

PROTÓCOLOS CLÍNICOS RELACIONADOS AO USO TERAPÊUTICO DO OZÔNIO EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS E ULCERAÇÃO NOS PÉS¹

João Wesley Da Silva Galvão²

RESUMO

Introdução: A ozonioterapia é uma tecnologia adjuvante, com ação antimicrobiana e anti-inflamatória, que pode auxiliar o tratamento de feridas complexas, como as úlceras do pé diabético. Apesar da ozonioterapia não ser nova e já haver resultados divulgados na literatura, ainda há a necessidade de investigar sobre sua aplicação em diferentes concentrações, dosagem, tempo e frequência de exposição e o equipamento gerador de ozônio. **Objetivo:** Identificar as evidências científicas acerca dos protocolos clínicos relacionados ao uso terapêutico do ozônio em pessoas com diabetes mellitus e ulceração nos pés. **Método:** Trata-se de uma revisão integrativa, que teve como questão norteadora: “Quais as evidências científicas acerca dos protocolos clínicos relacionados ao uso terapêutico do ozônio em pessoas com diabetes mellitus e ulceração nos pés?”. No tocante a busca dos dados, utilizaram-se as bases de dados/portais: Base de Dados de Enfermagem (BDENF), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *National Library of Medicine* (PubMed), Sciverse Scopus (SCOPUS), EMBASE, Web of Science e ScienceDirect. Para a elaboração das estratégias de busca empregaram-se termos controlados extraídos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde, sendo "Úlcera", "Pé diabético" e "Ozonioterapia", bem como seus correspondentes em inglês, por meio do Medical Subject Headings. A estratégia de busca foi aplicada em julho de 2024, com ajuda dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que abordaram sobre protocolos clínicos que utilizaram o ozônio. Dois pesquisadores de forma independente avaliaram e selecionaram os artigos encontrados nas bases de dados, por meio da plataforma do Rayyan. Utilizou-se a classificação do nível de evidência dos estudos incluídos para a amostra conforme proposto por Melnyk e Fineout-Overholt e para avaliar a qualidade metodológica das evidências, optou-se por empregar o checklist para ensaios clínicos randomizados do Instituto Joanna Briggs. Os principais resultados dos estudos incluídos foram examinados, sintetizados e organizados em quadros. **Resultados:** A busca nas bases de dados resultou em 474 artigos científicos, dos quais seis artigos foram considerados elegíveis para compor a amostra da revisão integrativa. Assim, a partir dos protocolos analisados, as evidências sugerem aplicação diária, por via local, por meio da bolsa de ozônio (*bagging*), com tempo de aplicação de 30 minutos e total de 20 sessões. No que tange à concentração de ozônio, houve variação entre 35 mg/l e 80 mg/l. Os principais benefícios da utilização da terapia com ozônio relacionada à úlcera do pé diabético, por via tópica, foram a redução da área da lesão, efeito analgésico e antimicrobiano e, por via sistêmica, redução dos valores de glicemia em jejum e da resistência à insulina. **Conclusão:** Com base nas evidências disponíveis na literatura, identificou-se um protocolo seguro e eficaz para o tratamento de lesões nos pés em pessoas com diabetes mellitus. Contudo, observou-se que a

¹ Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca examinadora em formato híbrido e nas dependências da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), sob orientação do prof. Thiago Moura de Araújo.

² Discente do curso de enfermagem pela UNILAB.

metodologia limitada dos ensaios clínicos randomizados restringiu a precisão das inferências dos resultados.

Palavras-Chave: Diabetes Mellitus; Pé diabético; Cicatrização; Ozonioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Ozone therapy is an adjunctive technology with antimicrobial and anti-inflammatory effects that may support the treatment of complex wounds, such as diabetic foot ulcers. Although ozone therapy is not new and results have been previously published in the literature, there is still a need to investigate its application at different concentrations, dosages, exposure times, frequencies, and the type of ozone-generating equipment used. **Objective:** To identify scientific evidence regarding clinical protocols related to the therapeutic use of ozone in individuals with diabetes mellitus and foot ulceration. **Method:** This is an integrative review guided by the question: “What scientific evidence is available regarding clinical protocols related to the therapeutic use of ozone in individuals with diabetes mellitus and foot ulceration?” Data were extracted from the following databases/portals: Nursing Database (BDENF), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), National Library of Medicine (PubMed), Sciverse Scopus (SCOPUS), EMBASE, Web of Science, and ScienceDirect. The search strategy included controlled terms from Health Sciences Descriptors (DeCS), specifically "Ulcer," "Diabetic foot," and "Ozone therapy," along with their English equivalents through Medical Subject Headings (MeSH). The search was conducted in July 2024, using the Boolean operators “AND” and “OR.” Randomized clinical trials addressing ozone-based clinical protocols were included. Two independent researchers evaluated and selected articles from the databases using the Rayyan platform. The evidence level of the included studies was classified following the system proposed by Melnyk and Fineout-Overholt, and the methodological quality was assessed using the Joanna Briggs Institute checklist for randomized clinical trials. Key results from the included studies were examined, synthesized, and organized in tables. **Results:** The database search yielded 474 scientific articles, of which six were deemed eligible for the integrative review. Based on the analyzed protocols, the evidence suggests daily local application through ozone bagging, with a 30-minute exposure duration and a total of 20 sessions. Ozone concentrations ranged from 35 mg/L to 80 mg/L. The primary benefits of topical ozone therapy for diabetic foot ulcers included reductions in wound area, analgesic and antimicrobial effects, and, for systemic administration, reductions in fasting blood glucose and insulin resistance. **Conclusion:** Based on the available literature, a safe and effective protocol was identified for treating foot lesions in individuals with diabetes mellitus. However, the limited methodology of the randomized clinical trials restricted the precision of outcome inferences.

Keywords: Diabetes Mellitus; Diabetic Foot; Wound Healing; Ozone Therapy.

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de uma úlcera nos pés de pessoas com diabetes mellitus (DM) é uma complicação grave, corriqueira e altamente mórbida, causada principalmente pelo descontrole glicêmico. Além da incapacidade de manutenção do controle glicêmico, as úlceras do pé diabético (UPD) também surgem em decorrência de outros fatores, como a neuropatia, doença vascular periférica e traumas nos pés que rompem a integridade da pele (Kadir *et al.*, 2020; Izadi *et al.*, 2019).

Nos últimos anos, ocorreu um aumento preocupante no que tange às UPD. Atualmente, a prevalência de úlceras em decorrência do DM é de 6,3%, com acometimento de 40 a 60 milhões de pessoas (*International Diabetes Foundation*, 2021; Zhang *et al.*, 2016). Além do elevado número de pessoas com UPD, destaca-se que o risco ao longo da vida de amputação de membros inferiores é alto, cerca de 19%, e a taxa de recorrência é superior entre pessoas com histórico de amputação. Após a amputação de membros inferiores, a recorrência de lesão no membro ipsilateral e contralateral é de 70% em três anos, com aumento para 75% em cinco anos (Mcdermott *et al.*, 2022; Rathnayake *et al.*, 2020).

Dessa forma, essa população precisará de atenção especializada a longo prazo, o que gera um custo oneroso para o paciente e o sistema de saúde. Em países como França, Espanha, Itália, Alemanha e Reino Unido, o tratamento de UPD chega a ser mais elevado que o tratamento de doenças cardíacas (Tchero *et al.*, 2018).

Assim, os recursos terapêuticos associados às feridas, em especial aquelas em pessoas com DM, excedem US\$ 50.000, enquanto os custos diretos das amputações graves são ainda maiores. O dispêndio supera em 50% a 200% os custos-base do cuidado relacionado ao DM (Mcdermott *et al.*, 2022). Uma problemática comum, complexa e custosa como a UPD requer tecnologias adjuvantes assertivas, com capacidade de reduzir complicações, como as amputações. Nesse contexto, pesquisadores e profissionais de saúde na área de cuidados com feridas têm buscado por soluções eficazes, seja para prevenir, tratar ou auxiliar o processo de cicatrização de UPD (Izadi *et al.*, 2019).

Dentre as terapias adjuvantes que têm ganhado destaque na literatura está a ozonioterapia, uma tecnologia com resultados promissores no tratamento de feridas de difícil cicatrização, como as UPD. Trata-se de um recurso terapêutico que envolve a aplicação local de ozônio em tecidos patologicamente danificados. Possui propriedade bactericida, anti-inflamatória, analgésica, estimula a formação de eosinófilos, aumenta o quantitativo de fibras

de colágeno, como também a oxigenação e o fornecimento de nutrientes nos tecidos e tem ação hipoglicemiante (Pasek; Szajkowski; Cieślak, 2023; Izadi *et al.*, 2020; Kadir *et al.*, 2020).

Estudos demonstram que a terapia com ozônio otimiza o processo de reparo tecidual, reduzindo o tamanho da ferida, o tempo de cicatrização, as infecções e o número de amputações em comparação com terapias padrão. Como consequência, diminui as complicações, os gastos em saúde e melhora da qualidade de vida das pessoas afetadas (Kadir *et al.*, 2020; Izadi *et al.*, 2020).

Apesar de não ser uma terapia nova e haver resultados divulgados na literatura, necessita-se de mais pesquisas para determinar sua eficácia, frequência de aplicação, tipo de formulação e concentração de ozônio/oxigênio para validar os dados de eficácia e segurança, ou seja, mapear os melhores protocolos de aplicação (Batista *et al.*, 2021).

Destaca-se, portanto, a necessidade de investigar sobre a aplicação da ozonioterapia em diferentes concentrações, dosagem, tempo e frequência de exposição e o equipamento gerador de ozônio utilizado, com o intuito de estabelecer protocolos padronizados e efetivos na cicatrização das úlceras em questão (Bomfim *et al.*, 2021).

Os achados deste estudo poderão contribuir para a prática baseada em evidências, considerando que, a partir dos protocolos apresentados, novas pesquisas com qualidade metodológica podem surgir, elucidando as lacunas existentes no uso da terapia com ozônio. Além disso, os profissionais de saúde terão um embasamento científico mais sólido para o uso terapêutico do ozônio na prática clínica, dispondo de protocolos mais seguros, adequados e eficazes.

Frente ao exposto, este estudo teve o objetivo de identificar as evidências científicas acerca dos protocolos clínicos relacionados ao uso terapêutico do ozônio em pessoas com diabetes mellitus e ulceração nos pés.

2 MÉTODO

2.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa, uma metodologia que avalia e sintetiza o conhecimento atual sobre uma determinada temática. Essa abordagem permite a inclusão de estudos variados, como pesquisas experimentais e não experimentais, fornecendo uma compreensão abrangente do tema investigado. O objetivo principal é orientar recomendações para a prática clínica, e, assim, corroborar a tomada de decisões baseadas em evidências, e direcionar futuras pesquisas, identificando lacunas no conhecimento que necessitam de investigação adicional (Cronin; George, 2020).

2.2 Referencial metodológico

O estudo foi conduzido consoante as seguintes etapas: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; busca na literatura e definição dos critérios de elegibilidade; extração de dados; análise crítica dos estudos incluídos; interpretação dos dados e apresentação da revisão integrativa (Dantas *et al.*, 2022).

2.3 Questão de pesquisa

Para orientar a execução do estudo, elaborou-se a questão de pesquisa com base no acrônimo PCC (Page *et al.*, 2021). Assim, no acrônimo, o “P” representa a população (Pessoas com diabetes Mellitus e ulceração nos pés); o “C” representa o interesse (protocolos clínicos relacionados ao uso terapêutico do ozônio) e o “C” representa o contexto (literatura). Destarte, a questão de pesquisa escrita a partir do acrônimo foi: “Quais as evidências científicas acerca dos protocolos clínicos relacionados ao uso terapêutico do ozônio em pessoas com diabetes mellitus e ulceração nos pés?”.

2.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que abordaram sobre protocolos clínicos que utilizaram o ozônio aplicado isolado ou em combinação com coberturas e correlatos, por via local ou sistema. Não houve restrição temporal ou de idioma. A escolha por ensaios clínicos randomizados se deve à sua robustez metodológica, que permite a obtenção de evidências de alta qualidade. Esses estudos, por seguirem protocolos detalhados e rigorosos, oferecem resultados mais confiáveis e aplicáveis à prática clínica. Dessa forma, é possível fornecer recomendações mais precisas e fundamentadas para o uso terapêutico do ozônio.

Como critérios de exclusão, têm-se: estudos que tenham em sua amostra participantes que apresentem lesão que não seja de etiologia relacionada ao DM; estudos realizados em modelo animal ou *in vitro*; artigos de revisão, resumos, anais de conferências, editoriais/cartas, capítulos de livros, séries e relatos de casos.

2.5 Fontes de extração dos dados

No tocante a extração dos dados e para atender os critérios do estudo, utilizaram-se as bases de dados/portal: Base de Dados de Enfermagem (BDENF), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), sendo consultadas por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), além da *National Library of Medicine* (PubMed), Sciverse Scopus (SCOPUS), EMBASE, Web of Science e Science Direct, sendo as cinco últimas consultadas por meio do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível

Superior (CAPES), com acesso pela Comunidade Acadêmica Federada (CAFe) da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira.

Para a elaboração das estratégias de busca, utilizaram-se termos controlados, extraídos a partir dos Descritores em Ciência da Saúde (DECS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Com o intuito de abranger o maior número de estudos, empregou-se a combinação de termos não controlados (palavras-chave), sendo os critérios definidos pelos autores após análise dos elementos que compõem a questão de pesquisa e revisão prévia da literatura sobre o assunto, conforme detalhado no quadro 1.

Quadro 1. Descritores controlados e palavras-chave. Redenção (CE), Brasil, 2024.

Descritores		Termos não controlados
DECS	MeSH Terms	
Úlcera	Ulcer	Úlcera do pé diabético Úlcera do pé Ozônio Terapia com ozônio
Pé diabético	Diabetic foot	
Ozonioterapia	Ozone	

Fontes: autor (2024)

Destarte, a estratégia de busca foi aplicada em julho de 2024, com ajuda dos operadores booleanos “AND” e “OR”, conforme o quadro 2. Para registrar o processo de identificação, triagem, determinação de elegibilidade e inclusão dos estudos científicos, o estudo seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Quadro 2. Bases de dados e estratégias de busca utilizadas para composição da revisão integrativa. Redenção (CE), Brasil, 2024.

Base de dados	Estratégia de busca	Números de registros identificados
LILACS e BDENF via BVS	((“Úlcera do pé diabético” OR “Úlcera do pé” OR “Pé diabético” OR “Feridas diabéticas”)) AND ((ozonioterapia OR “Terapia com ozônio” OR ozônio)) AND (db:(“LILACS” OR “BDENF”))	9
PubMed	(“Diabetic foot ulcer”[All Fields] OR “Foot ulcer”[MeSH Terms] OR “Foot ulcer”[All Fields] OR “Diabetic foot”[MeSH Terms] OR “Diabetic foot”[All Fields] OR “Diabetic wounds”[All Fields]) AND (“ozone therapy”[All Fields] OR	47

	"ozone"[MeSH Terms] OR ("ozonated"[All Fields] OR "ozonating"[All Fields] OR "ozonation"[All Fields] OR "ozonations"[All Fields] OR "ozone"[MeSH Terms] OR "ozone"[All Fields] OR "ozone s"[All Fields] OR "ozonization"[All Fields] OR "ozonized"[All Fields] OR "ozonizer"[All Fields]))	
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Diabetic foot ulcer" OR "Foot ulcer" OR "Diabetic foot" OR "Diabetic wounds") AND TITLE-ABS-KEY ("ozone therapy" OR ozone)	92
Web of Science	("Diabetic foot ulcer" OR "Foot ulcer" OR "Diabetic foot" OR "Diabetic wounds") (All Fields) AND ("ozone therapy" OR ozone) (All Fields) and All Open Access (Open Access)	41
EMBASE	('diabetic foot ulcer'/exp OR 'diabetic foot ulcer' OR 'foot ulcer'/exp OR 'foot ulcer' OR 'diabetic foot'/exp OR 'diabetic foot'/exp OR 'diabetic foot' OR 'diabetic wounds') AND ('ozone therapy'/exp OR 'ozone therapy' OR 'ozone'/exp OR ozone) AND [embase]/lim	72
Science Direct	("Diabetic foot ulcer" OR "Foot ulcer" OR "Diabetic foot" OR "Diabetic wounds") AND ("ozone therapy" OR ozone)	213

2.6 Triagem e seleção dos estudos

Realizou-se a busca pareada nas bases de dados e os documentos científicos foram transferidos para a plataforma do *Rayyan* em formato de arquivo *Research Information Systems* (RIS). Dois pesquisadores de forma independente (cega), utilizando a opção *Blind on*, realizaram a avaliação e seleção dos artigos encontrados nas bases de dados.

Inicialmente ocorreu a verificação de artigos duplicados, pois esta ferramenta possibilita a detecção automática de duplicatas, as quais foram eliminadas. Assim, foi possível manter apenas um modelo de cada artigo. O processo de triagem foi realizado em duas fases: (1) leitura dos títulos e resumos dos artigos, com análise da temática e tipo de estudo e (2) elegibilidade pela leitura dos artigos na íntegra. É importante destacar que a opção *Blind on* no software permite que as decisões de um pesquisador quanto à análise dos artigos fiquem ocultas para o outro.

2.7 Coleta de dados

Conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, foram analisados os documentos científicos acerca da temática, com utilização de instrumento adaptado para a

análise e extração de dados (Ursi; Galvão, 2005). As variáveis de interesse incluíram: título, autores e ano de publicação, objetivo, método de coleta, amostra e cenário, país e idioma, nível de evidência, periódico, principais resultados, quantidade de sessão semanal, via de aplicação, dispositivo de aplicação, tempo de aplicação, dose/concentração de ozônio, tempo de tratamento e equipamento gerador de ozônio. Os dados foram compilados em dois quadros no programa *Microsoft® Word*.

Utilizou-se a classificação do nível de evidência dos estudos incluídos para a amostra conforme proposto por Melnyk e Fineout-Overholt (2005), que define: metanálise de estudos controlados e randomizados (nível I); estudo experimental (nível II); estudo quase experimental (nível III); estudo descritivo/não experimental ou com abordagem qualitativa (nível IV); relato de caso ou experiência (nível V); consenso e opinião de especialistas (nível VI).

Como meio de avaliar a qualidade metodológica das evidências, optou-se por empregar o Checklist para ensaios clínicos randomizados do Instituto Joanna Briggs (JBI) (ANEXO I). A ferramenta examina a qualidade metodológica de uma pesquisa e determina risco de viés em seu desenho, condução e análise (JBI, 2020).

2.8 Síntese dos dados

Os principais resultados dos estudos incluídos na amostra final foram minuciosamente examinados e sintetizados, e posteriormente organizados em quadros e tabelas para facilitar a compreensão e disposição dos resultados.

2.9 Aspectos éticos

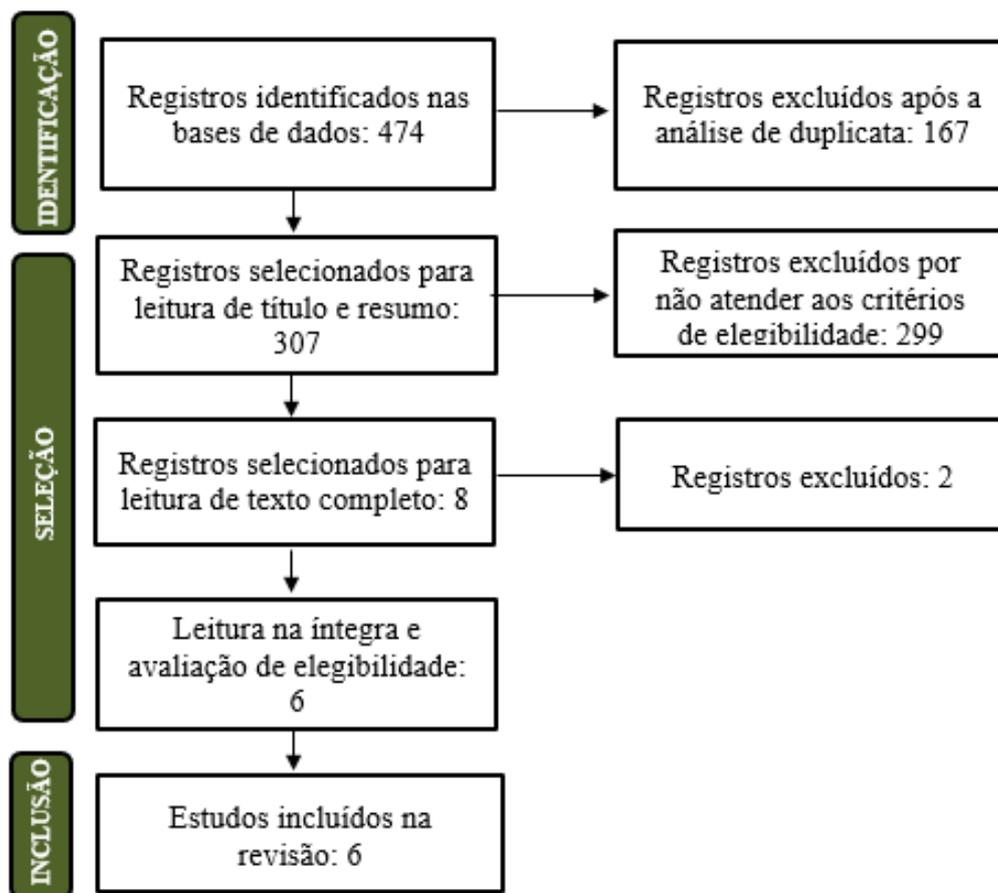
Todas as fontes utilizadas na pesquisa foram corretamente citadas e referenciadas, conforme os direitos autorais.

3 RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em 474 artigos científicos, em que houve a exclusão de 167 artigos após análise de duplicatas. Após a leitura dos títulos e resumos foram excluídos 299 artigos que não respondiam aos critérios de elegibilidade: temática divergente (n=176), capítulo de livro (n=30), revisão (n=21), índice (n=14), anais de evento (n=13), estudo de caso (n=12), em modelo animal (n=11), estudo retrospectivo (n=3), combinação de terapias (n=3), *in vitro* (n=3), guidelines (n=3), estudo quase experimental (n=3) carta ao editor (n=3), estudos observacionais (n=2), relato de experiência (n=1) e documento de conferência (n=1).

Selecionaram-se para leitura na íntegra oito artigos. Depois da leitura completa, um artigo foi excluído por não responder à questão de pesquisa e um por não cumprir os requisitos metodológicos de um ensaio clínico randomizado. Assim, seis artigos foram considerados elegíveis para compor a amostra da revisão integrativa, conforme detalha o Fluxograma 1.

Figura 1 – Fluxograma ilustrativo do processo de triagem e seleção dos estudos, construído a partir da recomendação PRISMA. Redenção (CE), Brasil, 2024.



Os seis artigos incluídos na revisão integrativa estão descritos no quadro 3. Estes artigos foram publicados em 2023 (n=1), 2020 (n=1), 2019 (n=1), 2014 (n=1), 2011 (n=1) e 2005 (n=1). Os artigos selecionados para a pesquisa foram realizados em diversos países: Polônia, Irã, China, Israel e Cuba, publicados em inglês (n=5) e chinês (n=1), em diferentes periódicos internacionais. Quanto à classificação do nível de evidência, todos os estudos foram classificados como nível II (n=6). Ademais, as categorias profissionais identificadas foram medicina (A1-A5) e farmácia (A6).

A maioria das pesquisas teve como objetivo avaliar a eficácia da ozonioterapia no tratamento de pessoas com DM e ulceração no pé. Houve a participação de 597 pessoas com

diagnóstico de diabetes, recrutadas do departamento de medicina interna, angiologia e medicina física (A1), departamento de ortopedia (A2), centro de terapia de ozônio (A3), hospital (A4), clínica de diabetes (A5) e instituto de angiologia e cirurgia vascular (A6).

Os dados dos estudos foram coletados mediante à mensuração da lesão (A1-A6), escala visual analógica de dor (A1, A2), classificação do Texas, cultura de swab (A2), classificação de Wagner (A3), exames laboratoriais (A2, A3, A4, A5), instrumento próprio, biópsia (A2, A3), índice tornozelo braço (A4), análise bioquímica (A3, A6).

Quadro 3 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão quanto ao título, autor, ano, país, objetivo, amostra e nível de evidência (n=6).
Redenção (CE), Brasil, 2024.

Artigo	Título	Autores e ano	Categoria profissional	Objetivo	Método de coleta	Amostra e cenário	País e idioma	Nível de evidência	Periódico
A1	Physical Treatment of Diabetic Foot Ulcers— Preliminary Study for Topical Application of Oxygen or Ozone Auxiliary Treatment of Diabetic Foot Ulcers	Pasek; Szajkowski; Cieślak, 2023	Medicina	Comparar a eficácia da oxigenoterapia local e da ozonioterapia local no tratamento de úlceras de pé diabético com o cálculo dos custos financeiros para ambos os métodos físicos aplicados.	Software de computador para avaliação planimétrica da área superficial e Escala visual analógica (EVA)	85 pacientes. Departamento de Medicina Interna, Angiologia e Medicina Física	Polônia. Inglês	II	Dermatologic Therapy
A2	Ozone bath in the treatment of diabetic foot ulcer infection	Xinyuan; Lei; Jiangning, 2020	Medicina	Explorar o efeito clínico do banho de ozônio no controle da infecção da úlcera do pé diabético e na promoção da cicatrização da ferida.	Classificação de texas; cultura de swab; exame laboratorial; escala visual analógica; câmera de medição da área; biópsia	100 pacientes. Departamento de Ortopedia.	China. Chinês	II	Chinese Journal of Tissue Engineering Research

A3	Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing	Izadi et al., 2019	Medicina	Avaliar os efeitos da terapia com ozônio como um tratamento abrangente e alterações de biomarcadores inflamatórios no pé diabético	Classificação de Wagner; régua para mensuração e exames laboratoriais	200 pacientes. Centro de terapia de ozônio	Irã. Inglês	II	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews
A4	Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers	Zhang et al., 2014	Medicina	Avaliar os efeitos da terapia com ozônio na cicatrização e nas expressões de VEGF, TGF- e PDGF das feridas na fase inicial após o tratamento.	Instrumento próprio; biópsias de tecidos e exames patológicos; ensaio ELISA; exames Imuno histoquímicos.	50 pacientes. Hospital.	China. Inglês	II	Oxidative Medicine and Cellular Longevity
A5	Efficacy of ozone–Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers	Wainstein et al., 2011	Medicina	Avaliar a eficácia da terapia não invasiva com ozônio-oxigênio no tratamento de feridas nos pés no diabetes.	Exames laboratoriais, índice tornozelo braço; medição da ferida com grade transparente; cultura de swab.	62 pacientes	Israel. Inglês	II	Diabetes technology & therapeutics

A6	Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot	Sánchez et al., 2005	Farmácia	Avaliar a eficácia do ozônio no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2 que sofrem de complicações no pé diabético, e seus efeitos no estresse oxidativo, na hiperglicemia e em alguns marcadores de dano endotelial, para comparar o ozônio com a terapia antibiótica.	Análise planimétrica e análise bioquímica	100 pacientes. Instituto de Angiologia e Cirurgia Vascular	Cuba. Inglês	II	Jornal Europeu de Farmacologia
----	--	----------------------	----------	---	---	--	--------------	----	--------------------------------

Na avaliação da qualidade metodológica, observou-se que dois estudos (33,33%) forneceram descrições adequadas sobre o processo de randomização (Q1), enquanto apenas um estudo (16,67%) apresentou informações claras sobre a alocação (Q2). Além disso, três dos artigos avaliados (50%) discutiram a semelhança entre os grupos (Q3). Em todos os seis artigos analisados (100%), as informações sobre o cegamento dos pacientes quanto ao tratamento foram insuficientes (Q4); apenas um (16,67%) mencionou o cegamento dos profissionais que administravam o tratamento (Q5).

Todos os estudos foram pouco claros quanto ao cegamento dos avaliadores de resultados (Q6). No que diz respeito se os grupos de tratamento foram tratados de forma idêntica, exceto a intervenção de interesse (Q7), 100% dos estudos forneceram informações claras, e apenas dois artigos (33,33%) apresentaram informações sobre o acompanhamento (Q8). Em seis (100%) dos artigos investigados, a análise dos pacientes foi realizada conforme a randomização (Q9), e as medições dos resultados entre os grupos de tratamento foram bem descritas (Q10). Em todos os estudos, houve pouca clareza sobre a confiabilidade das medições dos resultados (Q11). Quatro estudos (80%) empregaram análises estatísticas adequadas (Q12). Todos os desenhos dos estudos analisados foram considerados adequados (Q13).

Quadro 4. Análise crítica da qualidade metodológica dos estudos segundo o JBI. Redenção (CE), Brasil, 2024.

Desenho do estudo	Autor e Ano	Análise Crítica da Qualidade Metodológica												
		Questões												
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13
		Alocação			Cegamento			Intervenção e Tratamento			Desfechos e acompanhamento		Análise e Resultados	
Ensaio Clínico randomizado*	Pasek; Szajkowski; Cieślak, 2023	✓	!	✓	!	!	!	✓	!	✓	✓	!	✗	✓
	Xinyuan; Lei; Jiangning, 2020	✓	✓	!	!	!	!	✓	!	✓	✓	!	!	✓
	Izadi et al., 2019	!	!	!	!	!	!	✓	✓	✓	✓	!	✓	✓
	Zhang et al., 2014	!	!	!	!	!	!	✓	!	✓	✓	!	✓	✓
	Wainstein et al., 2011	!	!	✓	!	✓	!	✓	✓	✓	✓	!	✓	✓
	Sánchez et al., 2005	!	!	✓	!	!	!	✓	!	✓	✓	!	✓	✓

(Sim) ✓ (Não) ✗ (Pouco claro) !

*Clinical Trials Checklist (JBI).

O quadro 5 apresenta os protocolos clínicos e os principais resultados apresentados nos estudos. Em relação aos protocolos clínicos estabelecidos, a quantidade de sessões semanais adotada foi cinco (A1), duas (A3), sete (A4 e A6), quatro na primeira fase de tratamento e duas na segunda fase (A5). A via de aplicação foi tópica (A1-A6) e sistêmica (A3 e A6). Referente ao dispositivo de aplicação, tem-se a bolsa de ozônio (A1-A6), insuflação retal (A3 e A6), solução de óleo ozonizado, injeção subcutânea (A3). O tempo de aplicação da bolsa de ozônio foi de 30 minutos (A1, A2, A3, A4), de 26 minutos (A5) e de 60 minutos em (A6); a aplicação do óleo ocorreu a cada 12 horas.

No que tange à concentração de ozônio, conforme reportado pelos autores, 40 µg/ml (A1), 35 mg/l (A2), 52 g/ml (A4), 80 lg/mL e 40 lg/mL (A5), 50 ml/l (via tópica) e 60 ml/l (via sistêmica) (A6). O tempo de tratamento estabelecido foi 30 sessões (A1), 20 sessões (A3, A4 e A6) e 32 sessões (A5) e 3 semanas (A2). Foram utilizados diferentes tipos de equipamentos geradores de ozônio. Os autores de A2 não descreveram sobre a quantidade de sessões semanais; A3, sobre a dose/concentração de ozônio e o equipamento gerador de ozônio.

Após aplicação do protocolo clínico na lesão com bolsa de ozônio, os artigos demonstraram que a ozonioterapia conseguiu reduzir a área das lesões (A1, A2, A4 e A6), sendo eficaz na cicatrização do pé diabético (A5). Além disso, possui efeitos analgésicos (A1, A2), efeito antimicrobiano (A2), estimula a produção de fator de crescimento na ferida (A2, A4), diminui a taxa de amputação (A3), reduz os valores de proteína C reativa (PCR), aumenta o conteúdo de colágeno na lesão (A4). Não obstante, a aplicação do ozônio sistêmico diminuiu o valor da glicemia em jejum e velocidade de hemossedimentação (VHS) (A3), assim como o nível de glicose no sangue, resistência à insulina e do tempo de internação e redução do custo de tratamento (A6).

Quadro 5. Caracterização dos artigos incluídos na amostra da revisão integrativa conforme principais resultados e protocolo clínico. Redenção (CE), Brasil, 2024.

Artigo	Quantidade de sessão semanal	Vias de aplicação	Dispositivo de aplicação	Tempo de aplicação	Tempo de tratamento	Dose/Concentração de ozônio*	Principais resultados
A1	Cinco	Tópica	Bolsa de ozônio	30 minutos	30 sessões em duas séries de 15 dias de tratamentos. O intervalo entre as séries de tratamentos foi de 4 semanas	40 µg/ml	Redução da área das lesões e efeitos analgésicos, sendo estes ligeiramente mais evidentes na oxigenoterapia quando comparado a ozonioterapia local.
A2	Não reportado	Tópica	Bolsa de ozônio	30 minutos	3 semanas, sem reportar o número de sessões	35 mg/l	A ozonioterapia pode controlar significativamente a infecção local do pé diabético, aliviar a dor, estimular a secreção do fator de crescimento na ferida e melhorar a taxa de cicatrização da ferida
A3	Duas vezes por semana, com intervalo de pelo menos 24 horas	Tópica e sistêmica	Bolsa de ozônio e solução de óleo de azeite ozonizado e injeção subcutânea ao redor da ferida e insuflação retal ou via intravenosa	30 minutos (bolsa de ozônio); troca a cada 12 horas (óleo ozonizado)	20 sessões	Não reportado	A ozonioterapia diminui o tempo médio de cicatrização, os valores da glicemia de jejum, VHS e PCR durante e após o tratamento e a taxa de amputação.

A4	Sete	Tópica	Bolsa de ozônio	30 minutos	20 sessões	52 g/mL	O tratamento com oxigênio e ozônio promove a cicatrização das feridas de DFUs, aumentou o conteúdo de colágeno das feridas, os níveis de fatores de crescimento em exsudatos e tecidos das feridas
A5	1ª fase de tratamento: quatro vezes por semana; 2ª fase de tratamento: duas vezes por semana.	Tópica	Bolsa de ozônio	26 minutos	32 sessões	1ª fase de tratamento: 80 lg/mL; 2ª fase de tratamento: 40 lg/mL de ozônio.	A ozonioterapia é eficaz na cicatrização do pé diabético
A6	Sete	Tópica e sistêmica	Insuflação retal e Bolsa de ozônio	60 minutos	20 sessões	Dose de ozônio de 10 mg, concentração de ozônio: 50 mg/l e bolsa com ozônio na concentração de 60 mg/l	A ozonioterapia diminui a concentração e glicose no sangue e reduz a resistência à insulina; redução significativa da área e perímetro da lesão e recuperação mais rápida; ocorreu a diminuição do tempo de internação dos pacientes tratados com ozônio e redução dos custos de tratamento.

*Conforme reportado pelos autores

4 DISCUSSÃO

A ozonioterapia otimiza o processo de reparo tecidual, além de diminuir as complicações características da UPD. Assim, otimiza os gastos em saúde e melhora a qualidade de vida dos pacientes e familiares. Entretanto, faz-se necessário estabelecer evidências, a partir de trabalhos com qualidade metodológica, sobre protocolos clínicos seguros, padronizados e efetivos no tocante ao processo de cicatrização da UPD.

A partir dos protocolos analisados, identificou-se que as evidências sugerem aplicação diária, por via local, por meio da bolsa de ozônio (bagging), com tempo de aplicação de 30 minutos, com total de 20 sessões. No que tange à concentração de ozônio, houve variação entre 35 mg/l - 80 mg/l. Os principais benefícios da utilização da terapia com ozônio relacionada à UPD, por via tópica, foram a redução da área da lesão, efeito analgésico e antimicrobiano e, por via sistêmica, redução dos valores de glicemia em jejum e da resistência à insulina.

No que concerne à quantidade de aplicação semanal, estabeleceu-se a aplicação diária sem intervalo entre elas. Contraponto ao apresentado, estudo realizado na Polônia, adotou a quantidade de cinco sessões, resguardando o sábado e domingo (Pasek; Szajkowski; Cieślar, 2023). Esse achado pode estar relacionado ao efeito residual do ozônio que provoca respostas duradouras no sistema antioxidante e imunológico, além da modulação da inflamação. Também é válido refletir que a aplicação sem intervalos nem sempre será aplicável, pois os centros de atenção às pessoas com feridas estarão disponíveis majoritariamente em horário comercial, de segunda a sexta. Ademais, nem sempre o paciente poderá comparecer diariamente, comprometendo o protocolo em regime diário.

Outro aspecto importante do protocolo clínico é a via de administração. Nesse sentido, a principal via utilizada nos estudos analisados foi a tópica. Corroborando com esse achado, Kadir e colaboradores (2020) utilizaram a mesma via para analisar a eficácia do ozônio na cicatrização da UPD. A aplicação local permite o ozônio agir diretamente na lesão, além disso, a ação cicatrizante e antimicrobiana é mais eficaz e, conseqüentemente, propicia efeito residual prolongado (Rosa *et al.*, 2022; Zeng *et al.*, 2020).

Assim, para aplicação do ozônio por via local o método de escolha é a bolsa de ozônio, também conhecida como *bagging*. Estudo realizado no Irã com 100 pacientes no grupo intervenção, empregou a utilização desse método como parte do protocolo clínico (Izadi *et al.*, 2019). Um fator que explica a sua maior utilização é a menor probabilidade de eventos adversos e a melhor aceitabilidade do paciente ao tratamento.

Em relação ao tempo de cada sessão de tratamento, a maior porcentagem dos estudos analisados optou pelo tempo de 30 minutos. Xinyuan, Lei e Jiangning (2020), empregaram o mesmo tempo de exposição da lesão ao ozônio em seu estudo. A literatura reporta que a utilização do ozônio por períodos prolongados pode resultar em estresse oxidativo nos tecidos (Jeyaraman *et al.*, 2024). Dessa forma, esse achado representa um alerta quanto ao tempo correto de uso do ozônio para garantir os benefícios à cicatrização, mas sem ocorrência de eventos adversos.

Além do tempo de aplicação da intervenção é necessário estabelecer o total de sessões. Desse modo, o número de 20 sessões foi empregado na metade dos protocolos investigados. Estudo realizado na China utilizou o mesmo quantitativo de sessões (Zang *et al.*, 2014). Outra pesquisa consultada revelou que pacientes com UPD responderam bem ao protocolo com esse número de sessões, apresentando redução significativa na área das úlceras e alívio da dor (Pasek; Szajkowski; Cieślar, 2024). Assim, esse quantitativo tende a potencializar esses efeitos, evitando desconforto desnecessário ou prolongamento do tratamento.

Nessa perspectiva de alcançar a máxima eficácia com o menor risco de efeitos adversos, verificou-se que a concentração de ozônio recomendada variou de 35 mg/l a 80 mg/l. Entretanto, Liu *et al.* (2020), sugere utilizar a ozonioterapia com concentrações entre 40 µg/ml a 60 mg/l. Assim, concentrações elevadas podem gerar efeitos tóxicos aos tecidos, podendo atrasar o processo de cicatrização ou causar irritação local.

Destarte, os principais benefícios do ozônio aplicado de forma local foram a redução da área da lesão, efeito analgésico e estimulação da produção de fator de crescimento. Esses achados são pertinentes aos encontrados por Pasek, Szajkowski e Cieślar (2023) e Xinyuan; Lei, Jiangning (2020). O ozônio apresenta características que podem estimular o processo de cicatrização ao induzir um leve estresse oxidativo controlado, que posteriormente aumenta a regeneração celular e a secreção de fatores de crescimento (Pasek *et al.*, 2023). Da mesma forma, mostra-se eficaz na redução da inflamação e no aumento da oxigenação local, aliviando a dor por meio da promoção de um ambiente tecidual mais favorável (Sire *et al.*, 2021).

Em relação a aplicação do ozônio por via sistêmica, destacam-se benefícios como a redução da glicemia em jejum e da resistência à insulina. Izadi *et al.* (2019) corroboram com esse achado. Dessa forma, o ozônio sistêmico reduz os níveis de glicose no sangue, o que contribui para o processo de cicatrização, uma vez que a hiperglicemia prejudica os estágios da cicatrização (Rosa *et al.*, 2022).

Por conseguinte, os profissionais da medicina foram os que conduziram a maioria das investigações sobre a temática. Em discordância, Targino e seus colaboradores (2022), afirmam

que profissionais como enfermeiro, fisioterapeutas e biomédicos utilizam o ozônio terapêutico com maior frequência durante o atendimento aos pacientes com UPD. A divergência entre os achados pode ter ocorrido devido aos diferentes locais onde os estudos foram conduzidos, sendo que cada país e profissão da área da saúde tem sua regulamentação sobre o uso da terapia.

No Brasil, a resolução n.º 567 de 2018, do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), regulamenta a atuação da enfermagem no atendimento a pacientes com lesões. Ademais, confirma que o enfermeiro pode elaborar protocolos, escolher e recomendar tecnologias inovadoras na prevenção e assistência desses indivíduos. Mais recentemente, o COFEN regulamentou a prática da ozonioterapia por enfermeiros por meio do Parecer Normativo n.º 001/2020. Dessa forma, existe regulamentação para utilização, investigação e divulgação sobre a aplicação da ozonioterapia.

No entanto, percebe-se a ausência de publicação de estudos experimentais por parte desses profissionais sobre a utilização do ozônio terapêutico no tratamento de UPD. A ausência de publicação pelos enfermeiros pode estar relacionada ao fato de a enfermagem utilizar a terapia para atender sua clientela, porém não publicam os casos clínicos tratados com ozônio; estando a maior parte das publicações vinculadas aos profissionais inseridos na pós-graduação (mestrado e doutorado).

Apesar das limitações do estudo, como a quantidade reduzida de ensaios clínicos randomizados e a falta de clareza em alguns critérios de avaliação metodológica, foi possível identificar um protocolo seguro e eficaz para o tratamento de úlceras nos pés diabéticos. Esse protocolo pode ser utilizado tanto na assistência aos pacientes quanto em pesquisas futuras sobre o tema.

No contexto das perspectivas futuras relacionadas ao uso terapêutico do ozônio em pessoas com DM e ulceração nos pés, faz-se necessário novos estudos com a metodologia discutida, porém com qualidade metodológica melhor, descrevendo o processo de randomização, alocação, cegamento dos participantes, avaliadores dos resultados e de quem emprega a intervenção; assim como treinamento dos avaliadores de resultados para maior confiança nos dados obtidos. Dessa forma, será capaz diminuir os riscos de viés e elucidar as lacunas ainda existentes na literatura.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que, com base nas evidências disponíveis na literatura, foi possível identificar um protocolo seguro e eficaz para o tratamento de lesões nos pés em pessoas com diabetes mellitus. Esse protocolo consiste na aplicação local diária de ozônio, por meio de bolsa

de ozônio, com tempo de aplicação de 30 minutos, totalizando 20 sessões, e concentração de ozônio entre 35 mg/L e 60 mg/L. Contudo, observou-se que a baixa qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados limitou a precisão das inferências dos resultados.

Este estudo contribui para a prática baseada em evidências ao propor um protocolo fundamentado em análise crítica da literatura, oferecendo embasamento para a adoção desse tratamento por profissionais de saúde no manejo de úlceras em pés diabéticos. Recomenda-se, no entanto, a realização de novos ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica, além de estudos publicados por profissionais da enfermagem, considerando seu contexto clínico específico.

REFERÊNCIAS

BATISTA, F. *et al.* Benefícios da ozonioterapia no tratamento de úlceras nos pés em pessoas com diabetes mellitus. **ESTIMA, Brazilian Journal of Enterostomal Therapy**, 23 jul. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.30886/estima.v19.1090_pt. Acesso em: 12 jul. 2024.

BOMFIM, T.L *et al.* Effectiveness of Ozone Therapy as an Adjunct Treatment for Lower-Limb Ulcers: A Systematic Review. **Advances in Skin & Wound Care**, v. 34, n. 10, p. 1-9, out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.asw.0000789064.09407.30>. Acesso em: 12 jul. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. Parecer Normativo n.º 001 de 2020. **Regulamenta a ozonioterapia como prática do enfermeiro no Brasil**. Brasília: DF, 2020. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/PARECER-NORMATIVO-01-2020-1.pdf>. Acesso em 12 de nov. de 2024.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Resolução COFEN n.º 567 de 29 de janeiro de 2018**. Regulamenta a atuação da Equipe de Enfermagem no Cuidado aos pacientes com feridas. Brasília: DF, 2018. Disponível em: <https://www.cofen.gov.br/resolucao-cofenno-567-2018/>. Acesso em 12 de nov. de 2024.

CRONIN, M. A.; GEORGE, E. The Why and How of the Integrative Review. **Organizational Research Methods**, p. 109442812093550, 6 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1094428120935507>. Acesso em: 18 jun. 2024.

DANTAS, H.L.L *et al.* Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334-345, 13 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.334-345>. Acesso em: 18 jun. 2024.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The Diabetic Foot. Brussels, Belgium, **International Diabetes Federation**, 2020. Disponível em <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/diabetic-foot.html>. Acesso em: 11 de jul. 2024.

IZADI, M. *et al.* Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 822-825, jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>. Acesso em: 12 jul. 2024.

JEYARAMAN, M. *et al.* Ozone therapy in musculoskeletal medicine: a comprehensive review. **European Journal of Medical Research**, v. 29, n. 1, 31 jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01976-4>. Acesso em: 12 nov. 2024.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. Checklist for randomized controlled trials: **Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews**. Disponível em: https://jbi.global/sites/default/files/2020-08/Checklist_for_RCTs.pdf. Acesso em: 12 jul. 2024.

KADIR, K. *et al.* Ozone Therapy on Reduction of Bacterial Colonies and Acceleration of Diabetic Foot Ulcer Healing. **Home Healthcare Now**, v. 38, n. 4, p. 215-220, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/nhh.0000000000000889>. Acesso em: 12 jul. 2024.

LIU, J. *et al.* Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 27 out. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008474.pub2>. Acesso em: 12 nov. 2024.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G. *et al.* Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. **European Journal of Pharmacology**, v. 523, n. 1-3, p. 151-161, out. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.08.020>. Acesso em: 7 nov. 2024.

MCDERMOTT, K. *et al.* Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. **Diabetes Care**, v. 46, n. 1, p. 209-221, 22 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dci22-0043>. Acesso em: 12 jul. 2024.

Melnyk, B.M; Fineout-Overholt, E. **Making the case for evidence-based practice**. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p.3-24.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. n71, 29 mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 20 jun. 2024.

PASEK, J. *et al.* Topical Hyperbaric Oxygen Therapy Versus Local Ozone Therapy in Healing of Venous Leg Ulcers. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 3, p. 1967, 20 Jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph20031967>. Acesso em: 12 nov. 2024.

PASEK, J.; SZAJKOWSKI, S.; CIEŚLAR, G. Effect of Treatment of Neuropathic and Ischemic Diabetic Foot Ulcers with the Use of Local Ozone Therapy Procedures—An Observational Single Center Study. **Clinics and Practice**, v. 14, n. 5, p. 2139-2150, 16 out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/clinpract14050169>. Acesso em: 12 nov. 2024.

PASEK, J.; SZAJKOWSKI, S.; CIEŚLAR, G. Physical Treatment of Diabetic Foot Ulcers—Preliminary Study for Topical Application of Oxygen or Ozone Auxiliary Treatment of Diabetic Foot Ulcers. **Dermatologic Therapy**, v. 2023, p. 1-9, 25 fev. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2023/1843995>. Acesso em: 12 jul. 2024.

- RATHNAYAKE, A. *et al.* Lower extremity amputations and long-term outcomes in diabetic foot ulcers: A systematic review. **World Journal of Diabetes**, v. 11, n. 9, p. 391-399, 15 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4239/wjd.v11.i9.391>. Acesso em: 12 jul. 2024.
- ROSA, F.H. *et al.* The effectiveness of ozone therapy for diabetic foot treatment: A systematic review. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e294111335358, 12 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35358>. Acesso em: 12 nov. 2024.
- SIRE, A. *et al.* Oxygen–Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. **Biomolecules**, v. 11, n. 3, p. 356, 26 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11030356>. Acesso em: 12 nov. 2024.
- TCHERO, H. *et al.* Cost of diabetic foot in France, Spain, Italy, Germany and United Kingdom: A systematic review. **Annales d'Endocrinologie**, v. 79, n. 2, p. 67-74, abr. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.11.005>. Acesso em: 12 jul. 2024.
- URSI, E.S.; GAVÃO, C.M. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 1, p. 124-131, fev. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0104-11692006000100017>. Acesso em: 24 jun. 2024.
- WAINSTEIN, J. *et al.* Efficacy of Ozone–Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 13, n. 12, p. 1255-1260, dez. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/dia.2011.0018>. Acesso em: 7 nov. 2024.
- XINYUAN, Q.; LEI, W.; JIANGNING, W. Ozone bath in the treatment of diabetic foot ulcer infection. **Chinese Journal of Tissue Engineering Research**, v. 24, ed. 17, p. 2735-2741, fev. 2020. Disponível em: <https://www.cjter.com/CN/10.3969/j.issn.2095-4344.2676>. Acesso em: 07 de nov de 2024.
- ZHANG, J. *et al.* Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/273475>. Acesso em: 7 nov. 2024.
- ZHANG, P. *et al.* Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Medicine**, v. 49, n. 2, p. 106-116, 3 nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>. Acesso em: 12 jul. 2024.
- ZHANG, Y.; AKL, E. A.; SCHÜNEMANN, H.J. Using systematic reviews in guideline development: The GRADE approach. **Research Synthesis Methods**, v. 10, n. 3, p. 312-329, 25 set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jrsm.1313>. Acesso em: 12 jul. 2024.
- ZENG, J. *et al.* Topical ozone therapy restores microbiome diversity in atopic dermatitis. **International Immunopharmacology**, v. 80, p. 106191, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106191>. Acesso em: 13 nov. 2024.

ANEXO I

**JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR
RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS**

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)
