foram tomados como valor de referência. Essas 50 pessoas eram correspondentes em idade, sexo e etnia com os grupos experimental e controle.</p> <p>- Os pacientes hipertensos receberam captopril, nifedipina e nitroglicerina durante o estudo; alguns receberam glibenclamida ou fizeram dieta e os com doença cardiovascular receberam aspirina.</p>
Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida (x)</p> <p>Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x)</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados ()</p> <p>Melhora do aspecto ()</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) (x)</p> <p>Um resultado era considerado bom quando houve uma diminuição; na área e perímetro da lesão; na duração da hospitalização; nos níveis de glicose e de algumas substâncias avaliadas. A terapia era considerada de sucesso se 70% dos pacientes tratados com ozônio tivessem um desfecho positivo, levando em consideração as principais variáveis, e se essa melhora fosse 20% maior do que no grupo tratado com antibióticos.</p> <p>No final do tratamento, os pacientes que receberam ozônio tiveram níveis menores de glicemia.</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base (x) Qual(is)? DM e HAS</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade (x)</p> <p>Sexo (x)</p> <p>Etnia/Raça (x)</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? O grupo experimental recebeu insuflação retal e aplicação tópica (<i>bags</i> e óleo ozonizado)</p> <p>Uso de antibióticos ()</p> <p>Qual(is)? Sistêmico, apenas no grupo controle, dependendo de qual microorganismo estava presente.</p> <p>Número de sessões (x)</p> <p>Dose utilizada (x)</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Citados acima.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)? Citados acima.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- A avaliação clínica das feridas se deu por: medida da área e perímetro das feridas através de traços feitos em uma placa de acetato (análise planimétrica), sob condições assépticas, no início e fim do estudo. Um programa de computador foi utilizado para quantificar a área e o perímetro resultantes. Além disso, foi feita uma avaliação clínica qualitativa das feridas e considerou-se a duração da hospitalização como o tempo necessário para obter uma lesão asséptica, com boa granulação e em processo de cicatrização ou pronta para receber um enxerto. A glicemia era medida, já que os pacientes eram portadores de DM.</p> <p>- Houve diminuição no início do estudo na área e no perímetro das feridas em ambos os grupos, mas posteriormente, em comparação com o grupo controle, o grupo experimental teve redução mais significativa e 4 pacientes do grupo controle tiveram aumento nestes parâmetros, enquanto que no experimental isso não ocorreu em nenhum paciente.</p> <p>- Os pacientes tratados com ozônio tiveram uma cicatrização total mais rápida que os do grupo controle. Em comparação com o controle, o grupo experimental teve um aumento no número de pacientes curados e uma diminuição no número de não curados. A duração da hospitalização diminuiu nos tratados com ozônio e nenhum efeito colateral foi observado dentre todos os pacientes incluídos no estudo.</p>

	<p>- O ozônio teve também um efeito antidiabético, provavelmente associado aos efeitos antioxidantes deste gás, um aumento na sensibilidade à insulina, uma diminuição na disponibilidade da glicose livre e uma prevenção do estresse oxidativo associado ao diabetes e às suas complicações, o que não ocorreu com o grupo sob uso de antibióticos.</p> <p>- Entre os paciente não curados submetidos à amputação posteriormente, 7 tinham sido tratados com antibióticos e 3 com ozônio. O ozônio diminuiu o número de pacientes que precisavam de amputações e também diminuiu a extensão da amputação quando esta foi necessária.</p> <p>- O uso da ozonioterapia diminuiu em 25% os custos do tratamento de pé diabético neuroinfectado em comparação com o uso de antibióticos. Os autores sugerem que a ozonioterapia pode ser uma solução para a terapia do diabetes. O ozônio mostrou ser melhor que o antibiótico na cicatrização de feridas, diminuindo principalmente o tempo de cicatrização e estimulando a mesma.</p> <p>- Alguns biomarcadores de dano oxidativo também foram avaliados durante o estudo.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)
Número do Estudo	E10
Título	Modulation of cutaneous wound healing by ozone: differences between young and aged mice
Autor(es)	Lim Y.; Phung AD.; Corbacho AM.; Aung HH.; Maioli E.; Reznick AZ.; Cross CE.; Davis PA.; Valacchi G.
Base de Dados onde foi encontrado	MEDLINE / PubMed / EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	Toxicology Letters; 160(2): 127-134, Jan 5.
Ano de Publicação	2006
País de Publicação	Irlanda
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Avaliar a interação entre a exposição ao ozônio e a idade na cicatrização de feridas de pele.
Tipo de Estudo	<p>Experimental</p> <p>1- (x) Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado</p> <p>2- (x) Controlados () Não controlados</p> <p>3- Tipo de cegamento: aberto</p> <p>4- Relato de Caso ()</p> <p>Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()</p> <p>Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()</p>
Casuística	<p>Número de sujeitos: 6</p> <p>Tipo de população: adultos ()</p> <p>ratos (x) Raça: SKH-1</p> <p><i>In vitro</i> ()</p>
População estudada	Ratos com 8 meses e com 18 meses de idade, foram separados individualmente em gaiolas com temperatura e umidade controlada (12h de luz, 12h de escuridão), com livre acesso à água e comida específica, por 2 dias. Posteriormente foram randomizados em 2 grupos, mas dentro da mesma idade. Foram anestesiados e foi provocada uma ferida no dorso de cada rato, idênticas em tamanho. As feridas foram fotografadas diariamente após a exposição ao ozônio. A taxa de fechamento da ferida foi relacionada à área desta, com relação à área inicial.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: (x) Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Um laboratório (não cita qual).
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	<p>() insuflação retal</p> <p>(x) tópica: porém, no caso o gás foi liberado dentro da gaiola em que os ratos estavam.</p> <p>() auto-hemoterapia maior</p> <p>() auto-hemoterapia menor</p>

	<p>() oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: 9 Periodicidade das sessões: 1x/dia Dose utilizada: (55 de oxigênio e 5% de ozônio, 70L/min, o que dava uma concentração dentro da cabine de 0,5 ppm por 6h/dia. Gerador de ozônio utilizado: Sander Ozonizer modelo IV, Eltze, Alemanha. Método: O grupo controle foi exposto a ar ambiente filtrado na mesma taxa de 70L/min. Umidade e temperatura não diferenciaram entre os grupos controle e experimental. Após o último dia de exposição, os animais foram sacrificados.</p>
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	Não foi utilizado nenhum produto/medicamento em comparação com o ozônio visando a cicatrização das feridas.
Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida (x) Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) () Diminuição da dor/sintomas apresentados () Melhora do aspecto () Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base () Qual(is)? Tabagismo () Etílsimo () Estado nutricional (x) Idade (x) Sexo (x) Etnia/Raça (x) Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Ambos receberam aplicação tópica. Uso de antibióticos (x) Qual(is)? Não utilizou. Número de sessões (x) Dose utilizada (x) Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos (x) Qual (is)? Não utilizou. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização (x) Qual(is)? Não utilizou.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- O peso dos ratos não alterou em nenhum grupo. Não foi observado dor ou desconforto no grupo exposto ao ozônio. Entre os ratos mais novos, não houve diferença significativa quanto à cicatrização entre os grupos apesar de ter mostrado uma tendência entre os dias 3, 4 e 5 de acelerar a cicatrização, provavelmente associado ao efeito bactericida do gás e de promover limpeza da ferida e diminuição da infecção, mas entre os ratos mais velhos o grupo exposto ao ozônio apresentou uma significativa diminuição da cicatrização das feridas em relação ao grupo mais velho exposto ao ar ambiente. - Esses achados concluem que nos ratos mais velhos a exposição ao ozônio parece atrasar o fechamento da ferida. Os autores concluem que o ozônio exerce efeitos diferentes sobre a cicatrização dependendo da idade dos ratos. Além disso, revelam que a pele humana é 10 vezes mais grossa que a pele desta raça de ratos. - Este estudo utilizou aplicação de ozônio em feridas com o intuito de avaliar os efeitos do gás sobre a cicatrização destas, mas pensando também que esta concentração utilizada é a concentração de ozônio encontrada nas cidades poluídas durante o verão, buscando assim uma relação entre a poluição do ar e sua influência na cicatrização de feridas de acordo com a idade. - Outras substâncias também foram avaliadas durante o estudo, principalmente relacionadas ao estresse oxidativo.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E12
Título	Ozone therapy in the treatment of chronic ulcers of the lower extremities
Autor(es)	Rovira Dupláa G.; Galindo Planas N.
Base de Dados onde foi encontrado	MEDLINE / EMBASE / OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	Angiologia; 43(2):47-50, Mar-Apr.
Ano de Publicação	1991
País de Publicação	Espanha
Idioma de Publicação	Espanhol
Escopo	Verificar a eficácia da ozonioterapia tópica no tratamento ambulatorial de pacientes com úlceras secundárias à insuficiência venosa crônica.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de Caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()
Casística	Número de sujeitos: 34 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	- 10 homens e 24 mulheres portadores de úlceras venosas, 18 dos 34 pacientes já haviam tido flebite e 15 do total já haviam sido submetidos à safenectomia prévia (8 homens e 7 mulheres). Em 4 pacientes do total as feridas eram bilaterais e em 3 as feridas se desenvolveram no mesmo local de um enxerto cutâneo prévio. A média de idade foi de 69 anos, 74 anos se analisar só as mulheres e 58 se só os homens. No início do tratamento, 47% dos pacientes apresentavam cultura de secreção das feridas positiva para diversos microorganismos. Os pacientes portadores de <i>Staphylococcus aureus</i> foram tratados com antibioticoterapia via oral e os de <i>Pseudomonas</i> com ácido acético a 28% tópico.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: (x) Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: bolsa de teflon, cilindro de vácuo () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: 3 a 27, média de 14. Periodicidade das sessões: 2x/semana, 20 minutos. Dose utilizada: Inicialmente, uma concentração de 75µg/ml, e a medida que o tecido de granulação ia aparecendo, a dose era diminuída aos poucos. Gerador de ozônio utilizado: Não cita a marca. Método: os pacientes receberam o gás através de uma bolsa de teflon acoplada no membro afetado, fechada com um velcro. O ar de dentro da bolsa foi aspirado e depois o gás foi insuflado dentro da bolsa na concentração desejada. Para algumas feridas (de bordas mal definidas e com abundante tecido necrótico) foi utilizado um cilindro de vácuo ao invés desta bolsa, e juntamente com o gás era feita uma ligeira pressão negativa para aumentar a microcirculação local.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos	- Após cada sessão de ozonioterapia foi feito um curativo com pomada cicatrizante (não foi citada qual), gaze estéril e faixa elástica (a faixa só não foi

convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	utilizada em pacientes que também apresentavam arteriopatia periférica). - Além disso, foi utilizado o cilindro de vácuo que gerava ligeira pressão negativa, antibiótico sistêmico (não citou qual) e ácido acético a 28% tópico.
Desfechos	Cicatrização total da ferida (x) Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) () Diminuição da dor/sintomas apresentados () Melhora do aspecto () Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()
Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Cita apenas a insuficiência venosa crônica. Tabagismo () Etilismo () Estado nutricional () Idade (x) Sexo (x) Etnia/Raça () Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)
Controle de Variáveis Extrínsecas	Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Todos os pacientes receberam aplicação tópica. Uso de antibióticos () Qual(is)? Sistêmico, não foi citado qual. Número de sessões (x) Dose utilizada (x) Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos () Qual (is)? Citados acima. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização () Qual(is)? Citados acima.
Resultados e conclusão dos autores	- Todos os pacientes obtiveram cicatrização total das feridas, com exceção de um paciente com 70 anos, portador de úlceras em ambas as extremidades inferiores de mais de 2 anos de evolução e de diâmetro superior a 14cm. - O número de sessões necessárias dependeu do tamanho e tempo de evolução das feridas e estado geral do paciente. - Concluem que o tratamento com ozônio de forma tópica pode ser uma alternativa válida de tratamento de úlceras venosas. O mecanismo de ação do gás no nível tópico é basicamente baseado em seu efeito bactericida, no favorecimento da formação do tecido de granulação e na estimulação da microcirculação no nível da lesão. - Uma porcentagem mínima de pacientes (não cita qual) apresentou um leve eczema cutâneo que desapareceu com a diminuição da concentração do ozônio. Referem que é um tratamento indolor, o que aumenta a aceitação por parte dos pacientes. - Concluem que o principal fator é prevenir a úlcera, mas caso ela já tenha se desenvolvido, o tratamento com ozônio parece ser uma alternativa válida.
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E13
Título	Ionozone therapy for skin lesions in elderly patients
Autor(es)	Church L.
Base de Dados onde foi encontrado	MEDLINE / EMBASE / OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	Physiotherapy; 66 (2): 50-51, Feb.
Ano de Publicação	1980
País de Publicação	Reino Unido
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Avaliar a aplicabilidade da ozonioterapia no tratamento de lesões de pele em pessoas idosas através do monitoramento de seus efeitos sobre úlceras por pressão e em feridas.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de Caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 42 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Todos os pacientes entre 66 e 99 anos, admitidos na unidade aguda de geriatria entre 7 de Setembro de 1978 e 31 de Julho de 1979, com lesões de pele (úlceras por pressão ou feridas, causadoras da internação ou associadas a outras causas da internação) tiveram suas lesões monitoradas para avaliar a taxa de cicatrização e a melhora do estado geral, incluindo o retorno da mobilidade. Porém durante o inverno, apenas os pacientes com feridas mais problemáticas receberam ozonioterapia devido à carga ser alta para a máquina (sem maiores explicações).
Perdas de sujeitos	(x) Sim, de: 8 pacientes faleceram durante o estudo () Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Victoria Hospital, Mansfield
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: apenas próximo à ferida. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: não cita. Periodicidade das sessões: 1x/dia durante a semana, por 15 minutos. Dose utilizada: não cita. Gerador de ozônio utilizado: Vapozone-9. Método: os pacientes eram avisados sobre o calor emitido pela máquina e solicitados para não se movimentarem durante o procedimento. O gerador ficava a 6 a 8 polegadas de distância da ferida e a área peri-ferida era coberta com toalhas. Após a aplicação, a área da ferida permanecia descoberta por 5 minutos e depois era feito um curativo que variava de acordo com o aspecto da lesão.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação	Toalhas estéreis eram colocadas abaixo das feridas, os curativos eram removidos e se necessário era feito cultura. Todas as lesões eram limpas com Savlon 1:100 solução e um rascunho do tamanho da lesão era feito em um papel especial à prova de gordura, o qual posteriormente era passado para um outro tipo de papel gráfico para calcular a área da lesão em cm ² . A

com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	profundidade era medida através de um material cirúrgico. A cada 4 dias o tamanho da ferida e a condição geral do paciente eram reavaliados. Os curativos pós-sessão eram feitos de acordo com o aspecto da ferida: para infectadas foram utilizados Eusol e gaze acolchoada parafinada; para áreas granuladas foi utilizado um tecido tipo tule e para áreas bem pequenas de granulação curativos secos. Bandagens de algodão ou faixa crepe foram usadas nos membros, e curativos na região sacra eram fixados com micropore. Os curativos exsudativos eram trocados durante a noite pela enfermagem e o mesmo tipo de curativo era aplicado. Pacientes portadores de <i>Staphylococcus pyogenes</i> em suas feridas eram tratados com antibióticos (não cita quais).
Desfechos	Cicatrização total da ferida () Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x) Diminuição da dor/sintomas apresentados (x) Melhora do aspecto (x) Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()
Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base () Qual(is)? Tabagismo () Etílsmo () Estado nutricional () Idade (x) Sexo () Etnia/Raça () Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) ()
Controle de Variáveis Extrínsecas	Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Todos os pacientes receberam aplicação tópica. Uso de antibióticos () Qual(is)? Utilizou, não foi citado qual. Número de sessões (x) Dose utilizada () Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos () Qual (is)? Citados acima. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização () Qual(is)? Citados acima.
Resultados e conclusão dos autores	<p>- Dos pacientes restantes no estudo (34), 23 tinham úlceras por pressão, 17 destes Os autores relatam um dos casos dos pacientes do estudo mais detalhadamente. 23 tiveram rápida melhora e tiveram alta caminhando, e 6 foram transferidos para outras unidades. Dos 11 com feridas (no geral), 10 cicatrizaram rapidamente e tiveram alta e 1 foi transferido para outra unidade.</p> <p>- Não foi objetivo do estudo controlar a duração do tratamento, pois as feridas eram diferentes no tamanho e na gravidade e os pacientes diferiam no estado geral.</p> <p>- 8 dos 42 pacientes tinham as feridas como causa primária da internação, 9 tinham fratura cervical ou de fêmur com colocação de pino/placa, 5 eram amputados, 2 paraplégicos e o restante apresentava diversas condições gerais. O que foi evidente no estudo foi o alívio na dor e no desconforto: 25 pacientes perceberam já no primeiro dia e 39 a partir do terceiro dia de ozonioterapia. Revigoração mental também foi relatado pelos pacientes.</p> <p>- Todos, com exceção de 8 pacientes mostraram melhora rápida no aspecto da ferida após 5 dias, e todos, com exceção de 2, após 14 dias. A mobilidade melhorou em todos, com exceção de 3 pacientes. Sugere que outro estudo utilize um grupo controle em comparação com o do ozônio, pois explica que seria difícil obter o número de pacientes necessários para controlar todas as variáveis na unidade deste estudo por ser uma unidade pequena.</p> <p>- Com exceção dos 42 pacientes, nenhum apresentou 2 lesões similares para fazer este tipo de comparação. 2 pacientes não suportaram o calor gerado pela máquina, tendo que colocá-la a uma distância maior e foram os que tiveram a menor taxa de cicatrização.</p> <p>- Nenhum membro da equipe reclamou de sintomas devido ao ozônio, porém as máquinas eram utilizadas em salas bem ventiladas.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E18
Título	Advanced dressings and oxygen-ozone therapy to treat ulcers in chronic obliterant peripheral arteriopathies (AOCP)
Autor(es)	Luongo C.; Sammartino A.; Mascolo L.; Campitiello F.; Golino M.; Luongo M.
Base de Dados onde foi encontrado	COCHRANE / OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	13th Conference of the European Wound Management Association / European Journal of Clinical Investigation, Supplement. 33 (Supplement 1):45, April
Ano de Publicação	2003
País de Publicação	Itália
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Verificar o uso combinado de curativos avançados e da oxigênio-ozônio terapia no tratamento de pacientes com arteriopatía periférica obliterante crônica portadores de úlceras de vários valores de acordo com a escala Fontain.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado (x) Ensaio clínico não randomizado 2- (x) Controlados () Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de Caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável () Critérios de inclusão e exclusão Sim () Não () Não cita (x) Não aplicável ()
Casística	Número de sujeitos: 50 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Pacientes com arteriopatía periférica obliterante crônica portadores de úlceras estágio III e IV (de acordo com a escala Fontain). 25 pacientes receberam ozonioterapia e diferentes tipos de curativos avançados de acordo com o aspecto de suas feridas. O grupo controle era composto de 25 pacientes similares ao outro grupo com relação às úlceras e condições sistêmicas e receberam ozonioterapia igualmente aos outros, porém curativos tradicionais e padrão. A frequência de troca dos curativos era de acordo com as condições dos pacientes e das úlceras.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: () Não (x) Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal () tópica: (x) auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: não cita. Periodicidade das sessões: 1 a 2x/semana. Dose utilizada: não cita. Gerador de ozônio utilizado: não cita. Método: não cita.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	Não é citado se algum outro tipo de medicamento é utilizado pelos pacientes, nem os nomes ou características dos curativos avançados ou tradicionais utilizados nos grupos.
Desfechos	Cicatrização total da ferida () Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de

	<p>granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x)</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados ()</p> <p>Melhora do aspecto ()</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Cita apenas as arteriopatas periféricas.</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade ()</p> <p>Sexo ()</p> <p>Etnia/Raça ()</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Todos os pacientes receberam auto-hemoterapia maior.</p> <p>Uso de antibióticos ()</p> <p>Qual(is)? Não cita.</p> <p>Número de sessões ()</p> <p>Dose utilizada ()</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Não cita.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)? Cita apenas que foram curativos avançados e tradicionais.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>Os autores relatam uma notável redução no tempo de cicatrização e de recuperação no grupo experimental em relação ao grupo controle. Citam que os resultados obtidos sugerem que o uso combinado da ozonioterapia e de curativos avançados podem reduzir significativamente o tempo de cicatrização das úlceras e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.</p>
Conflito de Interesse	<p>Sim () Não (x)</p>

Número do Estudo	E22
Título	“Closed vessel” oxygen therapy in the treatment of burns
Autor(es)	Luccioni F.; Mosinger M.; Aboucaya L.
Base de Dados onde foi encontrado	PubMed
Periódico/Revista onde foi publicado	Presse Med. Nov 27; 73(51):2945-7
Ano de Publicação	1965
País de Publicação	França
Idioma de Publicação	Francês
Escopo	Visando um tratamento para grandes queimaduras que não tivesse o inconveniente do “ar livre”, foi estudado um procedimento denominado “Oxigenação em vasos fechados”.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim () Não () Não cita (x) Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 168 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Pacientes com queimaduras em diversos locais do corpo.
Perdas de sujeitos	(x) Sim, de: 13 pacientes (óbitos) () Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: <i>bags</i> e uma caixa plástica tipo pulmão de aço () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: não cita. Periodicidade das sessões: não cita. Dose utilizada: não cita. Gerador de ozônio utilizado: um aparelho que emitia aerossol da mistura oxigênio-ozônio juntamente com uma névoa de antibióticos (não cita a marca), com uma válvula de entrada e uma de saída dos gases. Método: os membros eram colocados em sacos plásticos previamente esterilizados com formol, que eram afixados com uma espuma de borracha e colado à pele. As válvulas do aparelho eram acopladas no saco plástico. Para queimaduras de tronco, foi utilizada uma caixa tipo pulmão de aço, de plástico, na qual apenas a cabeça ficava para fora do equipamento, com vários orifícios para acoplamento do aparelho e entrada e saída de materiais relacionados ao paciente (sondas, cateteres, etc.).
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	- O quarto era esterilizado através de radiação ultravioleta. A equipe que cuidava do paciente utilizava roupas estéreis. O paciente era mantido na caixa plástica sem movimentações (apenas 1x/dia, durante a higiene). - A névoa de antibióticos emitida pelo aparelho continha: penicilina associada à colimicina ou terramicina. A cada 3 ou 4 dias era alterado o esquema de antibióticos (tifomicina, estreptomina, kamicina, etc), a menos que um antibiograma determinasse o antibiótico específico. - Após 10 a 12 dias, se ainda não houvesse melhora era utilizada uma bandagem embebida em uma pomada de hidrocortisona e antibióticos, durante 24 horas (não cita quais).

Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida ()</p> <p>Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x)</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados (x)</p> <p>Melhora do aspecto(x)</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base () Qual(is)?</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade (x)</p> <p>Sexo ()</p> <p>Etnia/Raça ()</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Tópica.</p> <p>Uso de antibióticos ()</p> <p>Qual(is)? Citados acima.</p> <p>Número de sessões ()</p> <p>Dose utilizada ()</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Não cita.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)? Citados acima.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<ul style="list-style-type: none"> - Foi observada imediatamente uma diminuição na dor dos pacientes. - Precocemente observou-se a formação de placas necróticas. Posteriormente, apareceu uma renovação epidérmica. - A ozonioterapia mostrou uma tendência à cicatrização espontânea e rápida de queimaduras de terceiro grau e reduziu em mais da metade o tempo de cicatrização das queimaduras. Foi possível diminuir em 50% o número de enxertos. - Exames bacteriológicos das feridas foram realizados a cada 2 ou 3 dias. De um modo geral, após 12 a 15 dias não foi encontrada mais nenhuma bactéria. - A duração da hospitalização foi em média de 23 dias (110 a máxima) e 7 pacientes ficaram hospitalizados por mais de 60 dias. - 23 pacientes tiveram que realizar enxerto. Todos os outros tiveram cicatrização espontânea (139 com queimaduras de mais de 10%, sendo 91 deles com queimaduras de 3º grau. - Concluem que este método limita consideravelmente os riscos exógenos de infecção das queimaduras. Possui ação analgésica e favorável sobre a cicatrização. Sua realização prática é fácil e barata.
Conflito de Interesse	<p>Sim () Não (x)</p>

Número do Estudo	E23
Título	Ionozone therapy: early clinical results in therapy of wounds
Autor(es)	Hutsebaut A.
Base de Dados onde foi encontrado	PubMed / OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	Arch Belg Dermatol Syphiligr Sep; 14(3):317-22
Ano de Publicação	1958
País de Publicação	França
Idioma de Publicação	Francês
Escopo	Aplicar um novo meio terapêutico com ozônio visando diminuir a duração da hospitalização de pacientes com úlceras de pernas e de decúbito.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()
Casística	Número de sujeitos: 39 (35 com úlceras crônicas de perna, 1 com queimadura de 3º grau, 1 com úlcera de decúbito sacra, 1 com ferida cirúrgica e 1 com ferida necrótica devido a tromboflebite no terço inferior da perna) Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Pacientes hospitalizados com úlceras de perna ou de decúbito, ou queimaduras ou feridas traumáticas (com qualquer tipo de feridas, sem distinção).
Perdas de sujeitos	(x) Sim, de: 2 pacientes (interromperam a hospitalização) () Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: através de um jato de vapor de água contendo solução de ozônio e oxigênio. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: não cita. Periodicidade das sessões: 1x/dia, por 30 minutos Dose utilizada: não cita. Gerador de ozônio utilizado: não cita a marca. Método: o aparelho era colocado a 50cm da ferida. Era normal o paciente sentir um pouco de formigamento. A epiderme vizinha à ferida era coberta com uma massa de "Lassar" para evitar rritação.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	Além do ozônio, todos os pacientes receberam tratamento convencional habitual: - limpeza prévia da ferida com compressas e vaselina salicilada; - foi feito antibiograma e utilizado antibiótico específico por via tópica ou oral ou sistêmica; - após a fase antibiótica era aplicada uma pomada com peróxido de zinco; - eventualmente eram utilizadas oclusões com gaze com vaselina boricada;

	Pacientes com insuficiência vascular arterial receberam vasodilatadores periféricos (não cita qual).
Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida (x)</p> <p>Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x)</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados ()</p> <p>Melhora do aspecto (x)</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base () Qual(is)?</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade (x)</p> <p>Sexo ()</p> <p>Etnia/Raça ()</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) ()</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Tópica.</p> <p>Uso de antibióticos ()</p> <p>Qual(is)? Sistêmico, não cita qual.</p> <p>Número de sessões ()</p> <p>Dose utilizada ()</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Citados acima.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)? Citados acima.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- Os autores salientam que é difícil analisar o valor terapêutico de um elemento com uma diversidade de métodos utilizados, porém, relatam que se dedicaram a pesquisa de uma técnica que pode ser associada ao arsenal terapêutico existente e não de uma novidade qualquer que permite a substituição de todos os métodos habituais.</p> <p>- Conforme a rapidez e o grau de granulação da ferida uma boa cicatrização era aquela que começava dentro de 4 a 5 dias e que atingia o seu máximo em 10 a 15 dias; a média era a que começava após 10 dias e durava 2 a 3 semanas para fechar a ferida; a lenta com um começo de granulação após 3 semanas e a negativa quando não havia influência sobre a cicatrização. Com base nisso, como boa foram classificados 28 casos, 9 como média, 2 como lenta e nenhum como negativa.</p> <p>- Com base na epitelização apenas, 29 casos tiveram uma granulação muito boa ou boa e depois pararam completamente; em 4 a epitelização foi quase insignificante, em 4 o processo parou após a granulação sem menor tendência à epitelização e em 2 casos a hospitalização foi interrompida e não foram considerados os dados então.</p> <p>- Não foi avaliado o tempo de cicatrização, já que a etiologia das feridas não foi controlada.</p> <p>- Em 3 casos a epitelização não partia somente das bordas da ferida, mas também igualmente no centro desta, porém uma biópsia revelou ser este tecido do centro um tecido conjuntivo, sem sinal portanto de epitelização.</p> <p>- A idade dos pacientes pareceu não ter influência sobre a cicatrização. No entanto, as feridas limpas exigiram mais tempo antes que a granulação ocorresse e as feridas infectadas e necróticas reagiram de maneira surpreendente: depois de alguns dias os esfacelos eram eliminados, houve uma exsudação importante e a granulação foi rápida dando lugar a uma cicatrização exuberante. Mas, houveram casos em que esse processo exuberante não precedeu necessariamente uma fase de epitelização tão espetacular.</p> <p>- Foi questionado se seria então necessário manter o uso do ozônio até a cicatrização total ou não e se talvez a irritação química e física contínua não entravava a epitelização. Para a limpeza e granulação o</p>

	<p>método pareceu ser bem vantajoso. Neste estudo manteve-se seu uso até o fechamento total das feridas. Apenas em 4 pacientes o processo de cicatrização estagnou e foi necessário utilizar os meios clássicos para obter a epitelização. O tempo necessário para a granulação foi sempre mais curto do que o para a epitelização. Os autores acreditam que seria melhor suspender a ozonização a partir do momento em que a granulação é suficientemente obtida, pois o gás pode até retardar a epitelização.</p> <ul style="list-style-type: none">- A pomada pareceu prolongar os efeitos da ozonização.- O tempo de tratamento até o fechamento total da ferida variou de 2 a 16 semanas.
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E25
Título	Chronic leg ulcers. Ozone and other factors affecting healing
Autor(es)	Thwaites M.; Dean S.
Base de Dados onde foi encontrado	PubMed / EMBASE / OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	Aust Fam Physician Apr; 14(4): 292,294,296-298
Ano de Publicação	1985
País de Publicação	Austrália
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Descrever o desenvolvimento de um estudo com pacientes portadores de úlceras de perna (isquêmicas ou venosas) com duração média de 65 semanas submetidos ao ozônio.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de Caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim () Não () Não cita (x) Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 73; 21 com úlceras venosas, 33 com úlceras isquêmicas, 13 com feridas traumáticas, 3 com úlceras de decúbito e 3 com enxerto prévio. Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Os pacientes foram inicialmente avaliados em suas residências por um membro da equipe de estudo. Posteriormente, o paciente participava do Community Care Centre para documentações e fotografias. Eram encaminhados também para fisioterapia e nutricionista, quando indicado. Pacientes com úlceras isquêmicas foram expostos ao ozônio inicialmente e os curativos eram os mesmos utilizados para os pacientes com úlceras venosas.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: (x) Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: apenas com o gerador e uma toalha cobrindo a ferida. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: não cita. Periodicidade das sessões: 2x/dia (a cada 12h), por 20 minutos. Dose utilizada: não cita. Gerador de ozônio utilizado: não cita a marca, cita apenas algumas características do aparelho (peso, dimensões, etc.). Método: os pacientes apoiavam o membro afetado em uma grade com o ozonizador. Esta grade era coberta com uma toalha e o aparelho operava por 20 minutos. Após isso, era feito um novo curativo como descrito abaixo.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	- Se necessário, era feito desbridamento e limpeza da ferida com solução salina. Eusol ou pomada Elase eram utilizados até obter uma superfície granulada. Gazes secas não aderentes eram aplicadas nas feridas e caso houvesse edema importante, era colocado algodão e uma bandagem elástica compressiva mais apertada distalmente do que proximalmente, do pé até a tibia. O curativo era feito 2x/dia. Caso o paciente estivesse acamado e apresentasse edema, a compressão não era necessária, mas os pés da cama eram mantidos elevados para reduzir a pressão venosa.

	- Alguns pacientes faziam uso de insulina e outros de prednisolona e fenilpropionato de nandrolona 25mg. Todos faziam uso diário há 2 anos de ácido ascórbico 250mg e sulfato de zinco 200mg, e caso necessário, tiamina HCl 300mg.
Desfechos	Cicatrização total da ferida (x) Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) () Diminuição da dor/sintomas apresentados () Melhora do aspecto () Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()
Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Cita apenas DM e artrite reumatóide. Tabagismo () Etilismo () Estado nutricional () Idade (x) Sexo () Etnia/Raça () Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x) Idade da úlcera (2 semanas a 20 anos); tempo médio de cicatrização da úlcera (2 a 65 semanas); tamanho da úlcera (cm).
Controle de Variáveis Extrínsecas	Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Todos os pacientes receberam uma aplicação tópica daquela época. Uso de antibióticos () Qual(is)? Não foi citado. Número de sessões (x) Dose utilizada () Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos () Qual (is)? Citados acima. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização () Qual(is)? Citados acima.
Resultados e conclusão dos autores	- Todos os pacientes foram reavaliados a cada 2 semanas e novamente após 4 a 6 semanas de tratamento, quando a cicatrização foi avaliada e o tratamento foi continuado se apresentasse um desenvolvimento satisfatório. Caso não, os pacientes foram referidos para um cirurgião vascular para uma outra opinião. - Quando os tratamentos prévios eram adequados, mas a cicatrização não ocorria, a técnica do ozônio era introduzida, sem nenhuma alteração ao regime de tratamento já utilizado. Assim, se ocorresse a cicatrização da ferida, esta era atribuída somente ao ozônio. - Todos os pacientes vinham fazendo diariamente uso por 2 anos de ácido ascórbico 250mg e sulfato de zinco 200mg, e caso necessário, tiamina HCl 300mg. 59 pacientes do total obtiveram boa cicatrização e 14 não obtiveram nenhuma resposta. Dentre os pacientes com úlceras venosas submetidos ao ozônio, 17 obtiveram boa cicatrização e 4 não responderam ao tratamento. 29 pacientes com úlceras isquêmicas obtiveram boa cicatrização, considerando o estado de saúde debilitado dos pacientes e 4 não responderam ao uso do ozônio. 2 pacientes com feridas profundas causadas por radiação obtiveram cicatrização satisfatória. 4 pacientes com úlceras venosas não foram incluídos no tratamento com ozônio por acreditarem que somente bandagem compressiva seria suficiente para cicatrização ocorrer, e esta ocorreu. 5 pacientes com feridas traumáticas também foram submetidos ao ozônio e obtiveram boa cicatrização. - No grupo de pacientes com úlceras isquêmicas, 8 eram insulino-dependentes e 2 tinham artrite reumatóide crônica, em uso de prednisolona. Estes últimos 2 não progrediram com o uso do ozônio, porém quando foi associado a este foi introduzido fenilpropionato de nandrolona 25mg (um anabólico esteróide) a cicatrização ocorreu. Outros 4 pacientes também utilizaram ozônio e obtiveram cicatrização de suas feridas: uma delas causada por queimadura de radiação devido a um sarcoma de Kaposi; outra no pé por extravasamento de um fluido citotóxico devido a leucemia mielóide crônica; outra na fossa cubital também causada por extravasamento de fluido citotóxico em um paciente com granuloma retroperitoneal, e a última, uma ferida necrótica na perna causada por radiação devido a um carcinoma basocelular. Essas 4 úlceras cicatrizaram

	<p>em menos de 14 semanas.</p> <p>- Os autores relembram que é importante uma ventilação adequada na sala do ozonizador. Nenhum paciente descontinuou o tratamento por efeitos colaterais, mas alguns sentiam-se incomodados com o cheiro do gás. Relatam que o gás é barato e tem poucos efeitos colaterais. Experiências de 7 anos dos autores não indicam nenhum risco relacionado ao uso do ozonizador. Os autores indicam o uso de alguns medicamentos em associação ao ozônio para facilitar a cicatrização, como ácido ascórbico e zinco, e contra-indicam o uso de outros, como por exemplo antibióticos tópicos.</p> <p>- Concluem que a principal influência do ozônio na cicatrização é o seu poder bactericida, já que feridas infectadas não cicatrizam satisfatoriamente. E, que o ozônio deve ser considerado como uma das armas para o tratamento de feridas com retardo de cicatrização ou que não cicatrizam. Na tabela do estudo, de 13 pacientes com feridas traumáticas, 8 cicatrizaram e 5 não obtiveram resposta; os 3 pacientes com úlcera de decúbito tiveram boa cicatrização e os 3 pacientes com enxerto prévio também.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E26
Título	Healing accelerated by ionozone therapy
Autor(es)	Dolphin S.; Walker M.
Base de Dados onde foi encontrado	PubMed / EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	Physiotherapy, Mar 65(3): 81-82
Ano de Publicação	1979
País de Publicação	Reino Unido
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Avaliar o valor da ozonioterapia na aceleração da cicatrização.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de Caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita (x) Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 200 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Pacientes com feridas de diversas etiologias foram submetidos ao ozônio: úlcera varicosa, traumática, pós-enxerto, entre outras e infectadas ou não, de dimensões e características diversas.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: () Não (x) Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: apenas com o vapor emitido pelo gerador, colocado próximo à úlcera. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: cita apenas o número de sessões realizadas em alguns casos específicos que foram relatados no decorrer do artigo. Periodicidade das sessões: 1x/dia (para feridas infectadas) e depois (com a ferida mais limpa) 2 ou 3x/semana, por 10 minutos, depois por 20 a 30 minutos. Dose utilizada: não cita, relata apenas que o médico deveria avaliar a ferida e as condições do paciente para definir a dose a ser utilizada. Gerador de ozônio utilizado: não cita a marca, apenas cita que era um gerador preenchido com água destilada e que esta era aquecida até virar vapor e então uma luz ultra-violeta era ligada. Método: as áreas peri-ferida eram cobertas com um plástico, ou toalhas estéreis, ou material similar para não serem atingidas pelo vapor de ozônio. O gerador era colocado a uma distância de 35 a 50cm do local da ferida. Após o tempo estipulado, o gerador era retirado e a ferida era mantida aberta por alguns minutos.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados	- Antes da sessão com ozônio, a ferida esra limpa com solução de Milton, Eusol ou Hibitane. - Após a sessão, uma variedade de curativos poderia ser utilizada de acordo com a resposta do paciente e da experiência prévia do médico (mas não cita quais curativos seriam estes).

durante o estudo	
Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida (x)</p> <p>Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x)</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados (x)</p> <p>Melhora do aspecto(x)</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base () Qual(is)?</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade (x)</p> <p>Sexo ()</p> <p>Etnia/Raça ()</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) ()</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Todos os pacientes receberam uma aplicação tópica daquela época.</p> <p>Uso de antibióticos ()</p> <p>Qual(is)? Não foi citado.</p> <p>Número de sessões (x)</p> <p>Dose utilizada ()</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Citados acima.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)? Citados acima.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- Dos 200 pacientes incluídos no estudo, 168 obtiveram cicatrização total, 19 uma melhora considerável na cicatrização, 8 alguma melhora na cicatrização e 5 não responderam ao tratamento.</p> <p>- Concluem que o ozônio acelera a cicatrização, aparentemente por seu efeito bactericida, e é válido para o tratamento de úlceras agudas ou crônicas. É notável o imediato alívio da dor e o aspecto da pele pós-cicatrização é bom.</p> <p>- Os autores encorajam o desenvolvimento de outros estudos que utilizem o ozônio também para outras finalidades. No artigo são relatados casos específicos de alguns pacientes do estudo.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E27
Título	Effects of ozone on how well split-thickness skin grafts to Thiersch take in war wounds. Results of prospective study
Autor(es)	Turcic J.; Hancevic J.; Antoljak T.; Zic R.; Alfirevic I.
Base de Dados onde foi encontrado	PubMed / EMBASE / OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	Langenbeck's Arch Chir 380(3):144-148
Ano de Publicação	1995
País de Publicação	Alemanha
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Avaliar os efeitos do ozônio na recuperação da ferida e na pega de enxertos feitos em feridas de guerra.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado (x) Ensaio clínico não randomizado 2- (x) Controlados () Não controlados 3- Tipo de cegamento: aberto 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável () Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 35 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	- De 2 de março de 1991 a 2 de fevereiro de 1992 houve um total de 1057 hospitalizações, 633 por pacientes com mais de uma ferida. 35 destes foram incluídos no estudo, cada um deles com pelo menos uma ferida ou na coxa ou no braço e outra ou na perna ou no antebraço, já submetidas ao enxerto de pele por conta de sua dimensão. - Problemas com o enxerto na perna e no antebraço foram tratados com ozônio, por serem locais de mais fácil manuseio com o gerador. Problemas com o enxerto na coxa ou no braço foram tratados do modo convencional (grupo controle). Foram incluídos homens com 25 anos de idade (mais ou menos 4 anos).
Perdas de sujeitos	() Sim, de: (x) Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Departamento de Cirurgia – Clinical Hospital Center Rebrow no Zagreb
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: <i>bags</i> () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: 5 sessões (10 dias). Periodicidade das sessões: 1 dia sim, outro não, por cerca de 6 minutos com o gerador ligado. Dose utilizada: 50µg de ozônio/ml de oxigênio nas 3 primeiras sessões e depois 30µg/ml. Gerador de ozônio utilizado: Oxyzon, Dieter Stein Medizintechnik, Bustard, Alemanha. Método: Um saco plástico, que vem junto com o ozonizador, era colocado na perna ou no antebraço do paciente e o ar era retirado manualmente de dentro do saco, que era então fixado com um tipo de cinto específico e conectado ao gerador. Este retirava o restante de ar do saco e injetava a concentração desejada por 6 minutos. Após isso, o gerador desligava automaticamente e o saco era mantido fechado por mais 8 minutos. O procedimento durava cerca de 20 minutos no total, incluindo a preparação.
Controle: tipo de curativo /	- Todas as feridas eram tratadas antes do enxerto com métodos cirúrgicos

produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	convencionais (desbridamento) e depois eram limpas diariamente com peróxido de hidrogênio 3% e um curativo era feito com NaCl a 10%. Isso foi feito por 5 a 10 dias até que um pouco de granulação fosse observada e a contagem de bactérias na ferida melhorasse (quando não mais de uma espécie de bactéria era isolada na cultura da ferida). - Após ter sido feito o enxerto, o grupo controle era tratado com soro fisiológico e massagem com uma haste de algodão enquanto que o grupo experimental recebia ozônio e era usado soro fisiológico para limpeza da ferida antes de cada sessão.
Desfechos	Cicatrização total da ferida () Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x) Diminuição da dor/sintomas apresentados () Melhora do aspecto(x) Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()
Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Todos os pacientes eram saudáveis. Tabagismo () Etismo () Estado nutricional () Idade (x) Sexo (x) Etnia/Raça () Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)
Controle de Variáveis Extrínsecas	Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Todos os pacientes receberam aplicação tópica. Uso de antibióticos () Qual(is)? Não foi citado. Número de sessões (x) Dose utilizada (x) Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos () Qual (is)? Citados acima. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização (x) Qual(is)?
Resultados e conclusão dos autores	- O critério para avaliar as condições do enxerto era a aparência clínica e a porcentagem de pega no 10º dia após sua implantação. Foi utilizada um placa transparente para definir a porcentagem de pega. Um pega de 80% era considerada satisfatória, enquanto que uma pega menor que 50% era insatisfatória. 10 pacientes obtiveram uma porcentagem de pega entre 86 e 100% no grupo controle, enquanto que no experimental este número foi de 15. 4 pacientes obtiveram uma porcentagem de pega entre 76 e 85% no grupo controle, enquanto que no experimental este número foi de 11. 17 pacientes obtiveram uma porcentagem de pega entre 51 e 75% no grupo controle, enquanto que no experimental este número foi de 7. E, 4 pacientes obtiveram uma porcentagem de pega de até 50% no grupo controle, enquanto que no experimental este número foi de 2. - Os autores concluem que os resultados deste estudo mostram que os enxertos pegam melhor em feridas tratadas com ozônio. Ressaltam o efeito bactericida do gás e que não trataram feridas da coxa e do braço por não terem um equipamento adequado para tal. Alguns pacientes apresentavam fixação externa nos membros e para estes foi utilizado o <i>bag</i> maior e o fechamento foi feito com fita adesiva ao invés do cinto. Após o enxerto, não foi utilizada nenhuma medicação ou solução adicional que pudesse interferir nos resultados. Dessa forma, concluem que o ozônio foi o responsável por uma alta porcentagem de pega do enxerto do grupo experimental, quando comparado ao grupo controle, que obteve menor porcentagem de pega.
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E31
Título	First National Workshop on treatment modalities for healing chronic wounds
Autor(es)	Har-Shai Y.
Base de Dados onde foi encontrado	EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	Israel Medical Association Journal 3:9 (706-709)
Ano de Publicação	2001
País de Publicação	Israel
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Os resultados de um estudo com ozônio em feridas feito pelo Dr. N. Kalderon (Bnai-Zaion Medical Center, Haifa) são relatados durante o Workshop.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita (x) Não aplicável () Critérios de inclusão e exclusão Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x)
Casuística	Número de sujeitos: 103 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Pacientes com úlceras de perna com duração média de 8,5 meses, decorrentes de DM, insuficiência arterial ou venosa ou uma combinação de todas. 21 destes pacientes eram candidatos à amputação do membro todo em outras instituições.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: () Não (x) Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Bnai-Zion Medical Center, Haifa.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: através de uma nova câmara microclimática que foi desenvolvida. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: uma média de 28,5 sessões/paciente. Periodicidade das sessões: 3x/semana. Dose utilizada: não cita.. Gerador de ozônio utilizado: não cita a marca. Método: não cita.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	Os pacientes receberam ozonioterapia e tratamento convencional tópico para feridas (não cita qual). Não cita se os pacientes faziam uso de outras medicações.
Desfechos	Cicatrização total da ferida () Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x) Diminuição da dor/sintomas apresentados () Melhora do aspecto (x) Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()
Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Cita apenas o DM. Tabagismo ()

	<p>Etilismo () Estado nutricional () Idade (x) Sexo () Etnia/Raça () Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Todos os pacientes receberam aplicação tópica. Uso de antibióticos () Qual(is)? Não cita. Número de sessões (x) Dose utilizada () Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos () Qual (is)? Não cita. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização () Qual(is)? Não cita quais foram utilizados.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<ul style="list-style-type: none"> - Para avaliar a cicatrização das feridas eram feitas fotografias digitais, análise planimétrica computadorizada e contagem bacteriana quantitativa das feridas. - Não foram observados efeitos colaterais. - Em 78 pacientes (incluindo os 18 candidatos à amputação) a cicatrização foi observada ou um enxerto cutâneo foi aplicado à feridas bem granuladas. - A colonização importante das feridas foi erradicada em 24 a 48h. - Em 25 pacientes não foi observada nenhuma melhora na cicatrização, porém o efeito bacteriostático do ozônio na flora destas feridas foi significativa. - 5 pacientes foram submetidos à amputação abaixo do joelho. - Os autores concluem que em vista dos efeitos benéficos do ozônio tópico seria necessário ampliar o estudo para um número maior de pacientes e comparar os resultados deste estudo com os efeitos do ozônio em um grupo controlado de pacientes.
Conflito de Interesse	<p>Sim () Não (x)</p>

Número do Estudo	E32
Título	Topical ozonotherapy as an alternative to skin grafting in postcirurgical slow-healing wounds
Autor(es)	De Benito F.J.; Rovira Dupláa G.
Base de Dados onde foi encontrado	EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	Cirurgia Plastica Ibero-Latinoamericana, 20:1 (53-57)
Ano de Publicação	1994
País de Publicação	Espanha
Idioma de Publicação	Espanhol
Escopo	Avaliar o efeito do tratamento com ozônio em pacientes com feridas pós-cirúrgicas com retardo de cicatrização na diminuição do período de cicatrização e, em alguns casos, na não necessidade de nova intervenção cirúrgica para a aplicação de enxerto cutâneo.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 11 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Apenas mulheres foram incluídas no estudo; 2 delas submetidas previamente à dermolipectomia abdominal, 6 à mastectomia (em 3 foi colocado um expansor para posterior reconstrução mamária), 3 à mastopexia peri-areolar com implante de silicone. A média de idade foi de 46 anos; 3 pacientes eram tabagistas importantes e uma das mastectomizadas era portadora de DM.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: (x) Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Departamento de Cirurgia Plástica do Dr. Javier de Benito e na Unidade de Ozonioterapia, ambos na Clínica Quirón, Barcelona.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: através de uma campana de vácuo provida de 2 válvulas (uma que permite a entrada e outra a saída do ozônio) ou de uma bolsa de teflon modificada para adaptar nas pacientes. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: em média 6 (2 a 12). Periodicidade das sessões: 2x/semana, por 20 minutos. Dose utilizada: 70µg/ml para feridas infectadas e conforme o aspecto da ferida melhorava iam diminuindo até 20µg/ml. Gerador de ozônio utilizado: não cita. Método: a campânula de vácuo era acoplada ao gerador de ozônio e o gás liberado pela saída da campânula era convertido novamente em oxigênio dentro do próprio gerador, evitando seu escape para o ambiente. As bolsas de teflon eram adaptadas com esparadrapo hipoalérgico.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação	Ao final de cada sessão, em todas as pacientes, era aplicada uma pomada cicatrizante (não especificam qual), com gaze estéril.

com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	
Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida (x)</p> <p>Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) ()</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados ()</p> <p>Melhora do aspecto ()</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base (x) Qual(is)?</p> <p>Tabagismo (x)</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade (x)</p> <p>Sexo (x)</p> <p>Etnia/Raça ()</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Todos os pacientes receberam aplicação tópica.</p> <p>Uso de antibióticos (x)</p> <p>Qual(is)? Não utilizou.</p> <p>Número de sessões (x)</p> <p>Dose utilizada (x)</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Quimioterapia em 4 pacientes.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)?</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- Todas as pacientes evoluíram favoravelmente, conseguindo a cura total de suas feridas.</p> <p>- O número de sessões necessárias para a cicatrização total das feridas esteve diretamente ligado ao tamanho e profundidade da ferida, à presença de tecido necrótico e tecido adiposo.</p> <p>- As pacientes mostraram uma boa adesão ao tratamento e o uso de quimioterapia em 4 pacientes não interferiu em nada na evolução das feridas. Para as pacientes com difícil fixação da campânula, pela localização da ferida, foi utilizada a bolsa de teflón. As pacientes haviam sido submetidas antes de iniciarem com o ozônio ao uso de pomadas desbridantes, antibióticas e epitelizantes, à diversas consultas por meses e encontravam dificuldades relacionadas à auto-aceitação.</p> <p>- O tratamento com ozônio evitou uma nova cirurgia para implante de enxerto cutâneo e reduziram consideravelmente o tempo de cicatrização. Relatam sobre o poder bactericida do ozônio no favorecimento da cicatrização da ferida e a estimulação do tecido de granulação e da microcirculação local também auxiliada pelo vácuo da campânula. Uma das pacientes apresentou eczema cutâneo, que desapareceu após diminuição da concentração do gás.</p> <p>- Concluem que a aceitação por parte das pacientes se deveu principalmente à observação direta da rápida evolução da ferida e por ser um tratamento indolor.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E35
Título	Comparative study to determine the relative efficiency of two types of treatment of decubitus ulcer of sacro and ischeal tuberosities: topical ozone treatment versus the traditional methods
Autor(es)	Quelard B.; Cordier M.E.; Regent M.C.; Tenette M.
Base de Dados onde foi encontrado	EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	Annales Medicales de Nancy et de l'Est, 24:oct (329-334)
Ano de Publicação	1985
País de Publicação	França
Idioma de Publicação	Francês
Escopo	Comparar a eficácia da ozonioterapia sobre a cicatrização de úlceras de decúbito sacro-glúteas em relação ao tratamento tradicional, por 10 semanas.
Tipo de Estudo	Experimental 1- <input checked="" type="checkbox"/> Ensaio clínico randomizado <input type="checkbox"/> Ensaio clínico não randomizado 2- <input checked="" type="checkbox"/> Controlados <input type="checkbox"/> Não controlados 3- Tipo de cegamento: aberto 4- Relato de caso <input type="checkbox"/> Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/> Critérios de inclusão e exclusão Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/>
Casística	Número de sujeitos: 54 Tipo de população: adultos <input checked="" type="checkbox"/> ratos <input type="checkbox"/> Raça: <i>In vitro</i> <input type="checkbox"/>
População estudada	41 mulheres e 13 homens, com idades entre 52 e 93 anos (média de 76,5 anos), que apresentavam pelo menos uma úlcera de decúbito sacro-glútea, de qualquer tamanho e estado evolutivo, e que estivessem internados no Centro em reeducação ou em estadia média. 46,5% dos pacientes apresentavam afecção neurológica, com maioria de hemiplégicos; 44,5% uma afecção ósteo-articular com maioria com fraturas de colo de fêmur e 9% com afecções diversas. Um grupo recebeu tratamento clássico por 6 semanas e o outro com ozônio por 6 semanas. Os dois grupos eram mais ou menos homogêneos com relação à idade (a média de idade era um pouco mais alta no grupo controle), peso médio e taxa de hemoglobina dos pacientes.
Perdas de sujeitos	<input checked="" type="checkbox"/> Sim, de: 6 pacientes foram excluídos do grupo do ozônio e 8 do grupo clássico por óbito ou transferência. <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita Não se aplica <input type="checkbox"/>
Local onde foi desenvolvido o estudo	Centro Jacques Parisot, de março de 1982 a junho de 1983.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	<input type="checkbox"/> insuflação retal <input checked="" type="checkbox"/> tópica: não cita qual. <input type="checkbox"/> auto-hemoterapia maior <input type="checkbox"/> auto-hemoterapia menor <input type="checkbox"/> oxigenação e ozonização do sangue por circulação extra corpórea Número de sessões realizadas: não cita. Periodicidade das sessões: 3x/semana (fase inicial) e 2x/semana (posteriormente), por 10 minutos. Dose utilizada: 60µg/ml (fase inicial) e 30µg/ml (posteriormente). Gerador de ozônio utilizado: não cita. Método: não cita.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados	- O grupo controle recebeu tratamento clássico diariamente primeiramente com: limpeza da ferida com Sterlane, desinfecção auxiliada por Tripsina e oclusão com bandagem seca. E, na fase de epitelização com: limpeza com Sterlane, biogaze e bandagem seca, a cada 3 dias ou mais, se necessário. - O grupo experimental recebeu primeiramente: limpeza da ferida com soro fisiológico, ozônio (conforme descrito acima) e oclusão com bandagem seca, feitos 3x/semana. Na fase de epitelização: os mesmos procedimentos

durante o estudo	anteriores, com diferença na concentração do ozônio e 2x/semana apenas. - Além disso, todos os pacientes de ambos os grupos se beneficiaram de: colchão de água, regime hiperprotídico (150g/dia) e hipercalórico (2400 a 2500 cal/dia), cuidados de higiene quanto fosse necessário, controle de peso e da taxa de hemoglobina (desde a entrada até a saída do protocolo).
Desfechos	Cicatrização total da ferida (x) Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x) Diminuição da dor/sintomas apresentados () Melhora do aspecto () Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()
Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base () Qual(is)? Tabagismo () Etilismo () Estado nutricional (x) Idade (x) Sexo (x) Etnia/Raça () Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)
Controle de Variáveis Extrínsecas	Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Todos os pacientes receberam aplicação tópica, apesar do estudo não citar qual tipo. Uso de antibióticos () Qual(is)? Não cita se utilizou ou não. Número de sessões () Dose utilizada () Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos () Qual (is)? Não cita se utilizou ou não. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização (x) Qual(is)? Não utilizou.
Resultados e conclusão dos autores	- A eficácia do tratamento era julgada pelo acompanhamento: da superfície da ferida (planimetria); da profundidade da ferida (perpendicularmente em vários pontos); dos descolamentos subcutâneos medidos na circunferência da ferida e do estado evolutivo pelas fotografias. 3 fotografias eram feitas para cada paciente: na entrada no protocolo, com 3 e com 6 semanas de tratamento. - 28 pacientes foram tratados com ozônio e 26 com tratamento clássico, excluindo as perdas de sujeitos ficaram 16 pacientes no grupo do ozônio e 14 no do clássico. Menos de ¾ de resultados foram bons e muito bons com o tratamento com o gás e mais de ¾ com o clássico, portanto resultados semelhantes. No grupo com ozônio houveram 6 falhas, 8 melhorias e 7 curas totais, enquanto que no clássico estes números foram de 4, 8 e 6, respectivamente. - Os resultados são apresentados de modo confuso e por vezes contraditórios, mas relatam que o ozônio parece permitir a obtenção de uma cicatrização mais rápida, mas que é difícil chegar a uma conclusão final pois a amostra de sujeitos foi pequena. - As falhas em ambos os grupos corresponderam à doenças com piora do estado geral, à pacientes anoréxicos, hipoprotidémicos, mais ou menos anêmicos e acamados. No tratamento clássico as 4 falhas, após saírem do protocolo, foram à óbito nos dias ou semanas subsequentes à saída. No tratamento com ozônio das 6 falhas, 4 foram à óbito, em 1 caso foi feito o tratamento clássico após a saída do protocolo e também foi seguido por falha e no outro 1 caso o tratamento clássico iniciado após a saída do protocolo permitiu uma melhoria. - Os autores concluem que o tratamento com ozônio parece ser mais ou menos equivalente ao tratamento clássico, mas que como a amostragem foi pequena não se pode chegar a conclusões mais gerais. Relatam que a vantagem do ozônio é que ele pode ser aplicado em todos os estágios da cicatrização e é bem tolerado pelos pacientes. Os inconvenientes seriam o material volumoso e que não pode ser deslocado, o tratamento se destinar apenas a doentes difíceis de movimentar e o gás tem odor desagradável ou irritante, sendo mal suportado pelo pessoal.
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E37
Título	Necrotizing fasciitis successfully treated with extracorporeal blood oxygenation and ozonization (EBOO)
Autor(es)	Di Paolo N.; Bocci V.; Cappelletti F.; Petrini G.; Gaggiotti E.
Base de Dados onde foi encontrado	EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	International Journal of Artificial Organs, 25(12): 1194-1198
Ano de Publicação	2002
País de Publicação	Itália
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Relatar os resultados de um caso de um paciente dialítico com fasceíte necrotizante submetido à ozonioterapia.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado 2- () Controlados () Não controlados 3- Tipo de cegamento: 4- Relato de caso (x) Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim () Não () Não cita (x) Não aplicável ()
Casística	Número de sujeitos: 1 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Um paciente de 67 anos, dialítico há 24 anos, com fasceíte necrotizante que foi submetido à ozonioterapia após nenhum tratamento convencional ter sido efetivo. Há alguns meses atrás o paciente começou com dor muscular na perna. Foi tratado com analgésicos até que as lesões necróticas iniciaram (do tornozelo à panturrilha). Foi feita biópsia para confirmar a fasceíte necrotizante. A febre permanecia alta apesar do uso de antibióticos. A hemocultura revelou <i>Streptococcus pyogenes</i> Grupo A, sensível aos antibióticos utilizados. Porém, 7 dias após esta terapia as lesões pioraram e uma nova ferida desenvolveu-se na região sacra. O paciente estava pré-comatoso. Foi feita uma limpeza cirúrgica das feridas e uma mudança no esquema de antibióticos, que não foram eficazes também. O paciente estava com respiração espontânea, mas com nutrição parenteral, em choque séptico. A biópsia confirmou fasceíte necrotizante e devido à piora progressiva do paciente, e já que o paciente realizava hemodiálise, foi sugerido iniciar com ozonioterapia por circulação extracorpórea.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: () Não () Não cita Não se aplica (x)
Local onde foi desenvolvido o estudo	Departamento de Nefrologia, Azienda Ospedaliera Senese, Itália
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: água ozonizada e óleo ozonizado. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor (x) oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: 14. Periodicidade das sessões: 2x/semana, por 1 hora. Dose utilizada: cita apenas a da água ozonizada (10µg/ml ⁻¹). Gerador de ozônio utilizado: não cita. Método: foi utilizado o cateter da subclávia esquerda que era utilizado para realizar hemodiálise, a qual era feita nos dias em que a ozonização não era realizada. Era feita aplicação tópica de água ozonizada durante o dia e de óleo ozonizado durante a noite.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos	Os antibióticos utilizados pelo paciente antes da ozonioterapia foram: -inicialmente: vancomicina IV (1g a cada 3 dias) e imipemencilastatina IV

convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	(250mg 2x/dia); -após a troca de antibióticos: cefotaxima IV (1g 2x/dia) e trimetropin-sulfametoxazol IV (1g/dia) - Foi mantida durante a ozonioterapia a cefotaxima. - Foi utilizada dopamina por conta do choque séptico.
Desfechos	Cicatrização total da ferida (x) Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) () Diminuição da dor/sintomas apresentados () Melhora do aspecto () Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) (x)
Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Insuficiência Renal Tabagismo () Etilismo () Estado nutricional () Idade (x) Sexo (x) Etnia/Raça () Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)
Controle de Variáveis Extrínsecas	Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Através de circulação extracorpórea e tópica (água e óleo ozonizados para um efeito sinérgico). Uso de antibióticos () Qual(is)? Sistêmico, não cita qual. Número de sessões (x) Dose utilizada (x) Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos () Qual (is)? Não cita. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização () Qual(is)? Não cita.
Resultados e conclusão dos autores	- Após o segundo tratamento com a extracorpórea a febre cessou e o estado de consciência foi recuperado. Após o quinto tratamento com a extracorpórea e 10 dias de tratamento tópico, as feridas apresentaram uma mudança radical, com desaparecimento do tecido necrótico e início de tecido de granulação. O paciente começou a se alimentar e saiu do leito logo. Os exames sanguíneos laboratoriais retornaram à normalidade. Após as 14 sessões de extracorpórea todas as feridas cicatrizaram quase que totalmente. - Os autores citam o efeito bactericida do ozônio e que é importante que seja utilizada uma dose correta para que o gás não seja tóxico ao epitélio pulmonar. Citam o efeito do ozônio sobre as plaquetas (fazem-as liberar seu fator de crescimento), o que acelera a cicatrização. Relatam que a ozonização por circulação extracorpórea melhora a oxigenação dos tecidos isquêmicos e a proliferação tecidual. Revelam que 700 tratamentos já tinham sido desenvolvidos no Departamento e que o método é atóxico e tem grande potencial terapêutico. - O método foi desenvolvido em 10anos, primeiro <i>in vitro</i> , depois em ovelhas e finalmente nos humanos. Os autores se referem maravilhados com o sucesso atingido para este paciente, pois a consciência foi recuperada em um curto tempo, as feridas devastadoras (causadas por um agente infeccioso) que não respondiam à antibioticoterapia cicatrizaram em 2 meses.
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E38
Título	Antimicrobial effects of potassium permanganic alone and in combination with ozone treatment
Autor(es)	Gehring W.; Glutsch J.; Schonian U.; Gehse M.; Gloor M.
Base de Dados onde foi encontrado	EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	Phlebologie, 21(1): 24-26
Ano de Publicação	1992
País de Publicação	Alemanha
Idioma de Publicação	Alemão
Escopo	Investigar os efeitos antimicrobianos do permanganato de potássio sozinho e em combinação com o ozônio <i>in vivo</i> . E, <i>in vitro</i> comparar os efeitos antimicrobianos dos antissépticos mais utilizados e do ozônio sobre os microorganismos mais comumente encontrados em feridas.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado (x) Ensaio clínico não randomizado 2- (x) Controlados () Não controlados 3- Tipo de cegamento: aberto 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável () Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 34 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> (x)
População estudada	- Pacientes com úlceras crurais, 26 homens e 8 mulheres, com idades entre 32 e 90 anos (média de 70,8). As úlceras foram causadas em 6 casos por uma síndrome pós-trombótica, em 11 por varicose, em 7 por insuficiência venosa isolada e em 10 por doença arterio-venosa mista. - O grupo A continha 16 pacientes. Em 3 dias consecutivos foi realizado curativo úmido com permanganato de potássio 1 a 6000 em solução aquosa. - O grupo B continha 18 pacientes, que além do curativo com permanganato receberam aplicação tópica de ozônio por 3 dias consecutivos.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: (x) Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: <i>bags</i> () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: 3. Periodicidade das sessões: 1x/dia. Dose utilizada: 75µg/ml, por 20 minutos. Gerador de ozônio utilizado: Ozonosan PM 83K, Fabricante Dr. J. Hansler GmbH, Aparelhos Eletrofisiológicos, Iffezheim. Método: os <i>bags</i> eram colocados nas pernas dos pacientes e eram hermeticamente fechados. Estes eram conectados ao gerador de ozônio. Uma boa ventilação da sala onde isso era realizado era primordial para que a concentração do gás no ambiente não fosse alta.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou	- Permanganato de Potássio 1 a 6000 solução aquosa.

medicamentos utilizados durante o estudo	
Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida ()</p> <p>Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) ()</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados ()</p> <p>Melhora do aspecto (x)</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Citadas acima.</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade (x)</p> <p>Sexo (x)</p> <p>Etnia/Raça ()</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Tópica através de <i>bags</i>.</p> <p>Uso de antibióticos (x)</p> <p>Qual(is)? Não utilizou.</p> <p>Número de sessões (x)</p> <p>Dose utilizada (x)</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Não cita se eram utilizados outros medicamentos pelos pacientes.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)? Permanganato de potássio.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- A cultura das feridas era feita através do sistema Culturette® antes e no terceiro dia do tratamento. Foram encontrados <i>Staphylococcus aureus</i> em 52,9% das feridas. No grupo tratado com permanganato mais ozônio, todos os microorganismos foram inibidos de forma variável, ao contrário do tratamento só com permanganato. O tratamento com ozônio diminuiu pela metade a contagem de <i>Pseudomonas</i> nas feridas. Tal bactéria é conhecida por impedir a cicatrização das feridas.</p> <p>- No estudo <i>in vitro</i> foi testado o poder bactericida de vários antissépticos (incluindo violeta de genciana, verde brilhante, PVPI, etc.) além do permanganato de potássio. Este último também não apresentou <i>in vitro</i> um desempenho satisfatório. Somente as enterobactérias tiveram redução na contagem. Alguns microorganismos tiveram sua contagem drasticamente aumentada após 3 dias de permanganato. Entretanto, a eficácia foi significativamente melhor com uso do ozônio <i>in vitro</i> associado. Todos os microorganismos, sem exceção, sofreram inibição do crescimento em graus variados.</p> <p>- Os autores concluem que a ozonioterapia no tratamento antimicrobiano tópico de úlceras crurais é muito vantajosa, pois não existe risco de sensibilização e de indução de resistência. Relatam que as observações de 3 dias não podem concluir até que ponto o gás contribui para a limpeza da ferida e para sua epitelização, e que demais estudos precisam ser feitos.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E40
Título	Notes on the efficacy of an ozonized balneotherapeutic treatment in patients with peripheral vasculopathy
Autor(es)	Tattoni G.; Franchina A.
Base de Dados onde foi encontrado	EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	Minerva Cardioangiologica, 25(9): 745-748
Ano de Publicação	1977
País de Publicação	Itália
Idioma de Publicação	Italiano
Escopo	Avaliar a eficácia de um tratamento ozonioterápico sobre casos de vasculopatias periféricas.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 30 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	Pacientes portadores de vasculopatia periférica de membros inferiores (arterial ou venosa) em diversas fase de evolução. Dentre os pacientes com flebopatia foram identificados 3 grupos de 5 pacientes de acordo com o estado geral: um deles com portadores de síndrome varicosa sem lesões ulcerativas; outro com portadores de úlcera pós-flebítica e o terceiro com pacientes safenados, que apresentavam edema e inflamação na ferida cirúrgica. Os outros 15 pacientes eram portadores de arteriopatia.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: (x) Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: balneoterapia () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: não cita. Relata apenas que as observações foram feitas durante 20 dias. Periodicidade das sessões: não cita. Dose utilizada: não cita. Gerador de ozônio utilizado: Idromagic O ₃ , Skandital Italiana Método: O paciente mergulha o membro afetado na banheira onde o ar ozonizado é borbulhado sob pressão.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	O artigo cita apenas que foi feito uso de antibióticos, porém não cita quais nem para quais pacientes. Não é possível saber se outras medicações foram utilizadas pelos pacientes.
Desfechos	Cicatrização total da ferida (x) Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de

	<p>granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x)</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados (x)</p> <p>Melhora do aspecto ()</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Cita apenas a vasculopatia periférica.</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade ()</p> <p>Sexo ()</p> <p>Etnia/Raça ()</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Tópica através de balneoterapia.</p> <p>Uso de antibióticos ()</p> <p>Qual(is)? Não é possível saber quais antibióticos foram utilizados.</p> <p>Número de sessões ()</p> <p>Dose utilizada ()</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Não cita se foram utilizados outros medicamentos pelos pacientes.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)? Não cita se foram utilizados ou não.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- Dentre os pacientes com flebopatia (15):</p> <p>No grupo de pacientes sem lesões ulcerativas, já após algumas imersões relataram uma redução da sensação de peso e cansaço nos membros inferiores e maior tonicidade destas. Perto do final do tratamento a tendência ao edema maleolar havia desaparecido.</p> <p>No grupo de pacientes com úlcera pós-flebítica houve uma boa estabilização das lesões e uma estimulação da granulação, porém sem a indução de uma cicatrização direta da ferida.</p> <p>No grupo de pacientes safenados, a ozonioterapia apresentou os resultados mais brilhantes: após 2 ou 3 sessões apenas percebeu-se uma repentina resolução do processo inflamatório e do edema e os pacientes puderam retomar a deambulação devido ao fim da dor.</p> <p>- Dentre os pacientes com arteriopatia (15):</p> <p>6 deles tinham uma arteriopatia obliterante arteriosclerótica de membros inferiores no estágio III (dor em repouso). Os resultados foram discordantes,mas no geral negativos. Para 2 pacientes até o final do tratamento não houve melhoria alguma. Para os outros 4 os pacientes pediram a interrupção do tratamento pois a sintomatologia dolorosa foi exacerbada com esta terapia.</p> <p>Em 8 pacientes com gangrena circunscrita aos dedos e submetidos à gangliotectomia torácia e lombar foram encontrados resultados claramente positivos (o gás foi válido para a cicatrização das lesões e para o estímulo da granulação).</p> <p>Em pacientes com coto de amputação no terço inferior da coxa com deiscência também houve excelente êxito com o tratamento.</p> <p>Quando já não era possível dominar o processo apenas com a terapia antibiótica, a associação com o ozônio foi válida para demarcar rapidamente as partes necróticas e o coto pôde cicatrizar por segunda intenção.</p> <p>- Os autores concluem que o tratamento de vasculopatia periférica com balneoterapia ozonizada pode ser eficaz quando houver indicação adequada. Relatam ser necessário o desenvolvimento de outros estudos para compreender melhor o tipo de paciente e a fase evolutiva mais idônea para o tratamento.</p>
Conflito de Interesse	<p>Sim () Não (x)</p>

Número do Estudo	E48
Título	Acción del aceite ozonizado sobre la cicatrización de heridas de piel en animales de experimentación
Autor(es)	Anta A.S.; Rojas P.D.; González G.R.; Sánchez E.L.; Santos E.D.; Pino L.B.
Base de Dados onde foi encontrado	EMBASE
Periódico/Revista onde foi publicado	CENIC Ciencias Biológicas, vol.29, n.3, 181-184
Ano de Publicação	1998
País de Publicação	Cuba
Idioma de Publicação	Espanhol
Escopo	Esclarecer os efeitos do ozônio sobre a cicatrização de feridas através de um estudo com óleo de girassol ozonizado.
Tipo de Estudo	Experimental 1- <input checked="" type="checkbox"/> Ensaio clínico randomizado <input type="checkbox"/> Ensaio clínico não randomizado 2- <input checked="" type="checkbox"/> Controlados <input type="checkbox"/> Não controlados 3- Tipo de cegamento: aberto 4- Relato de caso <input type="checkbox"/> Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/> Critérios de inclusão e exclusão Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/>
Casística	Número de sujeitos: 60 Tipo de população: adultos <input type="checkbox"/> ratos <input checked="" type="checkbox"/> Raça: Balc-C <i>In vitro</i> <input type="checkbox"/>
População estudada	Ratos machos com peso entre 25 e 30g.
Perdas de sujeitos	<input type="checkbox"/> Sim, de: <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita <input type="checkbox"/> Não se aplica <input type="checkbox"/>
Local onde foi desenvolvido o estudo	Centro de Investigações do Ozônio, Havana.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	<input type="checkbox"/> insuflação retal <input checked="" type="checkbox"/> tópica: através de óleo de girassol ozonizado. <input type="checkbox"/> auto-hemoterapia maior <input type="checkbox"/> auto-hemoterapia menor <input type="checkbox"/> oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: 32. Periodicidade das sessões: 1x/dia. Dose utilizada: não cita. Gerador de ozônio utilizado: Não cita. Refere-se apenas à marca do óleo de girassol ozonizado (OLEOZON®). Método: cita apenas que foi aplicado o óleo nas feridas, de modo igual em todas.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	O grupo controle (n=30) recebeu óleo de girassol e o experimental (n=30) recebeu óleo de girassol ozonizado.
Desfechos	Cicatrização total da ferida <input type="checkbox"/> Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) <input checked="" type="checkbox"/> Diminuição da dor/sintomas apresentados <input type="checkbox"/> Melhora do aspecto <input type="checkbox"/> Diminuição de odor <input type="checkbox"/>

	Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()
Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Ratos eram saudáveis. Tabagismo () Etismo () Estado nutricional (x) Idade (x) Sexo (x) Etnia/Raça (x) Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)
Controle de Variáveis Extrínsecas	Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Tópica. Uso de antibióticos (x) Qual(is)? Não utilizou. Número de sessões (x) Dose utilizada (x) Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos (x) Qual (is)? Não utilizou. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização (x) Qual(is)? Não utilizou.
Resultados e conclusão dos autores	<p>Foi provocada uma ferida de igual tamanho na região central entre os pavilhões auriculares dos ratos. Mediram o diâmetro das feridas e sacrificaram 3 ratos de cada grupo em 24h, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 e 32 dias e fizeram cortes histológicos para avaliação do processo de cicatrização.</p> <ul style="list-style-type: none"> - O grupo tratado com ozônio apresentou maior redução no diâmetro e na área da ferida quando comparado ao grupo controle. Com 24h foi observado nas feridas um aumento de vasos sanguíneos, da quantidade de hemácias e de leucócitos, uma mudança na característica das células endoteliais (tornaram-se mais claras e com núcleos ovulares) e edema, em ambos os grupos. - Porém, a concentração de leucócitos no tecido foi maior entre o grupo experimental. - Com 48h, em ambos os grupos, observava-se queratina e um processo de reepitelização nas feridas, mas no grupo experimental o aumento do epitélio nas feridas foi maior. - As análises no processo de cicatrização permitiram concluir que não há modificação da sequência deste processo quando as feridas são tratadas com óleo ozonizado, porém este tem ação favorecedora sobre a cicatrização.
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E49
Título	Therapeutic Effects of Cutaneous Wound Healing by Ozonated Olive Oil
Autor(es)	Kwon, HJ; Kim, HS; Noh, SU; Lee, YJ; Kang, YS; Kim, MY; Kim, HO; Park, YM
Base de Dados onde foi encontrado	OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	Journal of Investigative Dermatology, 126 (Supplement S3) s112, August
Ano de Publicação	2006
País de Publicação	Coréia
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Avaliar o efeito tópico <i>in vivo</i> do óleo de oliva ozonizado na cicatrização de feridas de porcos guínea e elucidar seus mecanismos.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não foi possível identificar pelo artigo. 2- (x) Controlados () Não controlados 3- Tipo de cegamento: aberto 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita (x) Não aplicável () Critérios de inclusão e exclusão Sim () Não () Não cita (x) Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: não cita. Tipo de população: adultos () ratos () Raça: <i>In vitro</i> () Porcos guínea.
População estudada	Porcos guínea saudáveis que foram submetidos à feridas provocadas.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: () Não (x) Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: óleo de oliva ozonizado. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: não cita. Periodicidade das sessões: 1x/dia. Dose utilizada: não cita. Gerador de ozônio utilizado: não cita. Cita apenas a marca do óleo de oliva ozonizado (OZOO, Aurora Inc.). Método: o óleo era aplicado topicamente nas feridas dos porcos guínea. Não cita maiores detalhes.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	O grupo controle foi tratado apenas com óleo de oliva puro comum e o experimental apenas com óleo de oliva ozonizado.
Desfechos	Cicatrização total da ferida () Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x) Diminuição da dor/sintomas apresentados () Melhora do aspecto () Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()

Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Porcos guínea saudáveis. Tabagismo () Etilismo () Estado nutricional () Idade () Sexo () Etnia/Raça (x) Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)
Controle de Variáveis Extrínsecas	Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Tópica, através de óleo de oliva ozonizado. Uso de antibióticos (x) Qual(is)? Não utilizou. Número de sessões () Dose utilizada () Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos (x) Qual (is)? Não utilizou. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização () Qual(is)? Não utilizou.
Resultados e conclusão dos autores	<ul style="list-style-type: none"> - Rotineiramente eram feitos testes com hematoxilina-eosina e testes imuno-histoquímicos para fator de crescimento de fibroblastos, fator de crescimento β-transformador, fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), fatores de crescimento derivado de plaquetas, todos associados com o mecanismo de cicatrização de feridas. O tamanho da ferida e a área residual (tamanho final/inicial) foram medidos com 3, 5, 7 e 11 dias, após a ferida ter sido feita, através de análise fotográfica. - O grupo experimental recuperou-se mais rapidamente que o controle e tamanhos menores foram observados nas feridas com 3, 5, 7 e 11 dias. Além disso, a área residual das feridas tratadas com ozônio diminuiu significativamente nos 5 e 7 dias após a ferida ter sido feita. - As análises imuno-histoquímicas demonstraram uma super-regulação da expressão do VEGF nas bordas das áreas das feridas tratadas com ozônio, no dia 7, em comparação com o grupo controle. - Os autores concluem que a aplicação tópica em dose baixa, precisa e controlada do ozônio como um óleo de oliva ozonizado antioxidante acelera a reparação cutânea das feridas em porcos guínea.
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E50
Título	Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds
Autor(es)	Rodrigues KL; Cardoso, CC; Caputo, LR; Carvalho, JCT; Fiorini, JE; Schneedorf, JM
Base de Dados onde foi encontrado	OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	Inflammopharmacology. 12(3):261-270
Ano de Publicação	2004
País de Publicação	Itália
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Testar a atividade antimicrobiana do óleo de girassol ozonizado Bioperoxoil® sobre alguns microorganismos <i>in vitro</i> e sua influência na cicatrização de feridas de ratos.
Tipo de Estudo	Experimental 1- <input checked="" type="checkbox"/> Ensaio clínico randomizado <input type="checkbox"/> Ensaio clínico não randomizado 2- <input checked="" type="checkbox"/> Controlados <input type="checkbox"/> Não controlados 3- Tipo de cegamento: aberto 4- Relato de caso <input type="checkbox"/> Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/> Critérios de inclusão e exclusão Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita <input type="checkbox"/> Não aplicável <input type="checkbox"/>
Casuística	Número de sujeitos: 15 Tipo de população: adultos <input type="checkbox"/> ratos <input checked="" type="checkbox"/> Raça: Wistar <i>In vitro</i> <input checked="" type="checkbox"/>
População estudada	- Ratos machos pesando de 150 a 200g foram armazenados em condições controladas (12h de luz, 12h de escuridão), temperatura ambiente e 60% de umidade. Os animais foram divididos em 3 grupos. Água e comida eram fornecidas à vontade. Os ratos foram anestesiados e nas áreas dorsais depiladas foram feitas feridas incisionais de 6mm e posteriormente foi inoculado nas feridas o <i>Staphylococcus aureus</i> em quantidade controlada. - Após 24h os grupos eram tratados topicamente. Um deles com um óleo de semente girassol, o outro com 5mg/kg de neomicina-clostebol, e o outro com o Bioperoxoil® (30% de óleo de semente de girassol ozonizado e 0,5% de ácido alfa-lipóico), todos por 7 dias. Mudanças no diâmetro das feridas foram medidas por um método analítico. Após os 7 dias os animais eram sacrificados. Então, amostras de tecidos eram retiradas, incluindo a área das feridas. Se alguma ferida apresentasse secreção purulenta, era colhido cultura.
Perdas de sujeitos	<input type="checkbox"/> Sim, de: <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não cita Não se aplica <input type="checkbox"/>
Local onde foi desenvolvido o estudo	Universidade de Milão, Itália.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	<input type="checkbox"/> insuflação retal <input checked="" type="checkbox"/> tópica: óleo ozonizado <input type="checkbox"/> auto-hemoterapia maior <input type="checkbox"/> auto-hemoterapia menor <input type="checkbox"/> oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: 7. Periodicidade das sessões: 1x/dia. Dose utilizada: 3,5mg/ml. Gerador de ozônio utilizado: não cita. Método: tratamento tópico com o Bioperoxoil®. Não cita maiores detalhes.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação	O grupo tratado com o Bioperoxoil® recebeu apenas este produto. Outros produtos/medicamentos foram utilizados somente nos outros grupos.

com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	
Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida (x)</p> <p>Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida..) ()</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados ()</p> <p>Melhora do aspecto(x)</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Todos os ratos eram saudáveis.</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional (x)</p> <p>Idade ()</p> <p>Sexo (x)</p> <p>Etnia/Raça (x)</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Tópica através do óleo ozonizado.</p> <p>Uso de antibióticos (x)</p> <p>Qual(is)? Não utilizou.</p> <p>Número de sessões (x)</p> <p>Dose utilizada (x)</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos (x)</p> <p>Qual (is)? Não utilizou.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização (x)</p> <p>Qual(is)? Não utilizou.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- <i>In vitro</i>: foi testada a susceptibilidade de alguns antibióticos em comparação com o Bioperoxoil® (10µg/ml oxacilina; 100µg/ml gentamicina; 3.5mg/ml Bioperoxoil® e 7.0mg/ml Bioperoxoil®). Os resultados indicaram que o <i>S. aureus</i> foi o microorganismo mais susceptível ao óleo ozonizado. <i>S. typhimurium</i> e <i>E. coli</i> foram os mais resistentes ao óleo ozonizado. Quando comparado a outros agentes antimicrobianos (cetoconazol, ampicilina, azitromicina, ceftriaxone, oxacilina), o Bioperoxoil® a 3.5mg/ml apresentou os efeitos mais significantes contra diversas cepas de bactérias.</p> <p>- <i>In vivo</i>: Tanto o grupo tratado com o Bioperoxoil® 3.5mg/ml quanto o grupo tratado com neomicina-clostebol 5mg/kg tiveram o tempo de cicatrização diminuído em comparação ao grupo tratado com óleo de semente de girassol. No grupo tratado com o Bioperoxoil® no sétimo dia, a redução do diâmetro da ferida alcançada foi de 65% em comparação com o grupo tratado com neomicina-clostebol 5mg/kg.</p> <p>- Na análise dos tecidos retirados após sacrificarem os ratos: no grupo tratado só com o óleo de semente de girassol foi encontrado na ferida: secreção purulenta, áreas de necrose e inflamação aguda. No grupo tratado com neomicina-clostebol 5mg/kg foi encontrada uma intensa neovascularização e infiltração celular, indicando a presença de reação inflamatória aguda. No entanto, o grupo tratado com o Bioperoxoil® 3.5mg/ml apresentou um epitélio de granulação maduro, sugerindo total recuperação do tecido. Assim, concluem que o Bioperoxoil® tem melhor atividade antimicrobiana, antiinflamatória e cicatrizante em comparação com agentes antimicrobianos comercialmente disponíveis.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E51
Título	Ozone-therapy in treatment of diabetic foot ulcers: a suggestive approach in wound bed preparation.
Autor(es)	Anichini, R; Bellis, A. De; Butelli, L; Gioffredi, M; Gori, R; Picciafuochi, R; Nannelli, S; Rossetti, R; Alviggi, L
Base de Dados onde foi encontrado	OVID
Periódico/Revista onde foi publicado	European Journal of Clinical Investigation, Supplement. 33 (Supplement 1):46-47, April
Ano de Publicação	2003
País de Publicação	Itália
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Investigar os efeitos da ozonioterapia tópica no tratamento de úlceras de pés diabéticos.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 34 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	21 homens e 13 mulheres com úlceras de pés diabéticos crônicas, com idade média de 58 anos (mais ou menos 13) e com duração do diabetes de 20 anos (mais ou menos 13). As lesões foram classificadas de acordo com o sistema de classificação de feridas Texas e todas elas estavam no estágio I ou mais e com diferentes graus de infecção, isquemia, ou os dois associados.
Perdas de sujeitos	() Sim, de: (x) Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: Não cita qual. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: Não cita. Periodicidade das sessões: 2 ou 3x/semana. Dose utilizada: Não cita. Gerador de ozônio utilizado: Não cita. Método: Todas as feridas foram tratadas com ozonioterapia tópica. Não fornece maiores detalhes.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	Não há informações sobre uso de outros produtos ou medicamentos no artigo.
Desfechos	Cicatrização total da ferida (x) Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x) Diminuição da dor/sintomas apresentados ()

	Melhora do aspecto(x) Diminuição de odor () Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()
Controle de Variáveis Intrínsecas	Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Cita apenas o DM. Tabagismo () Etismo () Estado nutricional () Idade (x) Sexo (x) Etnia/Raça () Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)
Controle de Variáveis Extrínsecas	Tipos de aplicação do ozônio (x) Qual(is)? Tópica. Uso de antibióticos () Qual(is)? Não cita se utilizou ou não. Número de sessões () Não cita. Dose utilizada () Não cita. Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos () Qual (is)? Não cita se utilizou ou não. Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização () Qual(is)? Não cita se utilizou ou não.
Resultados e conclusão dos autores	- 53% dos pacientes cicatrizaram suas feridas em 20 semanas; 34% reduziram a superfície da ferida em mais de 50%. Em 18% dos pacientes a ozonioterapia pareceu não ter efeito na cicatrização das feridas, mas em todos os casos houve diminuição da contagem bacteriana, uma redução do exsudato, um controle do edema e uma estimulação acelerada do tecido de granulação. - Concluem que a ozonioterapia acelera a cicatrização, reduz a necessidade de amputação e aumenta o número de feridas completamente cicatrizadas.
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Número do Estudo	E52
Título	O2-O3-therapy of nonhealing foot and leg ulcers in diabetic patients
Autor(es)	Bearzatto, A; Vaiano, F; Franzini, M.
Base de Dados onde foi encontrado	OID
Periódico/Revista onde foi publicado	European Journal of Clinical Investigation, Supplement. 33 (Supplement 1):44, April / 37th Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation - Italy 2-5 April 2003: Workshops: Workshop 9: Oxygen-ozone therapy: clinical and experimental studies SIOOT (Italian Society for the Oxygen-Ozone Therapy) - ESCI Workshop.
Ano de Publicação	2003
País de Publicação	Itália
Idioma de Publicação	Inglês
Escopo	Avaliar os efeitos da ozonioterapia de acordo com os <i>guidelines</i> da Italian Society of Oxygen-Ozone Therapy em pacientes com DM e com úlceras de perna ou pé que não cicatrizavam e que já haviam sido submetidos ao tratamento preconizado pelo "Diabetic Foot international Consensus".
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim (x) Não () Não cita () Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 60 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	58 pacientes com DM tipo 2 e 2 tipo 1, 44 homens e 16 mulheres, com idade média de 67.5 anos (25 a 95).
Perdas de sujeitos	(x) Sim, de: 6 pacientes () Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Não cita.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: através de uma atmosfera local hiperbárica de oxigênio-ozônio ou de uma infiltração local superficial com pequena quantidade de oxigênio-ozônio. Não fornece maiores detalhes. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: Não cita. Periodicidade das sessões: 1 a 3x/semana. Dose utilizada: Não cita. Gerador de ozônio utilizado: Não cita. Método: Todas as feridas foram tratadas com ozonioterapia tópica. Não fornece maiores detalhes.
Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	Não há informações sobre uso de outros produtos ou medicamentos no artigo.
Desfechos	Cicatrização total da ferida (x) Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de

	<p>granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x)</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados ()</p> <p>Melhora do aspecto ()</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Cita apenas o DM.</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade (x)</p> <p>Sexo (x)</p> <p>Etnia/Raça ()</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Tópica.</p> <p>Uso de antibióticos ()</p> <p>Qual(is)? Não cita se utilizou ou não.</p> <p>Número de sessões () Não cita.</p> <p>Dose utilizada () Não cita.</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Não cita se utilizou ou não.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)? Não cita se utilizou ou não.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- 38,9% (21) dos pacientes tiveram uma recuperação total de suas feridas; 14,8% (8) tiveram uma boa melhora (cicatrização >50% da superfície da ferida); 16 pacientes tiveram pouca melhora (cicatrização <50% da superfície da ferida); 3 pacientes não obtiveram nenhuma mudança e 6 pacientes desenvolveram piora das feridas. Úlceras em estágio A e B e nível I e II de acordo com TWCS tiveram um desfecho melhor.</p> <p>- Os autores concluem que bons desfechos deveriam encorajar a ozonioterapia em pacientes com DM portadores de feridas de pé e perna que não cicatrizam.</p>
Conflito de Interesse	<p>Sim () Não (x)</p>

Número do Estudo	E55
Título	Aplicação de ozônio a baixa pressão em úlceras crônicas - Primeiros resultados de um estudo clínico (Ozon-Unterdruckbegasung bei chronischen Ulzerationen – Erste Ergebnisse einer klinischen Studie)
Autor(es)	Calderon N., Kaufmann T.
Base de Dados onde foi encontrado	Não se aplica.
Periódico/Revista onde foi publicado	Livro: Ozone-Handbuch Grundlagen – Prävention – Therapie Viebahn – Hänslar – Knoch, ecomed, v-7.2.3.
Ano de Publicação	2001
País de Publicação	Alemanha
Idioma de Publicação	Alemão
Escopo	Baseado nos fundamentos do ozônio, desenvolver um estudo clínico para o tratamento de feridas infectadas, de difícil cicatrização e com distúrbios crônicos de cicatrização.
Tipo de Estudo	Experimental 1- () Ensaio clínico randomizado () Ensaio clínico não randomizado Não aplicável. 2- () Controlados (x) Não controlados 3- Tipo de cegamento: não aplicável. 4- Relato de caso () Análise estatística de distribuição de casos nos grupos controle e de intervenção Sim () Não () Não cita () Não aplicável (x) Critérios de inclusão e exclusão Sim () Não () Não cita (x) Não aplicável ()
Casuística	Número de sujeitos: 121 Tipo de população: adultos (x) ratos () Raça: <i>In vitro</i> ()
População estudada	No período de Agosto de 1997 a Agosto de 2001, foram incluídos 121 pacientes com úlceras venosas, gangrena arterial e diabética.
Perdas de sujeitos	(x) Sim, de: 26 pacientes () Não () Não cita Não se aplica ()
Local onde foi desenvolvido o estudo	Departamento de Cirurgia Plástica e Reconstructiva do Bien Zion Medical Center em Haifa.
Intervenção: tipo de aplicação de ozônio	() insuflação retal (x) tópica: através de “botas de baixa pressão e botas de tratamento rígida”. () auto-hemoterapia maior () auto-hemoterapia menor () oxigenação e ozonização do sangue por circulação extracorpórea Número de sessões realizadas: variou de 4 a 92 sessões (média de 25), de acordo com a gravidade da ferida, entre os pacientes com gangrena diabética e de 3 a 55 (média de 18) sessões entre os pacientes com úlcera venosa. Periodicidade das sessões: 4x/semana, 30 minutos para feridas muito infectadas e para feridas em recuperação 2x/semana, 30 minutos. Dose utilizada: 70 a 80µg/ml para feridas muito infectadas e 30 a 40µg/ml para feridas em recuperação. Gerador de ozônio utilizado: OZOTER 101, SMP Recovery Technologies. Método: Alguns pacientes foram tratados da forma “estática”, através de uma “bota de baixa pressão” (fabricada individualmente e adaptada ao paciente), na qual a extremidade ficou exposta sob condições normobáricas ao ozônio medicinal. Outros pacientes receberam uma aplicação de baixa pressão com fluxo contínuo da mistura oxigênio-ozônio, com pressão ligeiramente baixa, através de uma “bota de tratamento rígida”. Para úlceras venosas utilizou-se pressão hipobárica de -5mbar, para gangrena arterial e diabética uma pressão hipobárica de -50mbar. Assim, o ar ambiente era mantido livre de ozônio durante o procedimento.

Controle: tipo de curativo / produto / medicamentos convencionais para feridas que foram utilizados em comparação ou associação com o ozônio ou medicamentos utilizados durante o estudo	<p>- Cita que adicionalmente ao ozônio eram utilizados antibióticos quando necessário (não cita quais nem para quais pacientes), desbridamento, irrigação da ferida e após cobertura com gaze seca ou úmida, e quando necessário eram aplicados curativos estéreis com solução fisiológica, hidrocolóides ou curativo compressivo.</p> <p>- Exames bacteriológicos eram feitos 1x/semana antes e após o tratamento.</p>
Desfechos	<p>Cicatrização total da ferida (x)</p> <p>Estimulação ou melhora do processo de cicatrização (aumento do tecido de granulação, epitelização, diminuição do tamanho da ferida...) (x)</p> <p>Diminuição da dor/sintomas apresentados ()</p> <p>Melhora do aspecto(x)</p> <p>Diminuição de odor ()</p> <p>Melhora dos exames laboratoriais (hemograma/leucograma) ()</p>
Controle de Variáveis Intrínsecas	<p>Presença de doenças de base (x) Qual(is)? Cita apenas o DM, insuficiência venosa e arterial.</p> <p>Tabagismo ()</p> <p>Etilismo ()</p> <p>Estado nutricional ()</p> <p>Idade ()</p> <p>Sexo ()</p> <p>Etnia/Raça ()</p> <p>Características da ferida (crônica, aguda, contaminada) (x)</p>
Controle de Variáveis Extrínsecas	<p>Tipos de aplicação do ozônio (x)</p> <p>Qual(is)? Tópica.</p> <p>Uso de antibióticos ()</p> <p>Qual(is)? Não cita se utilizou tópico, sistêmico ou os dois.</p> <p>Número de sessões (x)</p> <p>Dose utilizada (x)</p> <p>Uso de outros medicamentos tópicos ou sistêmicos ()</p> <p>Qual (is)? Citados acima.</p> <p>Uso de curativos com produtos que favoreçam a cicatrização ()</p> <p>Qual(is)? Citados acima.</p>
Resultados e conclusão dos autores	<p>- No total foram tratados 121 pacientes neste período estabelecido, porém 3 dels foram transferidos dentro do hospital e por isso não foram incluídos na estatística. O tamanho das feridas foi de até 77cm². Entre os 66 pacientes com gangrena diabética, 38 tinham doença vascular periférica associada e 15 interromperam o tratamento por piora da situação geral, problemas familiares ou outras doenças. Assim, restaram 51 pacientes com gangrena diabética no estudo. Em 40 deles, a cura foi total.</p> <p>- A duração média do tratamento foi de 60 dias (8 a 253 dias). Praticamente todas as úlceras no início do tratamento apresentavam evolução crônica, existiam em média há 13 meses (1 a 21 meses). Em 15 dos 40 pacientes curados foi realizado um enxerto cutâneo. Em 11 dos 51 pacientes não foi obtido um resultado positivo após um período de tratamento de 52 dias (8 a 108 dias) e um número médio de 35 aplicações (5 a 84). Estas úlceras tinham em média 26 meses de idade (entre 1 e 216 meses). Entre os pacientes com úlcera venosa, 52 dos 118, 8 interromperam o tratamento pelos mesmos motivos já citados acima. - Dos 44 restantes, 39 tiveram uma recuperação completa em um período médio de 41 dias (8 a 120 dias). As úlceras tinham em média 10,7 meses de idade (1 a 120 meses) e em 14 pacientes foi realizado enxerto cutâneo. 5 pacientes não obtiveram sucesso apesar de um período médio de tratamento de 43,6 dias (25 a 63) e 25 sessões por paciente (10 a 40 sessões).</p> <p>- As úlceras tratadas sem sucesso tinham idade média de 6,3 meses (2,5 a 10 meses). Ou seja, do total de 118 pacientes, 23 interromperam o tratamento, dos 95 restantes, 79 tiveram cicatrização total, dos quais 29 foram submetidos a um enxerto cutâneo. 16 pacientes não obtiveram sucesso no tratamento e entre eles 4 sofreram amputações. Em média, as úlceras tinham 14,1 meses de idade, o tempo de recuperação foi de 49 dias com 95,7 sessões por paciente. 18 pacientes do total, nos quais estavam previstas amputações antes do tratamento com ozônio, se recuperaram totalmente. Os enxertos</p>

	<p>cutâneos inevitáveis foram bem sucedidos por causa de uma boa granulação devida ao uso do ozônio. Os exames bacteriológicos demonstraram já após 24 a 48 horas ausência de microorganismos e, mesmo nos casos sem sucesso, foi obtido um mínimo efeito bacteriostático. A avaliação do processo de cicatrização foi feita com base em fotografias digitais e em uma avaliação planimétrica computadorizada do tamanho das lesões.</p> <p>- Os autores concluem que com base nos bons resultados, o estudo seria ampliado para um número maior de pacientes e os resultados seriam publicados.</p>
Conflito de Interesse	Sim () Não (x)

Anexo 3 - Estudos excluídos devido ao idioma, segundo dados da publicação. São Paulo, 2007.

Número do estudo	Base de Dados onde foi encontrado	Onde foi publicado	Título	Autores	País de public.	Ano de public.	Idioma da public.
E4	PubMed / EMBASE	Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. Sep-Oct; (5):17-20	Efficacy of different methods of ozone therapy in vascular complications of diabetes mellitus	Kulikov AG, Turova EA, Shcherbina TM, Kisileva OM.	Rússia	2002	Russo
E6	MEDLINE / EMBASE / OVID	Khirurgiia (Mosk); (1):36-39	Ozone-ultrasonic therapy in treatment of purulent wounds	Lipatov KV, Sopromadze MA, Shekhter AB, Rudenko TG, Emel'ianov Alu.	Rússia	2002	Russo
E7	MEDLINE / EMBASE	Khirurgiia (Mosk); (10):56-61	Use of physical methods in the treatment of purulent wounds	Lipatov KV, Sopromadze MA, Emel'ianov Alu, Kanorskii ID.	Rússia	2001	Russo
E8	MEDLINE / PubMed / EMBASE / OVID	Khirurgiia (Mosk); (8):23-24	Wound treatment using the flow of an ozonized solution under high pressure	Bulynin VI, Ermakova AI, Glukhov AA, Mozhurov IP.	Rússia	1998	Russo
E19	PubMed	Zhonghua Shao Shang Za Zhi, Jun; 16 (3): 163-5	The role of ozone solution on debridement and sterilization of burn wound	Xie W, Zhang L, Yang R.	China	2000	Chinês
E21	MEDLINE / EMBASE	Vnitri Lekarstvi; 52(5): 411-416 May	Infections and diabetic foot syndrome in field practice	Záhumensky E.	República Checa	2006	Checo
E24	PubMed	Stomatologia (Mosk); 82(2):36-8	Effect of ozone on antibiotic sensitivity of microorganisms	Daulbaeva AA, Baizakova GT.	Rússia	2003	Russo
E28	PubMed / EMBASE / OVID	Klin Khir.; (5):52-54.	The use of ozone for treating suppurative wounds	Beligotskii NN, Spiridonov MI, Seroshtanov AI, Trushin AS.	Ucrânia	1994	Russo
E34	EMBASE	Diabetologia Polska, 9(1): 45-51	Results of conservative treatment of crural ulceration in patients with diabetic foot syndrom after oxygen-ozone mixture application	Ponikowska I, Mackiewicz Z, Chojnowski J, Jundzitt W, Kasinski T, Wlodarczyk K.	Polónia	2002	polonês

Anexo 4 - Estudos não obtidos na íntegra devido aos pedidos de importação terem sido negados, segundo dados da publicação. São Paulo, 2007.

Número do estudo	Base de Dados onde foi encontrado	Onde foi publicado	Título	Autores	País de publicação	Ano de publicação	Idioma da publicação
E3	EMBASE	Journal Impegno Ospedaliero, Sezione Scientifica, 23: 1-2 (31-33)	Local treatment of chronic venous ulcers with ozone therapy	Colombo R, D'Angelo F, Vaghi M, Callini E, Zorzoli C.	Itália	2002	Italiano
E14	LILACS	Córdoba; s.n; 109 p.ilus.	Treatment of venous ulcers with i oxygenate	Zolfagharian, Arabalí.	Cuba?	2005	Espanhol
E30	EMBASE	Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonioterapia 5:1 (41-46)	Ulcers treated with ozone and growth factors	Vitoria JF.	Itália	2006	Italiano e Inglês
E43	EMBASE	CENIC Ciencias Biológicas, vol.20, n.1-2-3, 64-70.	Valor de la ozonoterapia en el tratamiento del pie diabético neuroinfecioso	Velasco N, Menéndez S, Montequín JF, Gómez M, Lima B, Montalvo JA, Díaz W, Eng L.	Cuba	1989	Espanhol
E44	EMBASE	CENIC Ciencias Biológicas, vol.20, n.1-2-3, 76-81.	Ozonioterapia en el tratamiento de las úlceras de miembros inferiores causadas por insuficiencia venosa crónica	Quiñones M, Menéndez S, Gómez M, Díaz W, Eng L, Vecino C.	Cuba	1989	Espanhol

Anexo 5 - Estudos não obtidos na íntegra no período de coleta de dados definido, segundo dados da publicação. São Paulo, 2007.

Número do estudo	Base de Dados onde foi encontrado	Onde foi publicado	Título	Autores	País de publicação	Ano de publicação	Idioma da publicação
E36	EMBASE	Orthopadische Praxis, 17(10): 828-830	Ozone therapy: a method for treatment of disorders of wound healing and blood flow in the foot?	Friedrich M, Springer F, Tilscher H.	Alemanha	1981	Alemão
E42	EMBASE	Z Haut Geschlechtskr, 42(17): 723-728	Ionozone radiation therapy. (An enrichment of the therapeutic possibilities in dermatology)	Z Haut Geschlechtskr, 42(17): 723-728	Alemanha	1967	Alemão