



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TÁSSIA LIMA BOMFIM

**EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS
VENOSAS**

ARACAJU
2023

TÁSSIA LIMA BOMFIM	EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS	2023

TÁSSIA LIMA BOMFIM

**EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS
VENOSAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. ^o Adriano Antunes de Souza Araújo

ARACAJU

2023

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE – BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Bomfim, Tássia Lima
B695e Eficácia da ozonioterapia aplicada ao tratamento de úlceras
venosas / Tássia Lima Bomfim ; orientador Adriano Antunes de
Souza Araújo. – Aracaju, 2023.
162 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade
Federal de Sergipe, 2023.

1. Ciências da saúde. 2. Ozônio. 3. Úlceras. 4. Cicatrização
de ferimentos. 5. Insuficiência venosa. I. Araújo, Adriano Antunes
de Souza, orient. II. Título.

CDU 616.14-002.44:661.94

TÁSSIA LIMA BOMFIM

**EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS
VENOSAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 19/12/2023

Orientador: Prof. Dr. ^o Adriano Antunes de Souza Araújo
Universidade Federal de Sergipe

1º Examinador: Prof.^a Dr.^a Maria do Socorro Claudino Barreiro
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Prof. Dr.^a Ana Paula Lemos Vasconcelos
Faculdade de Administração e Negócios de Sergipe

3º Examinador: Prof.^a Dr.^a Paula Santos Nunes
Universidade Federal de Sergipe

2º Examinador: Prof. Dr. ^o Marco Antônio Prado Nunes
Universidade Federal de Sergipe

DEDICATÓRIA

A todas as pessoas com feridas, que me ensinaram profundamente.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, que abraçou essa causa junto comigo e investiu no tratamento de pessoas com lesões. O senhor é inspirador. Obrigada pela oportunidade.

Aos meus pais, pela dedicação, apoio e investimento na minha educação e aos meus irmãos, pela torcida sempre. Obrigada por tudo. Amo vocês infinitamente.

Ao meu esposo e filhos. Vocês são minha base, meu apoio incondicional em todos os momentos. Esse título também é por vocês ♥.

A Camila e Wyllyan, pelo apoio com Rafa! Obrigada pela ajuda fundamental!!!

Aos amigos, pela torcida de sempre, mesmo quando não estão por perto.

A equipe da Coordenação do Serviço Ambulatorial, do Ambulatório de Cicatrização de Feridas e colegas médicos da Equipe de Cirurgia Vascular do HU-UFS, pela parceria e por avaliar todos os pacientes dessa pesquisa. Vocês foram fundamentais! Sem vocês não seria possível. Muito obrigada!!!

A minha querida Chefa, Enf.^a Dr.^a Ana Paula Lemos Vasconcelos, por todo apoio e atenção em todos os meus projetos. Obrigada pelo incentivo.

A Universidade Federal de Sergipe, que tenho tamanho orgulho. Me formei, ingressei como servidora pública, fiz mestrado e agora doutorado. Só gratidão pela minha trajetória. Obrigada a todos os servidores que estiveram comigo nessa jornada e contribuíram de alguma forma para a realização desse estudo, como também aos professores da banca de qualificação e defesa.

A turma de doutorado (2020) do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, professores e servidores.

As agências de fomento CNPq e FAPITEC-SE pelos recursos disponibilizados que possibilitaram a realização dos experimentos deste estudo.

E finalmente, aos pacientes com feridas, por me inspirarem a buscar mais conhecimento como alternativa para qualificar o cuidado prestado e amenizar o sofrimento de vocês, razão maior dessa tese. Obrigada pela confiança.

*“Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas,
que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos
caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o
tempo da travessia e se não ousarmos fazê-la, teremos ficado,
para sempre, à margem de nós mesmos”.*

Fernando Pessoa

RESUMO

EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS. Tese do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Sergipe-UFS, Aracaju/SE, 2023.

A insuficiência venosa é uma doença caracterizada por anormalidades no funcionamento do sistema venoso, causada por uma incompetência valvular, associada ou não à obstrução do fluxo venoso, com altas taxas de prevalência. O estágio mais avançado da doença é comprovado com o advento de úlcera venosa, que é uma ferida crônica de difícil cicatrização, com tratamento prolongado, de alto custo e impacto negativo na qualidade de vida. Diante deste cenário, o objetivo central desta tese consistiu em avaliar a eficácia da ozonioterapia como tratamento adjuvante no processo de cicatrização. Para tanto, foi realizada uma pesquisa dividida em três etapas, com diferentes abordagens metodológicas. Na primeira fase, uma revisão sistemática foi conduzida, a fim de analisar os estudos publicados em bases de dados nacionais e internacionais, que utilizaram ozonioterapia no tratamento de úlceras dos membros inferiores. A busca identificou 44 estudos, dos quais 7 atenderam aos critérios de elegibilidade e totalizaram 506 pacientes, com idade a partir de 18 anos. Os protocolos de ozonioterapia analisados demonstraram um efeito cicatrizante em todos os estudos incluídos e nenhum relatou efeitos adversos. Apesar disso, mais estudos do tipo ensaios clínicos controlados e randomizados devem ser realizados, a fim de comprovar a eficácia desse tratamento no processo de cicatrização. A segunda fase envolveu a realização de um estudo metodológico, com o objetivo de construir e validar por meio de consenso de especialistas, um instrumento para avaliar pacientes com úlceras de membros inferiores, para ser aplicado durante a consulta de enfermagem. Ressalta-se a inovação do instrumento ao incorporar também intervenções com ozonioterapia. A primeira rodada Delphi gerou alterações nos instrumentos, que foram reestruturados e submetidos a nova rodada, com taxas de resposta e concordância de 100% entre os juízes. Os especialistas consideraram os instrumentos válidos e capazes de orientar o enfermeiro no cuidado aos pacientes com feridas, assim como uma ferramenta eficiente para nortear o registro da assistência de enfermagem prestada. Os instrumentos poderão qualificar a prática de enfermagem, ao contribuir para melhor avaliação do paciente, direcionar a coleta de dados, identificar diagnósticos de enfermagem, introduzir a ozonioterapia nas intervenções, e assim enriquecer o registro do processo de enfermagem de pacientes com úlcera nos membros inferiores. Por fim, uma terceira fase consistiu em realizar um ensaio clínico pragmático, com o intuito de comparar o processo de cicatrização de úlceras venosas de pacientes submetidos ao tratamento padrão com terapia compressiva (Modelo ABC) *versus* pacientes que receberam tratamento padrão e administração de ozônio. Os resultados de 22 pacientes com 6 meses de acompanhamento demonstraram uma notável melhoria no processo de cicatrização e maior redução da área das feridas no grupo que recebeu ozonioterapia. Ademais, houve associação significativa positiva entre a ozonioterapia e menor chance do surgimento de infecção. Dessa forma, o uso do ozônio como tratamento adjuvante em pacientes com úlcera venosa parece ser mais eficiente que o tratamento padrão isolado, no entanto, devido às limitações desse estudo, mais pesquisas deverão ser realizadas, a fim de confirmar nossos achados.

Descritores: Úlcera Varicosa; Cicatrização; Ozônio; Ozonioterapia; Estudos de Validação.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF OZONOTHERAPY APPLIED TO THE TREATMENT OF VENOUS ULCER. Thesis of the Graduate Program in Health Sciences, Federal University of Sergipe-UFS, Aracaju/SE, 2023.

Venous insufficiency is a disease characterized by abnormalities in the functioning of the venous system, caused by valve incompetence, associated or not with obstruction of venous flow, with high prevalence rates. The most advanced stage of the disease is proven with the advent of a venous ulcer, which is a chronic wound that is difficult to heal, with prolonged, high-cost treatment and a negative impact on quality of life. Given this scenario, the central objective of this thesis was to evaluate the effectiveness of ozone therapy as an adjuvant treatment in the healing process. To this end, research was carried out divided into three stages, with different methodological approaches. In the first phase, a systematic review was conducted in order to analyze studies published in national and international databases, which used ozone therapy in the treatment of lower limb ulcers. The search identified 44 studies, of which 7 met the eligibility criteria and totaled 506 patients, aged 18 years and over. The ozone therapy protocols analyzed demonstrated a healing effect in all included studies and none reported adverse effects. Despite this, more studies such as controlled and randomized clinical trials must be carried out in order to prove the effectiveness of this treatment in the healing process. The second phase involved carrying out a methodological study, with the objective of building and validating, through expert consensus, an instrument to evaluate patients with lower limb ulcers, to be applied during the nursing consultation. The innovation of the instrument is highlighted by also incorporating interventions with ozone therapy. The first Delphi round generated changes to the instruments, which were restructured and submitted to a new round, with response rates and agreement of 100% among the judges. The experts considered the instruments valid and capable of guiding nurses in the care of patients with wounds, as well as an efficient tool to guide the recording of nursing care provided. The instruments will be able to qualify nursing practice, by contributing to better patient assessment, directing data collection, identifying nursing diagnoses, introducing ozone therapy in interventions, and thus enriching the record of the nursing process of patients with ulcers in the lower limbs. Finally, a third phase consisted of carrying out a pragmatic clinical trial, with the aim of comparing the healing process of venous ulcers in patients undergoing standard treatment with compression therapy (ABC Model) versus patients who received standard treatment and ozone administration. The results of 22 patients with 6 months of follow-up demonstrated a notable improvement in the healing process and greater reduction in wound area in the group that received ozone therapy. Furthermore, there was a significant positive association between ozone therapy and a lower chance of infection. Therefore, the use of ozone as an adjuvant treatment in patients with venous ulcers appears to be more efficient than standard treatment alone. However, due to the limitations of this study, more research must be carried out in order to confirm our findings.

Descriptors: Varicose Ulcer; Wound Healing; Ozone; Ozone Therapy; Validation Studies.

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I - EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE PARA ÚLCERAS DE MEMBROS INFERIORES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tabela 1: Características dos estudos incluídos49

Tabela 2: Características sociodemográficas53

CAPÍTULO III - EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS: ENSAIO CLÍNICO PRAGMÁTICO

Tabela 3. Características sociodemográficas de pacientes com úlcera venosa acompanhados ambulatoriamente, Hospital Universitário de Sergipe, 2022100

Tabela 4. Características clínicas de pacientes com úlcera venosa acompanhados ambulatoriamente, Hospital Universitário de Sergipe101

Tabela 5. Características das úlceras venosas de pacientes acompanhados ambulatoriamente111

Tabela 6. Área das úlceras venosas de pacientes acompanhados ambulatoriamente112

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

APRESENTAÇÃO DA TESE

Figura 1: Estrutura das etapas da pesquisa	19
Figura 2: Comunicação entre os vasos sanguíneos superficiais e profundos através das veias perfurantes na IVC	22
Quadro 1: Classificação CEAP.....	20
Quadro 2: Contraindicações, Efeitos Colaterais e Eventos Adversos na Ozonioterapia	38
Quadro 3: Toxicidade do ozônio nas vias respiratórias; Procedimentos Em casos de Inalação do Ozônio ou na via GAHT. Medidas Antes, Durante e Após Ozonioterapia para Evitar Ou Eliminar Toxicidade.....	39
Figura 3: Toxicidade do Ozônio nas Vias Respiratórias de acordo com a concentração do gás	40

CAPÍTULO I - EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE PARA ÚLCERAS DE MEMBROS INFERIORES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Figura 4: Diagrama do fluxo da seleção dos estudos	48
Figura 5: Vias de Administração do Ozônio nos Estudos Incluídos	53
Figura 6: Técnicas utilizadas para Administração do Ozônio nos Estudos Incluídos no Tratamento de Úlceras dos Membros Inferiores	54
Figura 7: Gráfico de risco de viés	57
Figura 8: Resumo do risco de viés	58

CAPÍTULO II - ELABORAÇÃO E VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTO AVALIATIVO PARA ENFERMEIRO OZONIOTERAPEUTA AO PACIENTE COM ÚLCERA DE MEMBROS INFERIORES

Figura 9: Diagrama do fluxo da construção do instrumento e seleção dos juízes	74
Quadro 4: Fase I da técnica Delphi.....	75
Quadro 5: Avaliação dos fatores sociais	76
Quadro 6: Considerações dos juízes que não foram consideradas pelos autores na fase I da técnica Delphi	76
Quadro 7: Fases II da técnica Delphi	77

CAPÍTULO III - EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS: ENSAIO CLÍNICO PRAGMÁTICO

Figura 10: Alocação dos participantes do estudo	87
Figura 11: Diagrama Consort do fluxograma do estudo.....	88
Figura 12: Equipamentos e produtos utilizados para ozonioterapia.....	90
Figura 13: Ozonização de água	92
Figura 14: Protocolo de atendimento	94
Figura 15: Técnica de auto-hemoterapia menor	96
Quadro 8: Proporção de redução da área por lesão nos grupos controle e intervenção	102
Figura 16: Redução do tamanho da ferida em paciente do grupo intervenção	103
Figura 17: Redução/Aumento do tamanho da ferida em pacientes do grupo intervenção	104
Figura 18: Úlceras infectadas com aspecto de presença de biofilme em dois pacientes do grupo controle	106
Figura 19: Úlcera infectada com aspecto de presença de biofilme em paciente do grupo controle	107
Figura 20: Redução do tamanho da ferida em paciente do grupo controle	108
Figura 21: Redução do tamanho da ferida em paciente do grupo controle	109
Figura 22: Redução do tamanho da ferida em paciente do grupo controle, antes e após o tratamento	110
Figura 23: Redução do tamanho da ferida (cm ²) nos grupos controle (GC) e ozônio (GO)	113

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEAP: Manifestações clínicas [C], Etiologia [E], Anatomia [A] e Fisiopatologia [P]

CIPE: Classificação Internacional para a Prática de Enfermagem

COFEN: Conselho Federal de Enfermagem

DAOP: Doença Arterial Obstrutiva Periférica

IVC: Insuficiência Venosa Crônica

GC: Grupo Controle

GO: Grupo Ozônio

HU-UFS: Hospital Universitário da Universidade Federal Sergipe

ITB: Índice Tornozelo-Braço

IVC: Índice de Validade de Conteúdo

MID: Membro Inferior Direito

MIE: Membro Inferior Esquerdo

MMII: Membros Inferiores

O₂/ O₃: Oxigênio / Ozônio

REBEc: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

SBACV: Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular

SUS: Sistema Único de Saúde

TIMERS: *Tissue; Infection; Moisture; Edge/; Repair and regeneration; e Social- and patient-related*

TVP: Trombose Venosa Profunda

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFS: Universidade Federal Sergipe

UV: Úlcera Venosa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	20
2.1	Insuficiência Venosa Crônica	20
2.1.1	Considerações Gerais.....	20
2.1.2	Fisiopatologia.....	21
2.1.3	Úlcera Venosa	23
2.1.4	Processo de Enfermagem.....	28
2.1.5	Assistência de Enfermagem no Tratamento de Feridas	28
2.2	Ozonioterapia.....	29
2.2.1	História do Ozônio	29
2.2.2	Conceito, Indicações e Vias de Administração da Ozonioterapia	33
2.2.3	Potenciais Efeitos Adversos e Contraindicações na Ozonioterapia.....	36
3	OBJETIVOS.....	41
3.1	Geral	41
3.2	Específicos.....	41
	CAPÍTULO I.....	42
1	INTRODUÇÃO.....	43
2	OBJETIVO	45
3	MÉTODO	46
3.1	Estratégia de Pesquisa	46
3.2	Seleção dos Estudos.....	46
3.3	Extração de dados	47
3.4	Avaliação de Risco de Viés.....	47
4	RESULTADOS	48
4.1	Risco de viés.....	57

5	DISCUSSÃO.....	59
6	CONCLUSÃO	63
	CAPÍTULO II.....	64
1	INTRODUÇÃO.....	65
2	MÉTODO	67
2.1	Tipo do Estudo	67
2.2	Local do Estudo	67
2.3	População do Estudo	67
2.4	Critérios de Seleção.....	68
2.5	Definição da Amostra.....	68
2.6	Coleta de Dados	72
2.7	Tratamento e Análise dos Dados	73
2.8	Aspectos Éticos.....	73
3	RESULTADOS	74
4	DISCUSSÃO.....	78
5	CONCLUSÃO	82
	CAPÍTULO III.....	83
1	INTRODUÇÃO.....	84
2	MÉTODO	86
2.1	Participantes do Estudo	86
2.2	Desenho do Estudo.....	88
2.3	O gerador de Ozônio.....	90
2.4	Protocolo do Estudo.....	91
2.5	Variáveis do Estudo	96
2.6	Aspectos Éticos.....	97
3	RESULTADOS	99
3.1	Análise Estatística.....	113

4	DISCUSSÃO.....	114
5	CONCLUSÃO	118
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	119
7	REFERÊNCIAS	121
	APÊNDICE A.....	133
	APÊNDICE B.....	134
	APÊNDICE C	135
	APÊNDICE D	141
	APÊNDICE E.....	147
	APÊNDICE F.....	155
	APÊNDICE G	160

INTRODUÇÃO, REVISÃO DA LITERATURA E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Venosa Crônica (IVC) de Membros Inferiores (MMII) é considerada um agravo à saúde pública por seu crescimento mundial expressivo, com altas taxas de incidência e prevalência, principalmente, devido ao aumento da expectativa de vida da população no Brasil e no mundo. A principal complicação da doença é a Úlcera Venosa (UV), que se manifesta geralmente no terço inferior dos MMII, com apresentação de lesão única de modo mais frequente, processo de cicatrização normalmente longo e de alto custo, que pode evoluir de poucas semanas a vários anos (MAFFEI, et al., 1986; CAMPOS, 2016; PIROPO, 2012; MALAQUIAS, et. al., 2012; ABBADE, LASTÓRIA, 2006).

Essas lesões representam aproximadamente 70% de todas as úlceras de perna e afetam aproximadamente de 1,5 a 3 por 1000 adultos norte-americanos. A incidência global da IVC tem sido documentada em 76,1 por 100.000 pessoas-ano. Na Europa, 5-15% de pacientes adultos com idade entre 30 e 70 anos apresentam IVC, e destes, 1% apresenta UV (ALAVI, et al., 2016). Mediante o exposto, a UV é considerada um importante problema de saúde, que atua sobre as esferas biopsicoespiritual e socioeconômica dos pacientes, e consequentemente impacta de forma negativa sobre a qualidade de vida dos mesmos, além de provocar alterações na estrutura familiar (ASCARI, et al., 2022; JOAQUIM, et al., 2018).

Em relação ao processo de cicatrização da UV, vários fatores e eventos podem interferir no tempo de fechamento dessas lesões, e dessa forma, necessita-se de assistência da equipe de enfermagem e de equipe multiprofissional capacitada, a fim de minimizar complicações, pois falhas durante a realização das técnicas e procedimentos, ausência de orientações e esclarecimentos ao paciente e a família, bem como falta de recursos, sejam eles humanos e/ou materiais, podem prejudicar a redução e/ou cura da lesão (ZANOTI, 2021).

Para alcançar a cicatrização da ferida e retomar a qualidade de vida pessoal e social, é primordial que o enfermeiro, o paciente com UV e seu familiar construam a adesão como perspectiva de um cuidado compartilhado (SILVA, et al., 2019; TEIXEIRA, et al., 2019; ASCARI, et al., 2022), pois conhecer e aplicar protocolos não é suficiente. Faz-se necessário envolver o paciente como participante ativo no seu

plano de cuidados, a fim de que ele mesmo consiga alcançar metas e promova seu autocuidado.

Dentro desse contexto, deve ser enfatizado que os profissionais de saúde que tratam desses pacientes necessitam de aportes teórico e prático para que possam seguir, de forma eficaz e segura, as recomendações de tratamentos específicos para UV, a fim de acelerar a cicatrização. O Modelo ABC descreve como deve ser realizado o manejo dessa lesão. Nele, a primeira etapa “A” corresponde à avaliação e diagnóstico da úlcera; a letra “B” corresponde às boas práticas no manejo da ferida e da pele; e a letra “C” corresponde à compressão (BORGES, SANTOS, SOARES, 2017; HARDING et al., 2015).

Apesar de adotadas as recomendações supracitadas, observa-se na prática clínica que muitas UV demoram a evoluir no tocante ao reparo tecidual e cicatrização completa. Por esse motivo, acredita-se que são necessários avanços no diagnóstico e tratamento das UV, combinados com protocolos baseados em evidências disponíveis. Desse modo, este estudo propõe utilizar um tratamento adjuvante que associa os cuidados de tratamento padrão da UV (Modelo ABC) ao tratamento com ozônio, a fim de otimizar o tempo de cicatrização da lesão.

O ozônio é um gás formado por três átomos de oxigênio, que foi descoberto em meados do século XIX e já era utilizado em vários países como Itália, Alemanha, Espanha, Portugal, Rússia, Cuba e China no tratamento de várias doenças. Apesar disso, somente em 2018 essa prática foi incluída na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do Brasil – PNPIC (BRASIL, 2018).

A ozonioterapia tem sido proposta como tratamento adjuvante, devido a comprovação de seus efeitos terapêuticos (imunológicos, bactericida, fungicida e virucida), que podem otimizar o metabolismo celular e, portanto, favorecer o processo de cicatrização. Ademais, o gás age potencialmente por desencadear estresse oxidativo controlado, quando administrado em doses terapêuticas precisas. Estudos apontam que existe uma melhora significativa no processo de cicatrização utilizando essa terapia, e seus resultados favorecem consistentemente sua aplicação por diversas vias (subcutânea, tópica, sistêmica) e por meio de água, óleo ou gás (FITZPATRICK, HOLLAND, VANDERLELIE, 2018; RAMIREZ-ACUÑA, et al., 2019; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, et al., 2005; BORRELLI, MONTE, BOCCI, 2015).

Diante desse contexto, o presente trabalho foi delineado com base nas questões norteadoras, que foram construídas a partir da estratégia PICOT: **P** - Pacientes adultos ou idosos com úlcera venosa crônica; **I** - Tratamento padrão com Curativos, Terapia Compressiva e Ozonioterapia; **C** - Tratamento padrão com Curativos e Terapia Compressiva; **O** - Redução total ou relativa do tamanho da úlcera venosa; **T** - Ao longo de 6 meses (24 semanas).

Diante do exposto, emergiram as seguintes questões: Quando o ozônio é administrado como tratamento adjuvante em pacientes com úlcera venosa que estão recebendo terapia padrão (cuidados com a pele, com a ferida e terapia compressiva), é possível reduzir o tempo de cicatrização da lesão? Há evidências científicas suficientes na literatura, que recomendem a administração da ozonioterapia no tratamento de úlceras venosas, a fim de nortear a prática do enfermeiro no tratamento dessas lesões?

A busca por tais respostas conduziu a realização desse estudo em três etapas, que serão apresentadas no decorrer dessa tese em formato de capítulos. Para cada etapa foi utilizado um desenho de estudo, de acordo com o objetivo proposto, a saber: uma revisão sistemática da literatura, um estudo metodológico e um ensaio clínico pragmático, conforme figura 1 abaixo.

Espera-se que esse estudo contribua com a qualificação da prática de enfermagem, no sentido de aumentar as opções de tratamento e introduzir tecnologia no manejo dessas lesões, a fim de reduzir o tempo de cicatrização e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, assim como, enriquecer o registro do processo de enfermagem para fins clínicos, de pesquisa, éticos, legais e inclusive, de faturamento.

Figura 1: Estrutura das etapas da pesquisa.

CAPÍTULO 1	CAPÍTULO 2	CAPÍTULO 3
• Desenho do Estudo: Revisão sistemática da literatura • Objetivo: Avaliar a eficácia da ozonioterapia tópica como tratamento adjuvante no processo de cicatrização de úlceras de membros inferiores.	• Desenho do Estudo: Metodológico • Objetivo: Construir e validar por meio de consenso de especialistas, um instrumento para avaliar e acompanhar a evolução de pacientes com úlceras de membros inferiores durante a consulta de enfermagem, que podem ser tratados com ozonioterapia.	• Desenho do Estudo: Ensaio Clínico Pragmático • Objetivo: Comparar o processo de cicatrização de úlceras venosas de pacientes que utilizam tratamento padrão com terapia compressiva <i>versus</i> tratamento padrão e administração de ozônio.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Insuficiência Venosa Crônica

2.1.1 Considerações Gerais

A Insuficiência Venosa Crônica (IVC) pode ser definida como o conjunto de manifestações clínicas causadas por alterações (refluxo, obstrução ou ambos) do sistema venoso periférico (superficial, profundo ou ambos), e que geralmente acomete os membros inferiores, e é manifestada com um espectro de alterações, que vão desde varizes e hiperpigmentação, dermatite de estase, lipodermatoesclerose até formação de úlcera venosa (ALAVI et al., 2016; SBACV, 2015).

Quanto à classificação da IVC, utiliza-se o sistema CEAP, que dá o enquadramento de pacientes conforme as manifestações clínicas apresentadas [C], etiologia [E], anatomia [A] e fisiopatologia [P]. Proposta em 1993, a classificação é adotada mundialmente para facilitar a comunicação sobre a doença e servir de base para a investigação clínica dos pacientes, como um sistema de documentação para as decisões sobre o tratamento adequado (SBACV, 2015). Quadro 1 a seguir.

Quadro 1: Classificação CEAP. A Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular recomenda utilizar a classificação CEAP para estratificar pacientes com IVC. Essa classificação, que substituiu amplamente as anteriores, é baseada nos Sinais Clínicos (C), Etiologia (E), Anatomia (A) e Fisiopatologia (P) da doença venosa.

CLASSIFICAÇÃO CEAP (CLÍNICA, ETIOLOGIA, ANATOMIA, FISIOPATOLOGIA)		
C	Clínica	C ₀ – Não apresenta sinais visíveis ou palpáveis de doença venosa C ₁ – Presença de telangiectasia ou veias reticulares C ₂ – Veias varicosas C ₃ – Veias varicosas + Edema C ₄ – Alterações Cutâneas (Hiperpigmentação, eczema e/ou lipodermatoesclerose ou atrofia branca) C ₅ – Alterações do C ₄ + úlcera venosa cicatrizada C ₆ – Alterações do C ₄ + úlcera venosa ativa
E	Etiologia	Ec - Congênita Ep - Primária (sem causa determinada) Es - Secundária (pós-traumática, pós-trombótica)
A	Anatomia das veias afetadas	As - Comprometimento de veias superficiais Ad - Comprometimento de veias profundas Ap - Comprometimento de veias perforantes Na - Localização não definida
P	Fisiopatologia	P _R - Refluxo P _O - Obstrução P _{RO} - Refluxo + obstrução P _N - Sem fisiopatologia identificada

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da IVC são destacados a diabetes, hipertensão, obesidade, traumas, tabagismo, sexo feminino (pelo número de gestações ou uso de contraceptivo), idade avançada, úlcera prévia e histórico familiar de úlceras de perna, fraqueza muscular secundária à paralisia, história de Trombose Venosa Profunda (TVP) ou flebite, lesão traumática prévia grave na perna, edema crônico de membros inferiores, estilo de vida sedentário, lesão ou disfunção valvular congênita e qualquer ocupação que exija longos períodos de pé prolongados. (SBACV, 2015; ALAVI et al., 2016; LIM, BARUAH, BAHIA, 2018).

No tocante a prevalência, um estudo epidemiológico com 1.755 adultos maiores de 15 anos (443 homens e 1.312 mulheres) em um município brasileiro revelou índice de 47,6% (37,9% em homens e 50,9% em mulheres não grávidas) de todos os graus de varizes, excluindo pacientes CEAP I. A prevalência de varizes registrada como moderada ou grave foi de 21,2%. As formas mais graves de IVC (CEAP 5/6) atingiu 3,6% dos indivíduos (2,3% dos homens e 4% das mulheres). A doença venosa aumentou com a idade e o número de gestações, como também foi maior entre pessoas brancas. Esses resultados evidenciam que a prevalência de IVC é maior ou tão alta quanto a dos países ocidentais desenvolvidos (MAFFEI, et al, 1986).

2.1.2 Fisiopatologia

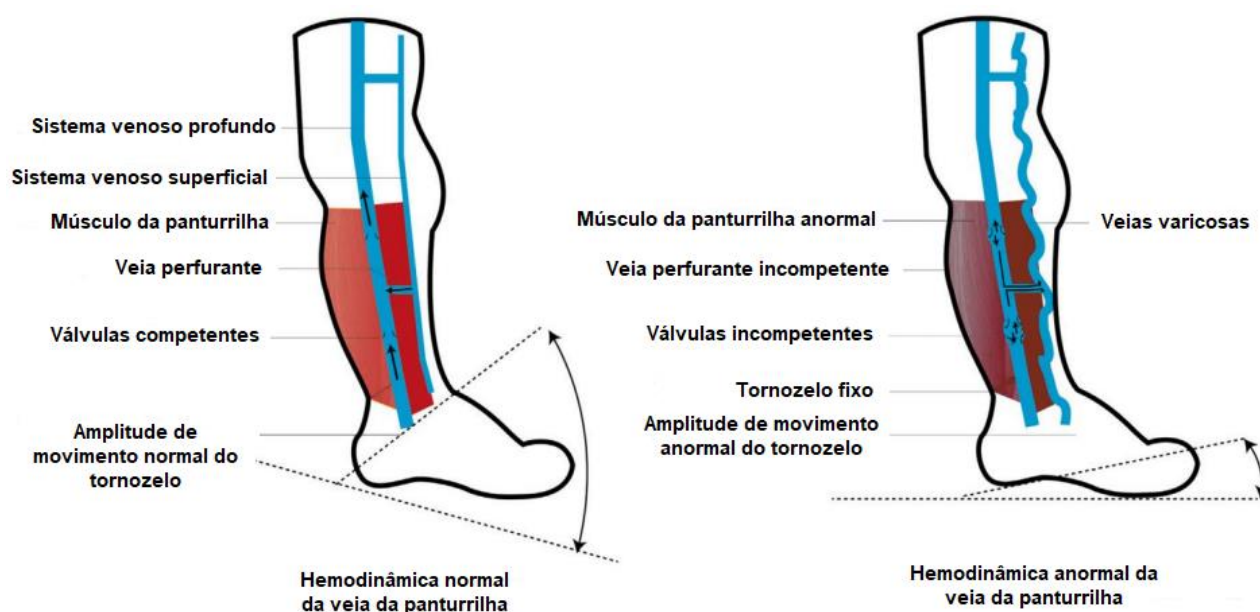
O sistema venoso é comparado a uma escada: veias profundas e superficiais formam 2 lados conectados por veias perfurantes como os degraus, onde o sangue flui das veias superficiais para as veias profundas (Figura 2). A bomba muscular da panturrilha também chamada de "coração periférico", impulsiona o sangue venoso dos membros inferiores em direção ao coração, durante a contração. Além da bomba, existem também as válvulas unidirecionais nas veias, que permitem que o fluxo sanguíneo seja unidirecional e evitam o refluxo sanguíneo (ALAVI, et al., 2016).

A contração das bombas musculares, principalmente da panturrilha, que gera cerca de 200mmHg, assim como no pé e na coxa, são essenciais para o retorno venoso adequado. À medida em que ocorre a deambulação, há um aumento da pressão no interior do compartimento fascial, que comprime as veias, e impulsiona o sangue no sentido do retorno venoso profundo. Imediatamente após a deambulação,

acontece a redução da pressão dentro das veias dos membros inferiores (15 a 30 mmHg), devido ao esvaziamento desse sistema (EBERHARDT, RAFFETTO, 2014).

Apesar da engrenagem entre bombas e válvulas, o acúmulo de sangue venoso pode ocorrer por condições congênitas, trauma, infecção recorrente ou inflamação, TVP, obstrução do fluxo de saída causada por obesidade, gravidez ou massa/crescimento pélvico; ou ineficácia da bomba muscular da panturrilha por imobilidade (por exemplo, doença neuromuscular, artrite ou lesão anterior) (ALAVI, et al., 2016). Figura 2.

Figura 2: Comunicação entre os vasos sanguíneos superficiais e profundos através das veias perforantes. Fluxo sanguíneo normal à esquerda e válvulas competentes. Na existência de alguma situação que interfira na movimentação das pernas (Acidente Vascular Encefálico) ou no fluxo sanguíneo (TVP), pode ocorrer em má funcionamento das válvulas e torná-las incompetentes, devido ao acúmulo de sangue no vaso, que por sua vez, eleva a pressão dentro do lúmen e causa veias varicosas (a direita).



Fonte: Adaptado de ALAVI, et al., 2016.

O refluxo venoso ou obstrução, seja ele no sistema superficial ou profundo, está relacionado à IVC e as manifestações clínicas da doença. Uma pressão venosa elevada cria um acúmulo retrógrado na pressão das vênulas da pele, e conseqüentemente, acarretará aumento sustentado da pressão venosa ambulatorial (também chamada de hipertensão venosa), associada a ocorrência de UV (KLODE, et al., 2011).

Além do mais, ocorre formação de edema resultante do acúmulo de líquido intersticial. Portanto, a hipertensão venosa persistente, gera inflamação crônica nas veias e nos capilares, com passagem de macromoléculas - fibrinogênio, hemácias e plaquetas - além da atração de células de defesa, favorecendo a ocorrência da UV (SBACV, 2015).

2.1.3 Úlcera Venosa

A principal complicação da IVC é a UV, que pode ser definida como uma lesão aberta, na perna ou no pé, decorrente da hipertensão venosa persistente nos membros inferiores, devido as alterações do sistema venoso periférico. Quanto a apresentação clínica, pode ser única ou múltiplas e localizadas comumente na região do maléolo. Apresenta normalmente tecido de granulação no leito da lesão, bordas lisas e irregulares (O'DONNELL, et al., 2014; COMITÊ PROVINCIAL DE ENFERMAGEM DE PELE E FERIDAS DA COLÚMBIA BRITÂNICA, 2014).

Quanto ao nível de comprometimento dos tecidos, a UV é frequentemente superficial, porém pode se tornar profunda. O nível de dor é referido de leve a moderado, no entanto pode ser agravado, associado ao processo inflamatório crônico e acometimento de nervos, piora no final do dia, por longos períodos em posição ortostática, que pode ser melhorada com a elevação do membro. A dor também pode estar relacionada com infecção, maceração, dermatite de contato e com as técnicas de cuidado com a pele e a ferida (limpeza, desbridamento, curativo e uso de bandagens) (NEWTON, 2011; COMITÊ PROVINCIAL DE ENFERMAGEM DE PELE E FERIDAS DA COLÚMBIA BRITÂNICA, 2014).

Ao analisar a prevalência das úlceras de perna, as lesões de etiologia venosa representam a grande maioria das úlceras de membros inferiores (MMII), com taxas entre 70 – 80%, e afetam aproximadamente, 1 – 3% da população mundial. Sua prevalência aumenta com a idade, atingindo valores maiores a partir dos 60 anos, devido a uma sobrevida maior da população, embora afete também pacientes adultos jovens. São mais comumente encontradas em pacientes do sexo feminino. Deve ser enfatizado ainda que, essas altas taxas devem ser ainda maiores, devido à ausência

ou baixa qualidade dos registros em saúde em diversos países (CAMPOS 2016; O'DONNELL, 2014; BLANCK, GIANNINI, 2014; CHABY, et al., 2013).

No Brasil, estima-se que 3% da população possua lesão vascular em membros inferiores. Essa taxa chega a 10%, se acometida por diabetes *mellitus* (MACEDO, et al., 2010). Na Europa, uma em cada 1.000 pessoas apresentam a doença. Frequente em idosos, cerca de 20 entre 1.000 pessoas adquirem a doença após atingirem a oitava década de vida (FONSECA, et. al., 2012).

De maneira geral, as feridas crônicas são responsáveis por US\$ 7 bilhões em custos anuais de saúde em todo o mundo, com ênfase para as úlceras venosas de perna, devido a maior prevalência. O custo médio de uma UV é estimado em US\$ 16.000 por episódio de tratamento e a prevalência em idosos chega a atingir taxas de 1% a 2% da população idosa, na população norte-americana (ALAVI, et al., 2016).

Além do impacto financeiro com altos investimentos em recursos materiais e humanos e físico das lesões crônicas nas pessoas, há ainda o acometimento psicossocial (SILVA et al., 2012). Estudiosos relatam que pacientes com úlcera venosa demonstram insatisfação com a aparência física, sentimentos negativos, restrição de lazer e das atividades domésticas, comprometimento do trabalho, sentimento de impotência, dor, dificuldade de se locomover e sofrem discriminação, principalmente quando a lesão apresenta odor e exsudato (O'DONNELL, 2014; COSTA, et al., 2011; ALVES, et al., 2023; ALVES, DE SOUSA, SOARES, 2015).

Dessa forma, a importância socioeconômica da IVC passou a ser considerada pelo governo brasileiro, o que tem levado a um interesse crescente pelos estudiosos nas áreas clínica e de pesquisa que envolvem essa doença (MAFFEI, 1995).

Com relação à sintomática, comumente são referidos sensação de peso, dor e prurido em membro inferior. De forma geral, os sintomas tendem a se acentuar durante o dia, especialmente após longos períodos em ortostase e melhoram com a elevação dos membros (NEWTON, 2011; O'DONNELL, et. al., 2014). Vale destacar que durante a anamnese, essas queixas são utilizadas para conclusão do diagnóstico clínico, que pode ser complementado com exames de imagens. O doppler de ondas contínuas é o principal método de avaliação após o exame clínico, podendo detectar de refluxo em junção safeno femoral ou safeno-poplítea (SBACV, 2015).

Outro exame recomendado é o Índice Tornozelo-Braço (ITB), calculado a partir da pressão arterial dos membros superiores e do membro afetado, com a finalidade de identificar a ocorrência de doença venosa concomitante com a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Um ITB $\geq 0,9$ indica suprimento arterial normal, enquanto valores inferiores a 0,9 indicam possível DAOP. Para aplicar a terapia compressiva de forma segura, recomenda-se valores entre 0,91 e 1,2, no entanto, se o índice estiver abaixo de 0,8 a compressão é contraindicada. Ressalta-se ainda que, se o ITB estiver $< 0,5$, o paciente deve ser encaminhado imediatamente a um serviço de referência (O'DONNELL, et. al., 2014).

Terapia compressiva, tópica, medicamentosa ou cirurgia, são algumas das opções de tratamentos para a doença venosa. A escolha da melhor delas depende da avaliação de equipe multidisciplinar, composta de médicos, enfermeiros, entre outros. Como terapias compressivas, existem a elástica (meias, bandagem simples ou multicamada), inelástica (bota de Unna) ou pneumática intermitente. Contudo, no uso das ataduras inelásticas, a pessoa deve ser estimulada a deambular para atingir os benefícios da compressão, ao contrário das elásticas, que mantêm a pressão mesmo que a pessoa esteja em repouso (NICOLSI, et al., 2015; CARDOSO, et al., 2018).

O tratamento da úlcera venosa por meio da compressão aumenta a taxa de cicatrização da lesão em comparação com o tratamento sem compressão, por esse motivo é indicado para todas as úlceras venosas e é considerada padrão-ouro para tratá-las, seja na forma de ataduras de multicamadas, meias, bota de unna ou combinações de meias e curativos. As ataduras e as meias são classificadas de acordo com o nível de compressão que se aplica ao membro (O'MEARA, et al., 2012; BORGES, SANTOS, SOARES, 2017; CARDOSO, et al., 2018).

Um estudo de revisão sistemática, incluindo 48 ensaios clínicos randomizados com 4.321 pacientes, revelou que esta terapia aumenta a taxa de cicatrização da lesão quando comparada ao tratamento sem compressão e enfatizaram que os sistemas multicomponentes elásticos são mais eficazes do que os simples e dos não elásticos (FONSECA, et al., 2012).

A bota de Unna é um tipo de cobertura amplamente conhecida indicada no tratamento de pacientes com diagnóstico de úlcera venosa por exercer compressão inelástica (18-24 mmHg). Sua composição pode variar entre a forma artesanal, que

requer aquecimento térmico prévio, e a industrializada, pronta para uso, pouco divergente na sua composição de uma marca para outra, e é apresentada na forma de rolo de gaze impregnada de óxido de zinco, goma acácia, glicerol, óleo de rícino e água deionizada (CAMPOS, et. al., 2016; LUZ et. al., 2013).

A técnica desse curativo foi desenvolvida em 1896 pelo dermatologista alemão Paul Gerson Unna. A periodicidade da troca varia entre 3 a 7 dias dependendo da quantidade de exsudato e do edema, podendo ser realizada pela equipe de enfermagem ou médico. Se a terapia for aplicada incorretamente, pode causar complicações, além de torna-se ineficaz no controle da hipertensão venosa, com consequente aumento das taxas de recorrências das úlceras (ABREU, OLIVEIRA, MANARTE, 2013; FLETCHER et. al., 2013).

Após aplicação da bota de unna, uma atadura comum ou elástica é enrolada por fora para propiciar compressão. À medida que o curativo vai secando, a bota vai ficando semirrígida, e quando a pessoa anda, o curativo rígido restringe o movimento para fora do músculo da panturrilha, dirige a maior parte da força de contração para dentro e melhora a função do músculo da panturrilha e, por sua vez, a circulação venosa. A periodicidade de troca desse curativo é de até sete dias, mas, em casos de feridas muito exsudativas, pode ser trocado com maior frequência (ABREU, OLIVEIRA, 2015).

O mecanismo de ação desta bandagem acontece da seguinte forma: durante o repouso e a contração muscular, há compressão, pois atua na macrocirculação, aumentando o retorno venoso, e na pressão tissular, favorecendo a reabsorção do edema e o retorno dos fluidos localizados nos espaços intersticiais ao interior do sistema vascular e linfático, o que promove a cicatrização da lesão e evita a inflamação (FLETCHER, et. al., 2013).

Em relação à comprovação de sua eficácia, a bota de unna tem mostrado bons resultados. A expectativa de cura da lesão durante o uso da bota é de 40% a 60% no período de 3 meses. No período compreendido entre 6 meses a 1 ano, essa taxa pode chegar a 70% (PHILLIPS, et. al., 2000). Algumas das vantagens deste curativo são a proteção contra possíveis traumas e a interferência mínima nas atividades diárias, porém deve ser enfatizado que ela não deve ser utilizada em casos de úlceras mistas, inchaço, eritema, processo inflamatório na lesão e em pacientes acamados ou

cadeirantes (ABREU, OLIVEIRA, MANARTE, 2013; LUZ, et al., 2013). Depois do término do tratamento da úlcera com a bota de Unna, é indicado usar meias compressivas, a fim de evitar a recidiva (BORGES, et al., 2016).

Num estudo que comparou o tratamento de pacientes com úlceras venosas utilizando bota de Unna *versus* atadura elástica, foi relatado que a bota se destacou como o melhor produto para o tratamento de úlceras venosas, em uma amostra homogênea. Os autores concluíram que houve redução significativa na área das úlceras, e destacaram ainda, que o tratamento com a Bota de Unna caracterizou-se por redução significativa do exsudato (ABREU, OLIVEIRA, 2015).

Corroborando com esses autores, outra pesquisa revelou que, apesar da bandagem multicamada ser bastante utilizada e considerada uma técnica padrão-ouro em países desenvolvidos, a bota de Unna destaca-se por ser um curativo tradicional e pela sua eficácia na redução da hipertensão venosa e do edema, e dessa forma, favorece o tratamento das úlceras venosas e conseqüentemente seu processo de cicatrização, quando comparada a outras técnicas compressivas. Além disso, tem disponibilidade no SUS, requer baixo custo e tecnologia (CARDOSO, et al., 2018).

Após tratar a úlcera venosa, a equipe deve focar na prevenção de recidiva, cujo os fatores de risco incluem antecedentes pessoais de TVP, múltiplas úlceras de perna e maior tempo de duração de úlcera anterior. Existem evidências de que as meias de compressão reduzem as taxas de recidiva de úlceras venosas em comparação com nenhuma compressão. Os resultados de um estudo sugerem que a recorrência é menor em meias de alta compressão do que nas de média compressão em três anos, porém que não há evidências para marcas, tipos ou comprimento das meias (NELSON, BELL-SYER, 2014).

Deve ser enfatizado que além da compressão, existem outros fatores relevantes, a fim de favorecer o retorno venoso e evitar a recorrência de outras úlceras, por isso devem ser estimulados. O repouso e elevação dos membros inferiores (acima do nível do coração, cerca de três a quatro vezes durante o dia, durante trinta minutos), caminhadas leves (30 minutos), elevar os pés da cama, a uma altura de 15 a 20cm e níveis mais elevados de autocuidado, como manter o peso adequado e evitar o tabagismo (COLLINS, SERAJ, 2010; MEAGHER, et al., 2012; FINLAYSON, WU, EDWARDS, 2015; O'MEARA, 2012; IRION, 2005).

Mediante o exposto, pode-se afirmar que sucesso no tratamento das úlceras venosas é multifatorial, e depende de correta indicação, avaliação profissional, equipe multidisciplinar, acompanhamento e avaliação da ferida com medição, correta realização de técnicas de limpeza e desbridamento, associação entre terapia compressiva e produtos/curativos, repouso, correta elevação dos membros, evitar manipulação da lesão por pessoas não capacitadas e fortalecer a adesão do paciente ao tratamento proposto (CARDOSO, et al., 2018; LIM, BARUAH, BAHIA, 2018; ATKIN, et., 2019; MURPHY, et al., 2020).

2.1.4 Processo de Enfermagem

De acordo com a Resolução do Conselho Federal De Enfermagem (COFEN) nº 358/2009, o Processo de Enfermagem (PE) deve ser realizado de modo deliberado e sistemático, em todos ambientes em que ocorre o cuidado profissional de enfermagem, incluindo serviços ambulatoriais de saúde, domicílios, escolas, associações comunitárias, entre outros, e organizado em cinco etapas inter-relacionadas, interdependentes e recorrentes, a saber: coleta de dados de enfermagem ou histórico de enfermagem; diagnóstico de enfermagem; planejamento da assistência de enfermagem; implementação; e avaliação de enfermagem.

2.1.5 Assistência de Enfermagem no Tratamento de Feridas

A atuação da equipe de enfermagem no cuidado aos pacientes com feridas é regulamentada pela resolução COFEN nº 567/2018. Segundo esta resolução, compete ao enfermeiro avaliar, prescrever e executar curativos em todos os tipos de feridas em pacientes sob seus cuidados, além de coordenar e supervisionar a equipe de enfermagem na prevenção e cuidado de pessoas com feridas.

Dessa forma, o conhecimento técnico/científico do enfermeiro é fator essencial para assistir o paciente e fornecer um cuidado focado na assistência integral, que utiliza julgamento e raciocínio clínico por meio do processo de enfermagem, para escolha assertiva do tratamento, mediante os recursos disponíveis, assim como para introduzir tecnologias. No caso da UV, é de fundamental importância executar intervenções precisas e eficientes para o estímulo da cicatrização e redução do tempo

de tratamento, com ênfase para prevenção de recidivas e melhoria da qualidade de vida do paciente (LINS, et al., 2023).

2.2 Ozonioterapia

2.2.1 História do Ozônio

O ozônio (O_3) é uma molécula pura, formada por três átomos de oxigênio (O_2) e que pode ser formado naturalmente pela ação dos raios ultravioletas ou por meio de geradores que convertem O_2 em O_3 . Em relação as suas propriedades, apresenta-se como um gás incolor, com cheiro característico, e que quando em estado líquido, possui cor azul. O gás O_3 é muito mais que a camada da estratosfera que nos protege. A camada de O_3 age como um filtro da energia ultravioleta que vem do sol e é altamente destrutiva, por isso ajuda a manter o equilíbrio biológico em nosso planeta (IBOA, 2020; BOCCI 2005).

Quando há falha nesta absorção, aumenta-se o risco de mutações tais como alterações na idade da pele e a carcinogênese. Ademais, o gás possui propriedades desinfetantes e antibióticas, é um dos mais potentes oxidantes da natureza, depois do flúor e do Persulfato, o que explica a sua alta reatividade. Destaca-se ainda por suas infinitas aplicações, nos mais diversos campos de atividade humana, sendo utilizado tanto na medicina como também em processos industriais, como tratamento de águas, alimentos, gases, efluentes e como agente clareador/branqueador (IBOA, 2020; BOCCI 2005).

Segundo a Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ, 2020), seguem alguns destaques na história dessa terapêutica:

- 1785: A primeira menção da molécula de ozônio pelo físico holandês Mak Van Marumom (1750 - 1837), ao perceber um odor peculiar que era gerado perto das máquinas eletrostáticas;
- 1840: Christian Friedrich Schonbein (1799-1868) descobriu o O_3 . Ele relatou os dados de mudanças nas propriedades do O_2 com a formação de um gás particular e deu o nome de ozônio que provém da palavra grega para “aquilo

que cheira” - “Ozein”. Schonbein também detectou pela primeira vez a capacidade do ozônio se ligar a substratos biológicos nas posições correspondentes as duplas ligações de carbono.

- 1857: O físico alemão Dr. Werner Von Siemens construiu o primeiro gerador de O_3 de alta frequência, capaz de formar o gás de O_3 através de átomos de O_2 por meio de descargas elétricas, porém ainda sem indicação medicinal, foi usado em uma instalação para a purificação da água potável.
- 1914 – 1918 (primeira guerra mundial): Médicos alemães ingleses utilizaram o O_3 para o tratamento de feridas em soldados. Os dados foram publicados na revista Lancet (1916 e 1917). Destaca-se o Dr. Albert Wolff, cirurgião-chefe do exército alemão que amplia a utilização do O_3 para o tratamento tópico de feridas infectadas, pé de trincheira, gangrena e para aliviar os efeitos do gás venenoso.
- A Ozonioterapia na área médica era utilizada desde o século XIX na Alemanha, onde foram desenvolvidos os primeiros estudos dentro dessa temática. O tratamento inicial utilizado consistia na utilização da ação antibacteriana e antibactericida do gás contra bactérias e germes na pele humana.
- 1935: Éreis Payr importante cirurgião austríaco e professor em Leipzig, vivenciou o tratamento com ozônio por seu dentista Dr. E. A. Fisch. Em seguida, apresentou uma publicação intitulada “O tratamento com ozônio na cirurgia”. Publicações como esta merecem destaque para a tratamento com ozônio conhecida nos dias atuais, e nortearam informações fundamentais à prática como: ausência de materiais adequados e resistente a oxidação como plásticos para aplicação local de ozônio em feridas, ou insuflação retal do gás tornava sua utilização complicada, razão pela qual foi esquecida durante um tempo.
- No Brasil, Dr. Heinz Konrad, médico cardiologista, trouxe a ozonioterapia e iniciou sua prática em consultório na cidade de São Paulo, no ano de 1975. Em meados dos anos 90, doutor Edson de César Philippi, também cardiologista, introduziu a prática em Santa Catarina e difundiu a terapia em eventos científicos.

Outros pontos de destaque na história da Ozonioterapia (TAPIA, MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, 2012):

- 1885: A sociedade médica da Flórida (Estados Unidos) publicou o livro "Ozone", escrito pelo Dr. Charles J. Kenworth, com a descrição da utilização do ozônio medicinal.
- 1893: Primeiro sistema para tratamento de água com ozônio foi instalado na Holanda (Ousboden).
- 1896: Nicolás Tesla patenteou o primeiro gerador de Ozônio para uso medicinal, e quatro anos mais tarde, ele desenvolveu a empresa Tesla Ozone, que começou a vender máquinas geradoras da mistura oxigênio-ozônio.
- 1898: O Instituto de Cura com Terapia do Ozônio foi fundado em Berlim pela Thauerkauf e Luth. Após esse marco começaram a experimentar a administração do ozônio por meio de injeções.
- 1902: O dicionário prático de Matéria Médica de Londres por J.H. Clarke descreve o uso bem sucedido de água ozonizada que ele chamou "Oxygenium". Esta foi utilizada no tratamento de anemia, câncer, diabetes, gripe, intoxicação por morfina, aftas e coqueluche.
- 1904: Publicação do livro "usos medicinais do hydrozon" (água ozonizada) e "glycozon" (óleo de azeite ozonizado), de Charles Marchand, químico de Nova York.
- 1911: O uso de ozônio no tratamento da tuberculose, anemia, clorose, coqueluche, tétano, asma, bronquite, febre alta, insônia, pneumonia, diabetes, gota e sífilis.
- 1913: Criação da primeira empresa alemã de terapia de ozônio sob a direção do Dr. Eugene Blass com o nome de Associação Oriental para a terapia de oxigênio.
- 1926: O pesquisador Dr. Otto Warburg publicou que, a causa do câncer estava relacionada à falta de oxigênio a nível celular, na cidade de Berlim.
- 1929: Publicação da obra "O ozônio e sua ação terapêutica", que listou várias doenças e seus respectivos tratamentos com a utilização do gás. A obra se destacou ainda por possuir a colaboração de vários diretores de hospitais renomados dos Estados Unidos.
- 1933: Foi solicitado pela "American Medical Association" (AMA) ao Governo dos Estados Unidos a proibição de todas as terapias que não fossem medicamentos autorizados e devidamente registrados, diminuindo assim o uso de ozônio neste país.

- 1951: O Dr. William Turska escreveu "Oxidation". Ele foi pioneiro na injeção de ozônio na veia porta para melhor atingir o fígado, demonstrando resultados satisfatórios.
- 1952: O National Cancer Institute verifica as descobertas do Dr. Otto Warburg de que, a causa de câncer pode se originar no déficit de oxigênio tecidual.
- 1953: O Dr. Hans Wolff (1924-1980) criou a primeira escola de ozonioterapia; e em 1961 ele introduziu as técnicas de auto-hemoterapia maior e menor. Além disso, criou em 1972, juntamente com o Dr. Joachim Haensler, a Sociedade Alemã de Terapia do Ozônio e publicou o livro "Das Medizinische Ozon" em 1979.
- 1957: o Dr. Joachim Haensler (1908-1981) patenteou seu gerador de ozônio que tem sido a base da expansão da terapia de ozônio na Alemanha, incentivando milhares de profissionais na área da saúde.
- 1977: O Dr. Renate Viebahn descreveu a técnica da ação do ozônio no corpo. Dez anos mais tarde (1987), juntamente com o Dr. Siegfried Rilling publicou "O Uso do Ozônio na Medicina", tornando-se um dos livros de referência.
- 1979: O Dr. George Freibott começou a tratar seu primeiro paciente de AIDS com ozônio demonstrando resultados esperançosos, seguidos pelo Dr. Horst Kieff, que em 1980 publicou na revista Science o artigo: "Inibição seletiva do crescimento celular células cancerígenas do ozono".
- 1990: O primeiro Centro de Pesquisa em Ozônio do mundo foi fundado em Cuba. Os sucessos no tratamento de Retinite Pigmentosa, Glaucoma, Retinopatias e Conjuntivite foram publicados por um grupo de pesquisadores liderados pela Dra. Silvia Menéndez, Dr. Frank Hernández, Dr. Orfilio Peláez, dentre outros.
- 1992: um grupo de pesquisadores russos demonstraram resultados excelentes ao realizarem experiências tratando grandes queimados com banhos fisiológicos salinos ozonizados.
- 1993: Carpendale e Freeberg encontraram importantes aplicações do O₃ em pacientes afetados HIV / AIDS, estudo sucessivo das observações feitas em 1991 sobre a inativação viral (dependente do VIH-1) dependente da dose.⁹
- 2002: Publicado o livro "Ozono, uma nova droga" pelo professor da Universidade de Siena (Itália) Velio Bocci, que constitui um livro de referência para a ozonioterapia. Em seguida, o mesmo autor publicou vários outros.

- 2008: ano de destaque para livros sobre a terapia de ozônio, entre os quais o russo Oleg Maslennikov et al, "Terapia de Ozônio na Prática: Manual de Saúde. Ministério do Serviço de Saúde da Federação Russa "; a cubana Silvia Menéndez et al. "Ozone Basic Appearances and Aplicações Clínicas "; e a do alemão Z. Fahmy, "A aplicação da terapia de ozônio na dor Gestão, Doenças Reumáticas e Ortopédicas.
- 2011: O livro "Diretrizes para o uso medicinal do ozônio: "Fundamentos Terapêutica e Indicações" de Adriana Schwartz et al. foi publicado pela Associação Espanhola de Profissionais Médicos em Ozone Therapy, AEPRIMO.
- No Brasil, o marco da ozonioterapia se deu por meio da publicação da portaria nº 702, de 21 de março de 2018, do Ministério da Saúde, na qual são incluídas novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC, no âmbito do SUS, dentre elas, a ozonioterapia. A partir dessa publicação, os Conselhos de Classe de várias categorias profissionais (odontologia, fisioterapia, farmácia, enfermagem, medicina veterinária e biomedicina), buscaram compreender e regulamentar a ozonioterapia na sua área de atuação (ABOZ, 2022).

2.2.2 Conceito, Indicações e Vias de Administração da Ozonioterapia

A ozonioterapia é um tratamento complementar, que consiste na administração de baixas doses de ozônio, mais precisamente, de uma mistura de gases (O_2 - O_3) para tratar doenças. O tratamento pode ocorrer por diferentes vias, em sua forma de gás ou por meio de água ou óleo (vias tópicas), sangue ou soro (vias sistêmicas), no objetivo de modular a maioria das funções protetoras da célula, principalmente em nível mitocondrial. O O_3 é um agente condicionador, que ativa o sistema de sinalização e “desperta” nosso corpo a curar-se por conta própria. Sua ação e mecanismos de atuação são totalmente diferentes aos de uma droga sintetizada em laboratório (BLANCK, GIANNINI, 2014; ABOZ, 2020; ISCO, 2020; BOCCI, 2005).

Para utilização na área da saúde, o ozônio deve ser produzido usando O_2 medicinal por meio de um gerador confiável que permita a medição de concentrações precisas de ozônio (1-100 mcg/ml) através de um fotômetro frequentemente

controlado por titulação iodométrica. Para diferentes aplicações, o terapeuta deve conhecer as doses ideais do gás, de acordo com a patologia e necessidade do organismo, e protocolos de atendimento. Além disso, é de fundamental importância utilizar um bom gerador, equipado com vácuo e conectado a um destruidor do gás para segurança do paciente e da equipe (BOCCI, 2005).

Quanto às suas propriedades físico-químicas, o ozônio é o terceiro oxidante mais potente da natureza e é dez vezes mais solúvel na água que o oxigênio. É uma molécula altamente instável e reativa, portanto, logo se recompõe como oxigênio novamente. Dessa forma, deve ser usado imediatamente depois de ter sido gerado - importante utilizar o gás nos primeiros 30 minutos – sua disponibilidade depende da temperatura ambiente e da concentração. Quanto maior a temperatura, menor a vida útil do ozônio e, conseqüentemente, menor o seu poder de ação. A concentração do ozônio é medida em microgramas (μg) por mililitro (ml), que indica a proporção de ozônio no volume do gás aspirado. Deve ser destacado que, na atmosfera é tóxico para as vias respiratória (ABOZ, 2020; ISCO, 2020).

Em relação às vias de aplicação do ozônio são utilizadas a local/tópica ou sistêmica, que podem ser utilizadas isoladamente ou combinadas. Nas opções de aplicação tópica estão incluídas mais comumente: óleo ozonizado, água ozonizada, inalação com óleo ozonizado, bolsa de ozônio (bag), hidrozonioterapia, insuflação auricular, insuflação vesical, injeções subcutâneas, injeção peri-articular/intra-articular, injeção paravertebral e injeção intradiscal (ISCO, 2020).

Nas vias de aplicação sistêmica existem a auto-hemoterapia maior, auto-hemoterapia menor, solução salina ozonizada, Acupuntura/reflexologia (A mistura O_3/O_2 é injetada por via intradérmica ou subcutânea em cada ponto de acupuntura), Oxigenação extracorpórea no Sangue Ozonizado (EBBO), sauna/banho vaporizador (pode ser local ou sistêmica), insuflação retal e insuflação vaginal (ISCO, 2020).

Em relação as contraindicações na área clínica, o ozônio não deve ser administrado sistemicamente nas seguintes situações: deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase - G6PD (favismo, anemia hemolítica aguda); Hipertireoidismo Tóxico - Status de Sepulturas com Base; Trombocitopenia menor que 50.000 e distúrbios graves da coagulação; Instabilidade cardiovascular grave; Intoxicação aguda por álcool; Infarto agudo do miocárdio; Hemorragia maciça e aguda; Durante estados

convulsivos; Hemocromatose e pacientes recebendo tratamento com cobre ou ferro por administração intravenosa (ISCO, 2020).

No tratamento de feridas, as duas vias de aplicação são utilizadas, sendo que no caso da tópica as mais utilizadas são a água ozonizada, a hidrozonioterapia, o óleo, o ensacamento *bag* e a aplicação subcutânea nas bordas. A técnica de aplicação por *bag* consiste na aplicação do gás diretamente na ferida, onde o local afetado é envolvido por uma bolsa e conectada ao gerador de ozônio em uma determinada concentração por um intervalo de tempo, de acordo com o protocolo utilizado. É necessário umedecer a área e remover todo o ar da bolsa por vácuo antes de insuflar o gás para dentro da bolsa. No final do procedimento, o gás ozônio restante deve ser aspirado antes de remover a bolsa (BLANCK, GIANNINI, 2014; ISCO, 2020).

Com relação à água ozonizada, a técnica para sua preparação consiste em utilizar um cilindro de vidro cheio de água bidestilada, através do qual a mistura gasosa deve ser borbulhada continuamente por pelo menos 5-10 minutos para alcançar a saturação. O ozônio não utilizado flui através de tubos de silicone para um destruidor e é convertido em oxigênio. São fatores que influenciam a estabilidade e concentração final de O₃ na água ozonizada: temperatura, tempo de atividade, pureza, volume de água e pH; tamanho e quantidade de bolhas, tempo de ozonização, frasco para ozonizar e difusor. (ABOZ, 2020; BOCCI, 2005).

Para uma preparação concentrada de água ozonizada, deve ser utilizada uma concentração de ozônio de 80 mcg/ml de gás que produzirá uma concentração final de ozônio de cerca de 20 mcg/ml na água. Esta solução é adequada para o tratamento de feridas altamente infectadas, a fim de eliminar pus, materiais necróticos e bactérias. Nos estágios de proliferação e remodelação, deve ser utilizada uma solução leve preparada com uma concentração de ozônio de 20 mcg/ml de gás, que produzirá uma concentração de ozônio de apenas cerca de 5 mcg / ml de água (BOCCI, 2005).

Os óleos ozonizados são obtidos a partir da reação química entre o ozônio e os ácidos graxos insaturados de óleos vegetais. Destaca-se devido as suas propriedades bactericidas, antivirais e antifúngicas e tem sido usado como recurso terapêutico para tratar inflamação. Além disso, favorece e acelera o processo de regeneração e cicatrização tecidual, ativa a microcirculação, melhora o metabolismo celular de oxigênio, reduz a inflamação e dor local, estimula o crescimento do tecido

de granulação, assim como a revitalização do tecido epitelial, e dessa forma, acelera o processo de cicatrização da lesão (ANZOLIN, SILVEIRA-KAROSS, BERTOL, 2020).

O mecanismo de ação dos óleos ozonizados ocorre por: 1) Oxidação direta - a liberação de ozônio, trixolanos e lipoperóxidos pode destruir microorganismos diretamente por meio da oxidação; 2) Citotoxicidade - compostos como trixolanos, lipoperóxidos e aldeídos, são citotóxicos para os microorganismos e podem inativar as vias enzimáticas fundamentais para sua sobrevivência; 3) Liberação de fatores de crescimento - vários componentes dos óleos ozonizados podem liberar fatores de crescimento, como PDGF, TGF- β e VEGF, que podem influenciar a remodelação do tecido; 4) Pré-condicionamento oxidativo - a oxidação local dos tecidos pelos componentes dos óleos ozonizados pode estimular os mecanismos antioxidantes endógenos e promover a reparação dos tecidos (ABOZ, 2020).

Um fator determinante na qualidade dos óleos vegetais ozonizados é o teor de peróxidos, pois está diretamente relacionado ao seu potencial antimicrobiano e bioestimulador. De modo geral, quanto maior o índice de peróxidos, menor a Concentração Mínima Inibitória (CMI) para microorganismos. Para ter atividade antimicrobiana, o ideal é que Índice de Peróxidos esteja entre 600 a 650 meq/kg. Quando armazenado em baixas temperaturas (+4°C a -20°C) a tendência é que as propriedades da amostra sejam mantidas estáveis por pelo menos um ano (ABOZ, 2020).

2.2.3 Potenciais Efeitos Adversos e Contraindicações na Ozonioterapia

A presença de suplementos antioxidantes (por exemplo, vitaminas C e E) em altas concentrações no sangue interferem na ação do ozônio como agente oxidante e consequentemente, interfere nos resultados do tratamento. Por esse motivo, devem ser administrados antes ou depois da terapia com ozônio e nunca durante o tratamento. O tempo de supressão depende da biodisponibilidade de cada antioxidante específico. Recomenda-se que a terapia antioxidante intravenosa, como vitamina C ou glutathione, não seja administrada antes, nem durante, mas somente após a ozonioterapia (ISCO, 2020).

Dessa forma, a mistura de medicamentos homeopáticos, procaína, sulfato de magnésio, glutathione, vitamina C, dentre outros, com ozônio deve ser evitada; ou

ainda a administração simultânea com administração sistêmica de ozônio, pois o ozônio pode oxidá-los e inativá-los ou gerar compostos tóxicos (ISCO, 2020).

Atenção também deve ser dada aos pacientes que fazem uso dos inibidores da ECA, pois o ozônio aumenta os efeitos desses medicamentos, como também aos que fazem uso de anticoagulantes, pois somente deve ser utilizado o tratamento com ozônio, se realizado controle do INR. Ressalva ainda para os pacientes que recebem tratamento com cobre ou ferro, pois estes não podem receber tratamento com ozônio (ISCO, 2020).

O ozônio reage com metais pesados, dessa forma todos os materiais utilizados devem ser descartáveis e resistentes ao ozônio, a saber: vidro, silicone, aço inoxidável 316, plásticos fluoropolímeros, politetrafluoretileno PTFE (Teflon®), difluoreto de polivinilideno PVDF (Kynar®), fluorocarbono (Viton®), vidro de qualidade laboratorial, titânio e policarbonato (ISCO, 2020).

O ozônio nunca deve ser inalado. O gás não é tóxico quando usado na dose adequada e por profissionais treinados com base em protocolos clínicos. São recomendadas baixas doses e aumento gradativo, com exceção das feridas que inicia com altas doses. Estudos evidenciaram que no tratamento sistêmico concentrações que variam entre 10 - 50 µg/ml ou ainda menores, têm efeitos terapêuticos com uma ampla margem de segurança (MENÉNDEZ, GONZÁLEZ, LEDEA, 2008).

O efeito do ozônio é hormético (estimulante em pequenas doses e inibitório em doses maiores). As indicações terapêuticas do ozônio são baseadas no conhecimento de que baixas doses fisiológicas de ozônio estimulam as vias de proteção celular e a transcrição nuclear sem alterar a viabilidade celular, e podem desempenhar papéis importantes dentro da célula doses, ao contrário doses altas podem ser genotóxicas. (VIEBAHN-HÄNSLER, FERNÁNDEZ, FAHMY, 2016; BOCCI, ZANARDI, TRAVAGLI, 2011).

Os quadros 2 e 3 abaixo e a figura 3, resumem as principais contraindicações, efeitos colaterais e eventos adversos na ozonioterapia, e toxicidade do ozônio nas vias respiratórias, assim como os procedimentos antes, durante e após o tratamento com ozônio, para evitar ou eliminar toxicidade.

Quadro 2: Contraindicações, efeitos colaterais e eventos adversos na ozonioterapia. Fonte: Adaptado de Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ), 2021.

Contraindicações	Déficit de G6PD (Vias sistêmicas) Jejum (Vias sistêmicas) Distúrbios da coagulação e trombocitopenia abaixo de 50.000 Alteração Plaquetária (GAHT, PAHT, SC e IM) Quadros hemorrágicos (GAHT) Hipertireoidismo descompensado (Qualquer Via Sistêmica) DAC (GAHT) Angina vasoespástica (GAHT) Instabilidade cardiovascular Intoxicação etílica aguda Estado de mal convulsivo Hemocromatose (acomete 0,5% da população) - Pacientes em tratamento com ferro e cobre - Infusão concomitante ou mistura de qualquer outra Substância (GAHT) Sind. Wolf Parkinson Withe (ativação das vias anômalas). Deve ser solicitado ECG e/ou HOLTER.		
Efeitos Colaterais	VIA SC/IM	Eventos Adversos	Dor e Síndrome Vaso-vagal Iatrogênica
	Dor e sensação de queimação durante alguns segundos Hiperemia durante alguns minutos Hematomas Percepção do gás na pele durante alguns minutos (enfisema subcutâneo autolimitado)		
	GHAT		
	Hipoglicemia Hipotensão Hipertensão Angina Broncoespasmo Rash cutâneo EAP	Nunca realizar	- Injeção Intra-Venosa ou Arterial Direta - Conectar o paciente diretamente ao gerador de O ₃ para realizar insuflação retal ou vaginal ou na via auricular - Inalação direta do gás
	Retal		
	Desconforto abdominal Cólica Perda esfinteriana(iatrogênica) Ruptura colônica		
Observações	Nas aplicações VIAS INTRA-ARTICULAR/ SC/ VR: Evitar voos e mergulhos (>10mts.) nas próximas 24 horas após o procedimento		
Legenda: GAHT: Grande Auto-hemoterapia ou Ozônio venoso; PAHT: Pequena Auto Hemoterapia; SC: Subcutânea; IM: Intramuscular.			

Quadro 3: Toxicidade do ozônio nas vias respiratórias. Procedimentos em casos de inalação do ozônio ou na via GAHT. Medidas antes, durante e após ozonioterapia para evitar ou eliminar toxicidade. Fonte: Adaptado de Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ), 2021.

Alterações Morfológicas nas Vias Respiratórias	
1. Diminuição do volume expiratório forçado 2. Aumento da hiperatividade bronquial (Característica da Asma) 3. Inflamação das vias aéreas 4. Aumento da tosse e opressão torácica 5. Acúmulo de muco nas vias aéreas 6. Aumento da permeabilidade do epitélio pulmonar	
Procedimentos Em casos de Inalação do Ozônio ou na via GAHT	
Sintomas	Procedimentos
1. Sintomas Intermediários de intoxicação (Tosse, Dor Torácica, Cefaleia, Náuseas)	Garantir acesso venoso Interromper infusão (em caso de GAHT) ECG (dor torácica) Monitorização avançada do paciente Administrar ácido ascórbico EV Deixar paciente em observação por 2 horas
2. Em casos graves (Edema de mucosa)	Acionar ambulância - UTI Garantir desobstrução de via aérea (reposicionamento/Guedel) Hidrocortisona 100 a 500mg EV Energan IM e/ou adrenalina 1 ampola SC. Caso evolua com piora, introduzir via aérea avançada
3. Piora dos casos do item 2	Suporte Avançado de Vida Garantir via aérea avançada Ambú + I.O.T. + suporte de suplementar de O ₂ . Diagnóstico Diferencial = Edema Agudo De Pulmão
Medidas Antes, Durante e Após Ozonioterapia para Evitar Ou Eliminar Toxicidade	
1. Local com ventilação adequada 2. Oxigenoterapia disponível 3. Avaliação completa do paciente antes, durante e após a terapia com O ₃ 4. Em caso de inalação acidental colocar o paciente em decúbito ventral. 5. Ventilar as instalações se necessário 6. Máscara com oxigênio umedecido e administração intravenosa lenta de ácido ascórbico. (Aspirar 10ml do conteúdo de vitamina C + Solução Fisiológica 0,9% de 250ml, EV). Outras medidas:	
7. Uso de máscaras de carbono em determinadas vias (bag) 8. Exames dos parâmetros de estresse oxidativo: MDA, SOD, CAT 9. Usar medidores de concentração do ozônio ambiental	
Legenda: GAHT: Grande Auto-hemoterapia ou Ozônio venoso; EV: Endovenoso; SC: Subcutânea; IM: Intramuscular; IOT: Intubação Orotraqueal; CAT: Catalase; MDA: Malondialdeído; SOD: Superóxido Dismutase	

Figura 3: Toxicidade do ozônio nas vias respiratórias de acordo com a concentração do gás. Fonte: Adaptado de Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ), 2021.

TOXICIDADE NO AR	
CONCENTRAÇÃO	EFEITOS
0,1 ppmv (0,2 mg/m ³)	Lacrimejamento e irritação no trato respiratório superior.
0,1 ppmv (0,2 mg/m ³)	Rinite, tosse, cefaléia, náuseas. Pessoas predispostas podem desenvolver asma.
2 a 5 ppmv (4 a 10 mg/ m ³) 10 a 20 min	Aumento progressivo de dispneia.
5 ppmv (10 mg/ m ³) 60 min	Edema agudo de pulmão e ocasionalmente paralisia respiratória.
10 ppmv (20 mg/ m ³)	Morte dentro de 4 horas.
50 ppmv (100 mg/m ³)	Morte em minutos.

WHO, 2000b.Chapter 7.2. Ozone and other Photochemical oxidants. Air Quality Guidelines-Second Edition .WHO regional Office for Europe, Copenhagen , Denmark.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Avaliar a eficácia da ozonioterapia como tratamento adjuvante no processo de cicatrização de úlceras venosas.

3.2 Específicos

- Realizar a busca por evidências científicas na literatura que recomendem a administração da ozonioterapia no tratamento de úlceras venosas, a fim de nortear a prática do enfermeiro no tratamento dessas lesões;
- Elaborar e validar um instrumento de coleta de dados para consulta de enfermagem, que contemple informações sobre a ozonioterapia em pacientes com úlcera nos membros inferiores;
- Identificar os benefícios da ozonioterapia por meio da avaliação clínica dos pacientes, avaliação e fotografia das lesões e registro do prontuário;
- Comparar o processo de reparo tecidual de pacientes com úlcera venosa que recebem cuidados de rotina com curativos e terapia compressiva *versus* grupo da intervenção, que receberá além de cuidados de rotina, administração de ozônio.

CAPÍTULO I

EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE PARA ÚLCERAS DE MEMBROS INFERIORES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

O artigo oriundo deste capítulo foi publicado no Periódico ADVANCES SKIN & WOUND CARE (Apêndice A). Fator de impacto: 2,373.

Resumo

O objetivo desse capítulo foi avaliar a eficácia da ozonioterapia tópica como tratamento adjuvante na cicatrização de úlceras de membros inferiores por meio de uma revisão sistemática da literatura. Três bases de dados foram utilizadas para pesquisar estudos realizados até setembro de 2020: *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*. A busca identificou 44 estudos, 7 dos quais atenderam aos critérios de elegibilidade e foram avaliados. Foram extraídos os seguintes dados: Desenho do estudo, local do estudo, número de pacientes, idade do paciente, tipo de controle, tipo de ferida, tipo de intervenção, equipamento usado para gerar ozônio (gerador de ozônio), metodologia de avaliação e principais resultados foram analisados. Foram incluídos 506 pacientes, com idade a partir de 18 anos, com feridas crônicas nos membros inferiores, tais como úlceras vasculares ou diabéticas. A maioria dos estudos abordou as úlceras do pé diabético. Os protocolos de terapia com ozônio analisados demonstraram um efeito cicatrizante em todos os estudos incluídos e nenhum relatou efeitos adversos. Essa situação reforça a necessidade de mais ensaios clínicos controlados e randomizados, para determinar a eficácia desse tratamento e estabelecer critérios clínicos para seu uso.

1 INTRODUÇÃO

As feridas crônicas dos membros inferiores representam um ônus para o sistema de saúde e para o paciente e sua família, devido a graves consequências físicas, como amputações de membros, assim como problemas sociais, psicológicos e econômicos (VALACCHI, et al., 2012; ATKI, et al., 2019). A prevalência de feridas crônicas na população em geral é de 2,21 por 1.000 habitantes; No tocante às úlceras crônicas de membros inferiores são estimadas em 1,51 por 1.000 habitantes (MARTINENGO, et al., 2019). Na Europa é estimado que entre 1,5 e 2 milhões de pessoas sofram com feridas agudas ou crônicas (LINDHOLM, SEARLE, 2016).

Os custos relacionados ao tratamento de feridas são considerados um grande fardo para os orçamentos na área da saúde, no entanto, as principais despesas não se referem somente ao custeio de coberturas e curativos, mas sim, estão relacionadas ao tempo gasto pela equipe de enfermagem nos cuidados prestados aos pacientes e com os gastos hospitalares, que juntos representam cerca de 80 a 85% dos custos totais. Devem ser enfatizados ainda, o tempo prolongado necessário para tratamento da ferida e cicatrização total da lesão, assim como as trocas frequentes de curativos e possíveis complicações.

Feridas difíceis de curar podem ser originadas e/ou complicadas por fatores internos ou externos (VALACCHI, et al., 2012). O envelhecimento, uso de drogas, hormônios, má nutrição, obesidade, trauma, doença vascular e diabetes podem piorar o curso do processo de cicatrização. Além desses, fatores locais, como a extensão e localização da ferida, edema, umidade (excesso ou a falta), infecção local, necrose, presença de corpos estranhos, pressão inadequada e técnicas de realização de curativo incorretas, assim como o uso de agentes tópicos utilizados de forma indevida, também podem causar efeitos significativos (ATKI, et al., 2019; CAMPOS, et al., 2016).

Mediante o exposto, uma série de novas práticas de tratamento de feridas que utiliza a tecnologia moderna e avançada estão sendo exploradas, a fim de tentar reduzir o tempo de fechamento da ferida, a frequência de trocas de curativos, a presença de complicações e (consequentemente) os custos. Esta revisão buscou analisar um tratamento específico – A eficácia da Ozonioterapia como tratamento adjuvante em úlceras de membros inferiores, particularmente aquelas com maior prevalência e impacto (úlceras vasculares e diabéticas).

O ozônio é um gás formado por três átomos de oxigênio, que foi descoberto em meados do século XIX. Atualmente é utilizado em vários países, como Itália, Alemanha, Espanha, Portugal, Rússia, Cuba, China e Brasil, pela tratamento de feridas. A terapia com ozônio foi proposta como tratamento adjuvante devido ao seu potencial terapêutico efeitos (imunológicos, bactericidas, fungicidas e virucida), o que pode otimizar o metabolismo celular e portanto, promover a cicatrização.

Além disso, o gás age potencialmente por desencadear o estresse oxidativo controlado, quando administrado em doses terapêuticas precisas. Estudos indicam que há um benefício significativo usando esta terapia, e isso tem incentivado a sua aplicação em uma série de maneiras diferentes (ANZOLIN, SILVEIRA-KAROSS, BERTOL, 2020; HASSANIEN, et al., 2018; FITZPATRICK, HOLLAND, VANDERLELIE, 2018; RAMIREZ-ACUÑA, et al., 2019; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, et al., 2005; REIS, et al., 2015; DEGLI AGOSTI, et al., 2016; BORRELLI, MONTE, BOCCI, 2015).

2 OBJETIVO

Sintetizar as evidências disponíveis sobre o uso terapêutico do ozônio em pacientes com úlceras venosas, arteriais, mistas e/ou diabéticas de membros inferiores, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

3 MÉTODO

3.1 Estratégia de Pesquisa

Esta revisão seguiu as recomendações do PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises) e foi registrada no banco de dados do PROSPERO - Base de registro de protocolos de revisões sistemáticas - (CRD42021232825). Para identificar os artigos apropriados, foi conduzida uma busca em três bases de dados da internet que atendeu aos critérios do estudo: a *National Library of Medicine (MEDLINE-PubMed)*, *Scopus* e *Web of Science*.

Os investigadores usaram a seguinte estratégia de pesquisa com Termos MeSH (*Medical Subject Headings*) em português e inglês: ((úlceras cutâneas) OR (úlceras da perna) OR (úlceras venosas) OR (úlceras venosas) OR (úlceras varicosas) OR (úlceras de estase venosa) OR (úlceras de estase) OR (pé diabético) OR (úlceras do pé) OR (doença arterial periférica)) AND ((ozônio) OR (gás ozônio) OR (ozonioterapia)) AND ((cicatrização de feridas) OR (cicatrização, ferida) OR (cicatrização, feridas)), bem como diferentes combinações das seguintes palavras-chave: úlcera cutânea, úlcera da perna, úlcera varicosa, pé diabético, úlcera do pé, doença arterial periférica, ozônio, gás ozônio, ozonioterapia e cicatrização de feridas.

O período de busca nas bases de dados incluiu estudos publicados até setembro do ano de 2020. A estratégia de pesquisa estruturada foi projetada para identificar qualquer documento publicado, que avaliou a administração de ozônio tópico utilizado como tratamento adjuvante no processo de cicatrização de úlceras crônicas de membros inferiores. Os autores não entraram em contato com pesquisadores dos estudos, nem tentaram identificar dados, como também não foi utilizada literatura cinzenta (livros, teses, dentre outros).

3.2 Seleção dos Estudos

Após leitura dos títulos e resumos identificados com a busca eletrônica, os artigos foram selecionados considerando os critérios de inclusão/exclusão do estudo. Em seguida, procedeu-se com a leitura do texto completo dos artigos incluídos inicialmente, que foram revisados independentemente por um mínimo de dois

revisores. As discordâncias entre os revisores, a fim de selecionar se artigos atenderam ou não aos critérios de inclusão/exclusão, foram resolvidos por meio do envolvimento de um terceiro revisor. Os critérios de inclusão aplicados foram os seguintes: ensaios clínicos controlados em humanos que avaliaram a administração de ozônio como tratamento adjuvante no processo de cicatrização de úlceras crônicas de membros inferiores. Estudos em animais, artigos de revisão, metanálises, resumos, anais de congressos, editoriais/cartas e relatos de casos foram excluídos.

3.3 Extração de dados

Os dados foram extraídos por um revisor usando formulários, e analisados por um segundo revisor. As seguintes informações foram extraídas de todos os estudos: desenho do estudo, local do estudo, número de pacientes, idade, etiologia da ferida, tipo de intervenção realizada, equipamento gerador de ozônio, delineamento do estudo e principais resultados.

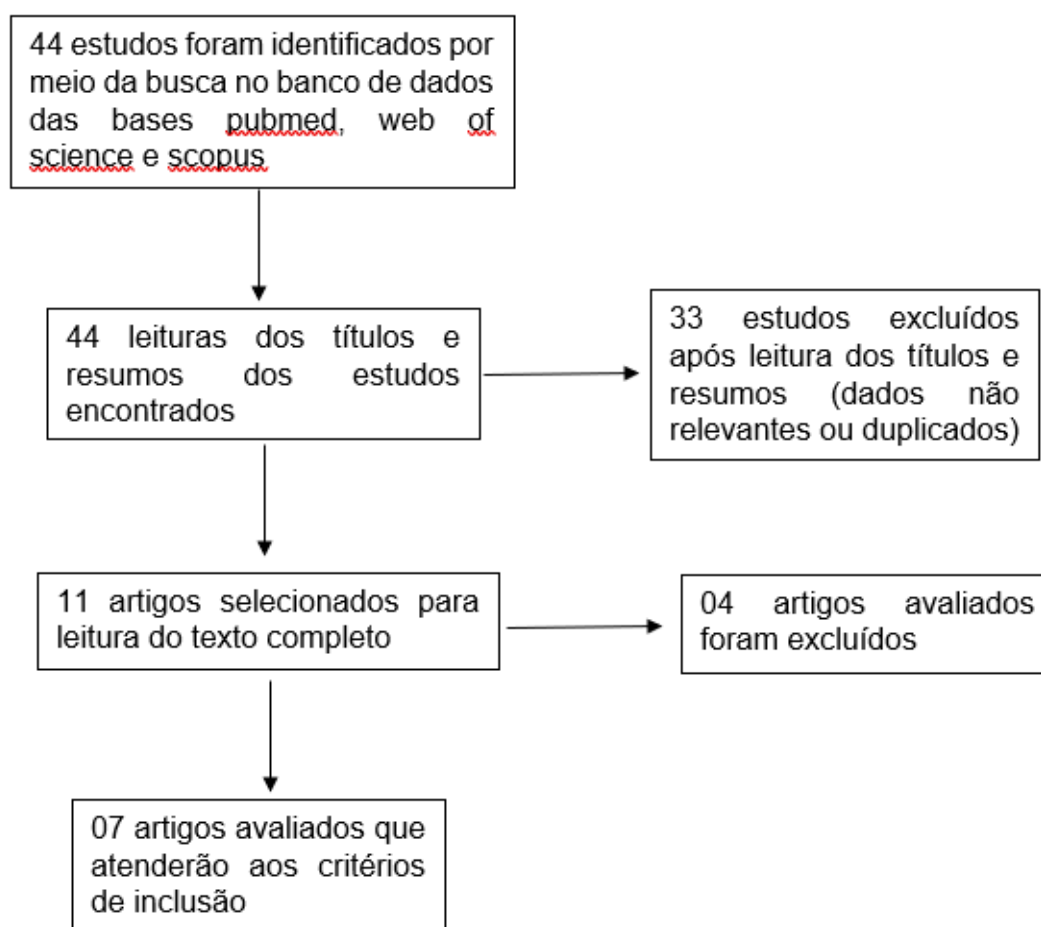
3.4 Avaliação de Risco de Viés

Para avaliação do risco de viés (RoB) utilizou-se a Ferramenta Validada da Colaboração Cochrane de Avaliação de Risco de Viés, que avalia seis domínios diferentes, a saber: (1) Geração de sequência aleatória (viés de seleção), (2) Ocultação de alocação (viés de seleção), (3) Cegamento de participantes e pesquisadores (viés de performance), (4) Cegamento da avaliação de resultados (viés de detecção), (5) dados de resultados incompletos (viés de atrito), e (6) Relatórios seletivos (viés de relato). Cada domínio foi avaliado como tendo um RoB baixo, incerto ou alto (KIM, et al., 2013).

4 RESULTADOS

A busca inicial identificou quarenta e quatro (44) estudos que foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade. Sete (7) deles atenderam aos critérios de inclusão (Figura 4).

Figura 4: Diagrama do Fluxo da Seleção dos Estudos.



Os estudos foram feitos em cinco países, num total de 506 pacientes, com idade igual ou superior a 18 anos, que possuíam úlceras crônicas nos membros inferiores de etiologia venosa ou diabética (Tabelas 1 e 2), sendo que, a maioria dos artigos abordou o uso do ozônio no tratamento de pacientes com pé diabético.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos

Autores, Ano, País Desenho/ Localização/ Tipo de úlcera/ Gerador de Ozônio (O₃)	Controle	Intervenção	Metodologia de Avaliação	Principais Resultados
Solovăstru et. al., 2015, Ucrânia ECR; Não relatou o ambiente do estudo; Úlcera Venosa Não utilizou gerador de O ₃	N= 14 Uso diário de creme direto na lesão contendo vitamina A, vitamina E, talco e Óxido de zinco	N = 15 Uso diário de uma formulação direto na lesão de spray ozonizado e α-bisabolol	Os pacientes foram avaliados nos dias 0, 7, 14 e 30. Em cada visita, a superfície da ferida foi medida através de régua, e a lesão foi coberta com gaze protetora. Cuidados de rotina (limpeza e desbridamento) em ambos os grupos foram realizados.	A proporção de pacientes com cicatrização completa foi de 25% no GO e 0% no GC. As alterações na superfície da úlcera foram significativas para GO, com redução média significativa (P <0,05) após 7, 14 e 30 dias de terapia, correspondendo a uma redução da superfície média da ferida em 34%, 59% e 73%, respectivamente. No GC a redução na superfície média da ferida foi de 5%, 8% e 13%, respectivamente.
Izadi et al., 2019, Irã ECR; Centro de terapia de ozônio/ Hospital Pé diabético (Graus 2 e 3 segundo a	N = 100 Foram realizados tratamentos médicos e cirúrgicos em todos os pacientes (antibióticos, curativos e desbridamentos)	N = 100 Ozônio local e sistêmico 2x/ semana até fechamento da ferida. Métodos: Bag (30') + Gel ozonizado na ferida 12/12 hs + oclusão com gaze + Injeção SC de O ₃ nas bordas da ferida. Administração de O ₃ sistêmico via retal ou IV (auto-	O grau da ferida foi marcado de acordo com os critérios de Wagner e a superfície da ferida foi medida por meio de régua. Foram realizados exames laboratoriais como Hemograma, VHS, PCR, glicemia de jejum, TP, TTPA e creatinina. Os exames foram repetidos novamente após a cicatrização da úlcera. Além disso, foram registradas as sessões de Ozonioterapia, o tempo de cicatrização da ferida e cirurgia de amputação.	Todas as feridas cicatrizaram no GO e o tempo médio de cicatrização foi de 69,44 ± 36.055 dias (intervalo de 15 a 180 dias). No GC após 180 dias, 25% dos pacientes não se curaram completamente. O tempo médio de cicatrização no GO foi significativamente menor do que no GC (p: 0,012). Mais pacientes apresentaram amputação no GC (57%) do que na GO (19,1%) (valor P <0,05). No GO, não só

classificação de Wagner)		hemoterapia menor e maior). Os pacientes tomaram vit. C VO após cada sessão de O ₃ sistêmico.	todas as variáveis diminuíram, mas também após o tratamento, os valores foram menores do que no grupo controle.
Não relatou o gerador de O ₃ utilizado			
Rosul, Patskan; 2016, Ucrânia	N = 24	N = 23	
ECC;	Terapia tradicional: correção da glicemia, terapia antibacteriana, agentes antiagregantes, anticoagulantes, infusão de preparações reológicas e agentes desintoxicantes. O tratamento local da ferida incluía curativo diário com antissépticos. A correção da glicemia foi realizada com insulina de dosagem intermitente. Foi realizado exame citológico de secreção da ferida.	Ozônio Sistêmico: 200 ml de SF 0,9% ozonizado EV ([O ₃] = 1000-1300 µg/L) Ozônio Tópico: Óleo ozonizado Tempo: 12 a 14 dias, uma sessão, uma vez por dia. Foi realizado o exame citológico de secreção de feridas. Os pacientes também receberam terapia tradicional.	Foram avaliados o estado de peroxidação lipídica e o estado de proteção antioxidante. O progresso no processo de cicatrização da ferida foi determinado em termos do tipo de tecido presente no leito: necrose, Granulação, Epitelialização ou ferida cicatrizada.
Hospital			No GO houve melhora nas taxas de peroxidação lipídica e proteção antioxidante, redução da internação hospitalar (diminuiu 6,33 dias em relação ao GC) e do tempo de tratamento. O processo inflamatório cessou mais cedo - O edema e a hiperemia ao redor da ferida diminuíram, acompanhados de redução ou desaparecimento da dor, e na segunda e terceira fases, o progresso no processo de cicatrização foram consideravelmente acelerados. Também foi destacada a otimização de diversos resultados sistêmicos dos sinais clínicos da doença principal e suas complicações. Duração da internação:
Pé diabético			GC, 23,42 ± 0,45 d; GO, 17,09 ± 0,27 (P < 0,05)
Gerador: Ozônio UM-80			

Zhou et. al., 2016, China	N = 42 Laser endovenoso (LEV)	N = 50 Ozônio por saco combinado com LEV Concentração de 60 mg/L por 1h, uma vez por dia até que a necrose e infecção na área da úlcera melhorassem e fosse adequada para punção.	Todos os pacientes foram agendados para avaliação ambulatorial dentro de 1 semana, depois mensalmente até cicatrização das úlceras. Em seguida, em intervalos de 3 meses. O curativo de pressão foi removido na primeira avaliação ambulatorial para visualização das úlceras venosas. Todos os pacientes foram monitorados por um período mínimo de 12 meses.	Não houve diferença significativa na oclusão venosa entre os dois grupos. A proporção de cicatrização da úlcera foi significativamente maior no GO (92%) do que no GC (76,19%) em 12 meses. Os pacientes do GO apresentaram melhor satisfação e menor taxa de recidiva da úlcera (6,25%) do que o GC (25%). Não houve complicações graves ou efeitos colaterais em ambos os grupos.
Wainstein et. al., 2011, Israel	N = 29 Os pacientes receberam tratamento usual para úlceras diabéticas, além de um placebo de ozônio - o dispositivo de ozônio circulou apenas ar ambiente. Cada sessão do tratamento durou 26 minutos.	O tratamento com ozônio foi dividido em duas fases: 1ª - 4x/ semana para um máximo de 4 semanas, ou até que a granulação aparecesse em 50% da área da ferida, o que viesse primeiro. A concentração de ozônio utilizada foi de 80 lg/mL; 2ª fase: A frequência da sessão foi reduzida para 2x/ semana para completar as 12 semanas de tratamento. A concentração do gás foi alterada para 40 lg /mL de ozônio.	Foram coletadas informações: idade, sexo, histórico médico, exames laboratoriais e avaliações das feridas de acordo com os pacientes e o prontuário médico do paciente. Foram realizados exames laboratoriais: hemograma completo, ESR, função hepática, HbA1c e SU. A área da ferida foi verificada por meio de uma régua. As infecções foram avaliadas clinicamente e por meio de culturas bacterianas coletadas no primeiro dia de tratamento e depois, a cada quatro semanas até a semana 24 do estudo. Sinais e sintomas e foram registrados.	No presente estudo, a diferença entre grupos na proporção de pacientes com fechamento total da ferida não foi significativa na análise por intenção de tratar (ITT). O GO apresentou uma proporção significativamente maior de fechamento completo da ferida do que o GC (81% vs. 44%, P = 0,03). Quando essa comparação se repetiu no subgrupo de pacientes com tamanho de ferida de linha de base de 5 cm ² , 100% dos pacientes tratados com ozônio contra 50% dos pacientes de controle apresentaram fechamento completo da ferida (P = 0,006).

Zhang et. al., 2014, China	O grupo controle (25) recebeu apenas tratamento padrão que incluiu debridamento uma vez a cada dois dias e ferida curativos apropriados para o grau de exudate e umidade manutenção da ferida.	Tópico: tratamentos não invasivos de oxigênio-ozônio com 52 µozônio g/mL (volume total: 20-50 mL) em uma bolsa especial por 30 min por dia por 20 dias usando o dispositivo gerador de ozônio, além do tratamento padrão	As visitas ao estudo foram realizadas na linha de base e nos dias 11 e 20. A cada visita, fotografias das úlceras eram tiradas a uma distância de 20 a 30 cm e na mesma luz; em seguida, avaliaram-se a condição da ferida, comprimento, largura, profundidade, progressão de cicatrização, presença de infecção e necessidade de debridamento. As áreas de úlcera foram calculadas a partir de rastreamentos de transparência de filme usando papel de grade.	No dia 20 após o tratamento, o tamanho da ferida em ambos os grupos foi significativamente menor do que antes (os valores P foram <0,001 e 0,022, resp.). No GO, a redução do tamanho da ferida foi significativamente maior do que em GC ($6,84 \pm 0,62$ contra $3,19 \pm 0,65$ cm ² , $P < 0,001$). Após o tratamento no GO houve mais fibras de colágeno do que no GC ($4,48 \pm 0,43$ contra $3,07 \pm 0,23$, $P = 0,012$).
Kadir et. al, 2020, Indonésia.	O grupo de controle (13) recebeu padrão cuidados feridas com curativos antimicrobianos uma vez a cada 3 dias por 21 dias.	Tópico: curativo mais terapia de ozônio de oxigênio a 70 µg/mL em um saco plástico especial resistente ao ozônio por 10 minutos usando um gerador de ozônio uma vez a cada 3 dias durante 21 dias.	O grupo de intervenção recebeu terapia oxigênio-ozônio a 70 µg/mL em um saco especial resistente ao ozônio por 10 minutos, uma vez a cada 3 dias durante 21 dias. Colônias bacterianas foram examinadas nos dias 0 e 21, a cicatrização da ferida foi medida por meio de uma pinça digital e o questionário de Avaliação da Úlcera pé diabético (DFUAS) nos dias 0, 6, 12 e 21.	O número de colônias bacterianas no grupo de intervenção diminuiu significativamente ($p = 0,001$). O número médio de bactérias foi significativo menor após a intervenção ($p = 0,037$) no grupo de intervenção. O tipo dominante de bactérias encontradas em todos os participantes foi o <i>Proteus mirabilis</i> (n:10, 25,0%). No grupo de intervenção, a frequência de bactérias Gram-negativas e bactérias Gram-positivas diminuiu de 20 para 15. No grupo controle, a frequência dessas bactérias não diminuiu. Para a cicatrização da ferida com base no DFUAS (Escore de Avaliação da Úlcera do pé diabético), os grupos de intervenção e controle apresentaram diferença significativa no escore diário de DFUAS ($p < 0,05$).

Legenda: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; GO: Grupo ozônio; GC: Grupo Controle; SC: Subcutâneo; Vit.: Vitamina; VO: Via Oral; VHS: Velocidade de Hemossidimentação; PCR: Proteína-C Reativa; TP: Tempo de; TTPA: EV: Endovenoso; SU: Sumário de Urina; SF: Solução Fisiológica

Tabela 2: Características sociodemográficas.

Autores, Ano	País	N	N, GO	N, GC	Idade (anos) (Min/Max/Média)
Solovăstru et al., 2015	Ucrânia	29	15	14	≥ 18
Izadi et al., 2018	Irã	200	100	100	18-85
Rosul et al., 2016	Ucrânia	47	50	24	60.06 ± 1.28
Zhou et al., 2016	China	92	50	42	≥ 18
Wainstein et al., 2011	Israel	32			GC, 62.6 ± 9.5 (46-62) GO, 62.6 ± 10.2 (40-81)
Zhang et al., 2014	China	25			GC, 61.12 ± 10.90 GO, 59.72 ± 12.20
Kadir et al., 2020	Indonésia	14			GC, 53.8 ± 7.3 GO, 58.4 ± 6.8

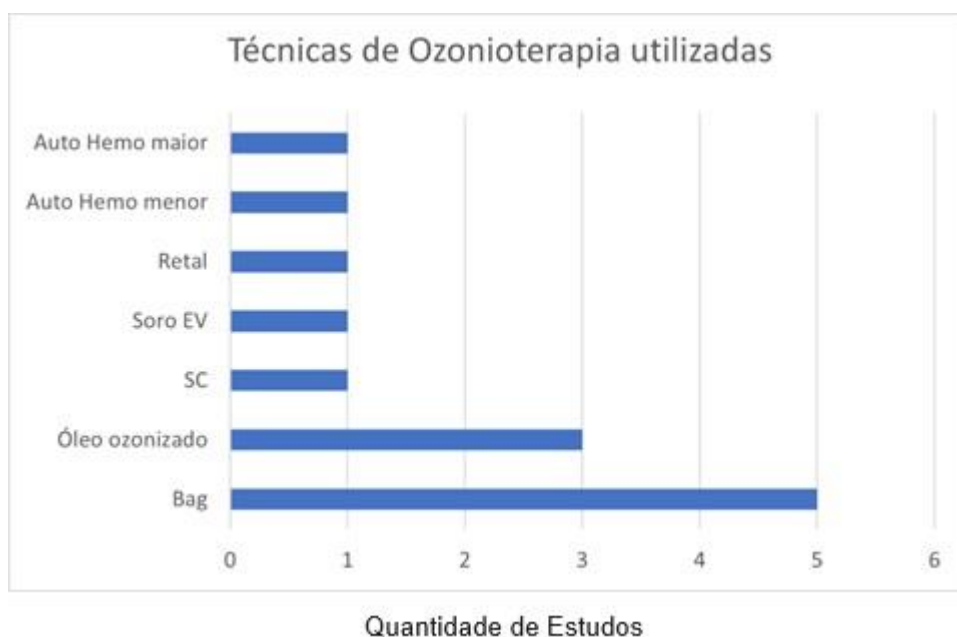
Legenda: N = Número de pacientes; GO = Grupo Ozônio; GC = Grupo Controle.

As figuras 5 e 6 resumem as vias de ozônio utilizadas, assim como as técnicas envolvidas nos estudos incluídos nessa revisão. Ao analisarmos a quantidade de técnicas (Figura 6), percebe-se que nos 7 estudos analisados, 7 técnicas foram relatadas por 13 vezes. Dessa forma, foi evidenciado que alguns dos estudos utilizaram mais de uma técnica concomitantemente. Enquanto alguns utilizaram apenas um ou dois tipos, outros chegaram a utilizar até 6 tipos de intervenções com ozônio, fato que evidencia a grande variação nos protocolos dos estudos envolvidos.

Figura 5: Vias de administração do ozônio nos estudos incluídos. A via tópica foi utilizada exclusivamente ou em associação com o laser, ou com a via sistêmica.



Figura 6: Técnicas utilizadas para Administração do Ozônio nos Estudos Incluídos no Tratamento de Úlceras dos Membros Inferiores.



Estudos de várias partes do mundo mostraram que a prática da ozonioterapia parece ser eficaz, segura, e de baixo risco como terapia adjuvante no tratamento de úlceras de membros inferiores, aplicadas topicamente por meio da água, óleo ou gás; por via subcutânea (perilesional); sistematicamente (por via retal, intravenosa); e/ou em combinação (ANZOLIN, SILVEIRA-KAROSS, BERTOL, 2020; HASSANIEN, et al., 2018; FITZPATRICK, HOLLAND, VANDERLELIE, 2018; RAMIREZ-ACUÑA, et al., 2019; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, et al., 2005; REIS, et al., 2015; DEGLI AGOSTI, et al., 2016; BORRELLI, MONTE, BOCCI, 2015).

Em relação às úlceras diabéticas, os estudos indicaram que o tratamento com ozônio tópico e/ou sistêmico, associado com o tratamento convencional, foi superior ao tratamento convencional sozinho e reduziu as chances de infecção e amputação (IZADI, et al., 2019; WAINSTEIN, et al., 2011). Além disso, a terapia com ozônio teve efeitos positivos significativos no processo de cicatrização de feridas, ao promover uma melhora na peroxidação lipídica e proteção antioxidante, reduzindo assim o tempo de tratamento e tempo de internação (Tabela 1) (ROSUL, PATSKAN, 2016).

O estudo de Zhang e colaboradores (2014) demonstrou que a redução no tamanho da ferida foi significativamente maior no grupo que recebeu ozônio, do que no grupo controle ($p < 0,001$). Os autores relataram que a terapia com ozônio promoveu a cicatrização de feridas do tipo pé diabético através da indução de fator de

crescimento endotelial, fator de crescimento transformador β , e fator de crescimento derivado de plaquetas no início da fase de tratamento (Tabela 1).

No tocante à técnica de administração de ozônio, a aplicação tópica com o método de ensacamento foi a mais utilizada ($n = 5$) (IZADI, et al., 2019; WAINSTEIN, et al., 2011; ZHANG, et al., 2014; KADIR, YUSUF, ZAINUDDIN, 2020; ZHOU, et al., 2016). Neste método, o gás é aplicado diretamente à lesão usando um saco plástico selado que permanece em contato com a ferida por um determinado período de tempo.

O segundo método mais comum, foi a administração de ozônio por meio do óleo ozonizado ($n = 3$) - Tabela 1 (IZADI, et al., 2019; ROSUL, PATSKAN, 2016; SOLOVĂSTRU, et al., 2019). O óleo ozonizado é produzido por meio de geradores industriais que adicionam gás ozônio a um óleo, mais comumente o óleo de girassol ou azeite de oliva. É uma opção importante no tratamento de feridas devido à estabilidade do gás no produto, que conseqüentemente aumenta a sua atividade antimicrobiana (ANZOLIN, SILVEIRA-KAROSS, BERTOL, 2020).

Todos os estudos utilizaram ozonioterapia tópica. Do total de sete estudos, quatro utilizaram essa via exclusivamente, dos quais três (3) utilizaram apenas “bag”, e um (1) usou apenas óleo ozonizado (1). O quinto estudo preferiu pela combinação de ozônio tópico (bag) e laser endovenoso. Os outros dois restantes utilizaram a terapia sistêmica associada à tópica, sendo que, em um deles, foram utilizadas várias formas de administração de ozônio: retal, auto-hemoterapia maior, auto-hemoterapia menor, óleo ozonizado, bag e aplicação subcutânea ao redor da lesão (ROSUL, PATSKAN, 2016). No segundo, os autores optaram pela combinação da solução salina ozonizada endovenosa com óleo ozonizado (IZADI, et al., 2019).

A insuflação retal de ozônio é considerada uma via sistêmica de aplicação, na qual o gás é aplicado por meio de uma sonda e é rapidamente dissolvido no conteúdo luminal do intestino, onde mucoproteínas e outros produtos de secreção com ação e atividade antioxidante, reagem prontamente com ozônio para produzir espécies reativas de oxigênio e produtos de peroxidação lipídica. Esses compostos penetram na mucosa muscular e entram na circulação dos vasos venosos e linfáticos capilares (SCHWARTZ, et al., 2020).

A solução salina ozonizada é preparada com concentrações muito baixas de ozônio calculada com base no peso do paciente, e é preparada borbulhando o gás na solução por um dos quatro métodos existentes, que variam a depender do

equipamento disponível e do conhecimento do preparador. Com este método, o ozônio pode ser administrado em doses baixa, média, ou alta, nas proporções de 1, 2 ou 5 µg/kg, respectivamente. O volume de solução salina utilizado para um procedimento está entre 200 e 400 ml, que poderá ser aplicado diariamente ou em dias alternados. O número de procedimentos por ciclo de tratamento é de 6 a 10 (SCHWARTZ, et al., 2020).

No que se refere à concentração, frequência, tempo de sessão e duração da terapia com ozônio, nos estudos que utilizaram aplicações tópicas (saco e/ou óleo ozonizado), a concentração de ozônio variou de 40 a 80 mg/L, com frequência variando de 24 a 72 horas, duração do procedimento variando de 10 a 60 minutos durante um período de 12 a 21 dias. No caso dos estudos que utilizaram aplicações sistêmicas, foram utilizadas doses que variaram de 1.000 a 1.300 mg/L, por um período de 14 dias de tratamento, com intervalos de 24 horas entre as sessões, ou até a cicatrização completa da lesão (Tabela 1).

Nenhum dos estudos relatou quaisquer efeitos adversos, e os resultados dos protocolos de ozonioterapia utilizados, demonstraram algum efeito positivo em todos os estudos incluídos nesta revisão. Cinco estudos relataram redução significativa na área de superfície da lesão e dois não mostraram diferença significativa no processo de cicatrização da úlcera entre os grupos.

Em um desses dois últimos estudos, os resultados foram produzidos por uma análise de intenção de tratar (WAINSTEIN, et al., 2011). Os pesquisadores relataram que a proporção de indivíduos com fechamento total da ferida não diferiu significativamente por atribuição de tratamento (41% vs 33%, $P = 0,34$). No entanto, dos 61 pacientes que iniciaram o estudo, apenas 34 indivíduos concluíram a coleta de dados (16 no grupo do ozônio e 18 no grupo placebo). Neste caso, foi observado uma maior taxa de fechamento completo da ferida no grupo de ozônio (81% vs 44%, $P = 0,03$).

No segundo estudo, embora os autores tenham relatado que o ozônio não teve efeito significativo no processo de cicatrização de feridas, foi demonstrado diferentes efeitos benéficos do tratamento com ozônio, e os autores destacaram que, a combinação do tratamento de rotina com ozonioterapia reduziu o número de bactérias nas úlceras (KADIR, YUSUF, ZAINUDDIN, 2020) (Tabela 1).

Assim, apesar de vários vieses identificados nos estudos selecionados para esta revisão (veja a seção a seguir), os resultados apoiam a eficácia da terapia com

ozônio como tratamento complementar para úlceras de membros inferiores, e indicam que seu uso influenciou de maneira positiva na redução das taxas de hospitalização, infecção e amputação, especialmente nas úlceras do pé diabético, e ainda redução da recorrência, no tocante as úlceras venosas.

4.1 Risco de viés

As Figuras 7 e 8 resumem os dados RoB dos sete estudos incluídos nesta revisão. A maioria dos estudos randomizou adequadamente os pacientes, apresentando um baixo RoB, com apenas dois estudos apresentando um alto risco. Domínios como viés de atrito, viés de relatórios, e outros vieses também foram considerados adequados, em quase todos os estudos considerados como baixo risco.

No entanto, o viés de seleção e critérios de viés de desempenho, com base na alocação e ocultação e cegamento dos participantes/profissionais, foram os aspectos mais problemáticos. A grande maioria dos estudos incluídos foram abertos por causa de características específicas do ozônio (por exemplo, odor característico do gás). Além disso, em alguns estudos não ficou claro se a coleta de dados foi realizada por terceiros ou pelos próprios autores da pesquisa, fato que dificultou ainda mais na análise das avaliações realizadas, e se os estudos eram ou não considerados como duplo-cegos.

Figura 7: Gráfico de Risco de Viés.

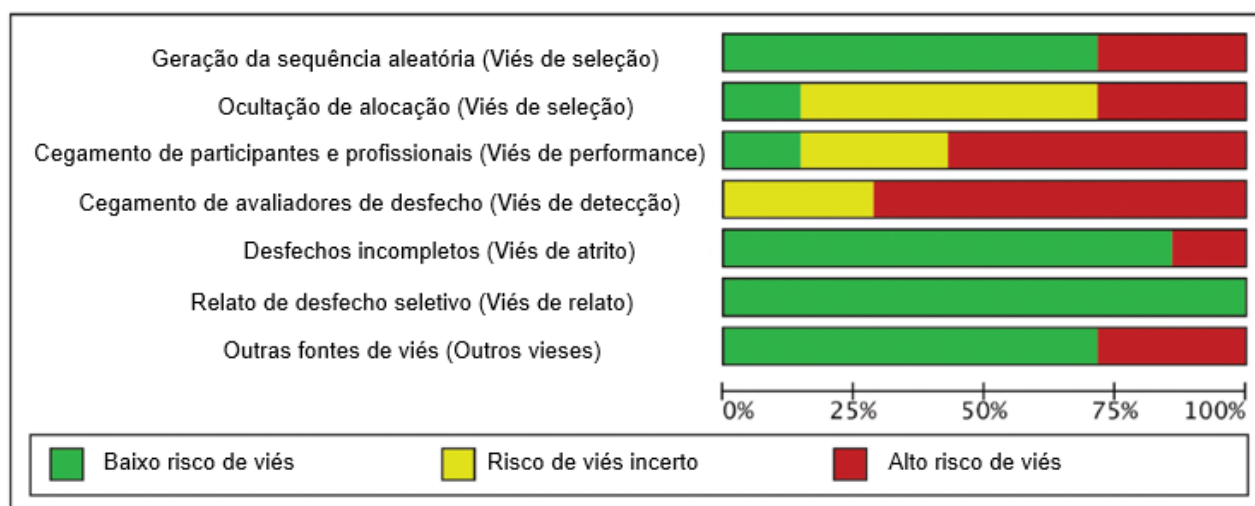


Figura 8: Resumo do Risco de Viés

	Izadi et al., 2018	Kadir et al; 2020	Rosul et al., 2016	Solovästruet al., 2015	Wainstein et al., 2011	Zhang et al., 2014	Zhou et al., 2016
Geração da sequência aleatória (Viés de seleção)	+	-	-	+	+	+	+
Ocultação de alocação (viés de seleção)	?	-	-	?	?	?	+
Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	?	-	-	-	+	?	-
Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)	?	-	-	-	?	-	-
Desfechos incompletos (Viés de atrito)	+	+	+	+	-	+	+
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	+	+	+	+	+	+	+
Outras Fontes de viés (Outros vieses)	+	+	+	-	+	+	-

5 DISCUSSÃO

O ozônio destaca-se por três características, que são as responsáveis por provocar efeitos terapêuticos no organismo: alto poder oxidante, alta reatividade e instabilidade, que são capazes de provocar uma infinidade de respostas biológicas úteis, por meio de um estresse oxidativo quando administrado em baixas doses e de forma controlada (sem qualquer toxicidade ou efeitos adversos). Apesar de ser um oxidante, é capaz de provocar uma reação antioxidante, e tal fato é conhecido como “paradoxo do ozônio.” Utilizado desta forma, o ozônio não é nocivo e assim pode reverter o estresse oxidativo crônico do envelhecimento, infecções crônicas, e de várias doenças (SCHWARTZ, et al., 2020; BOCCI et al., 2009; BOCCI, 2006).

Durante a ozonioterapia, o sangue humano é exposto à mistura de gases (O_2 - O_3) e ambos os gases se dissolvem na água do plasma, dependendo de alguns fatores como a solubilidade, pressão parcial e temperatura. O oxigênio se equilibra prontamente. No caso do ozônio, este não consegue se equilibrar porque reage com biomoléculas (antioxidantes, proteínas, carboidratos e ácidos graxos poliinsaturados) presentes no plasma, gerando espécies reativas de oxigênio, produtos de oxidação lipídica e estresse oxidativo controlado. Essas reações ativam enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase, catalase e glutatona (BLANCK, GIANNINNI, 2014).

Destaca-se que o estresse oxidativo desempenha um importante papel no desenvolvimento de complicações do diabetes, e que a terapia com ozônio tem sido indicada como um método de tratamento, porque pode ativar o sistema antioxidante, que é benéfico para o fechamento de úlceras diabéticas. Além do mais, pode inativar patógenos, modular fatores de crescimento vasculares e endógenos, e ativar o sistema imunológico. Alguns autores relatam que a ozonioterapia também pode melhorar os níveis de glicose no sangue, influenciando alguns marcadores de dano às células endoteliais em pacientes com diabetes (MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, et al., 2005; BOCCI et al., 2009; BOCCI, 2006).

No entanto, o estudo identificado nesta revisão por Kadir e colaboradores (2020) referiu que a terapia com ozônio combinada com tratamento de rotina em pacientes com úlceras do pé diabético, não teve um efeito significativo no processo de cicatrização, apesar disso, os autores relataram outros benefícios, como por exemplo, que a intervenção reduziu o número de bactérias neste tipo de lesão.

No estudo de Solovăstru e colaboradores (2015) em pacientes com úlceras de membros inferiores que receberam um tratamento tópico inovador (Formulação de um spray de óleo ozonizado combinado com α -bisabolol), a proporção de pacientes com cicatrização da úlcera foi maior no grupo da intervenção do que no grupo controle, que foram tratados com um creme contendo vitamina A, vitamina E e óxido de zinco (controle; 25% vs 0%). Ademais, a redução da área de superfície da úlcera foi maior no grupo que recebeu ozônio. Este estudo mostrou que a inovação da formulação foi uma opção terapêutica eficaz no tratamento adjuvante de úlceras venosas.

Leite Rodrigues e colaboradores (2004) destacaram o poder curativo e propriedades antibacterianas de óleos ozonizados e sua utilidade como tratamento complementar em infecções, em particular aquelas causadas por cepas multirresistentes de bactérias, devido à sua alta capacidade de remover células e erradicar biofilmes em 24 horas.

Em relação à administração de gás tópico pela técnica de ensacamento ou “*bag*” em pacientes com úlceras venosas, a proporção de úlceras cicatrizadas no grupo que recebeu terapia de ozônio através de um banho do gás combinado com um laser IV foi significativamente maior do que no grupo controle (somente laser IV) em um estudo com tempo de seguimento de pelo menos 12 meses. Destaca-se ainda, que os pacientes do grupo ozônio mostraram melhor satisfação, e uma menor taxa de recorrência, do que aqueles no grupo controle. Os autores também enfatizaram a viabilidade e segurança deste tratamento (ZHOU, *et al.*, 2016).

Não foram encontrados ensaios clínicos controlados que abordassem a administração tópica de ozônio em feridas periféricas de etiologia da doença arterial, no entanto, artigos de revisão, estudo de caso e um ensaio clínico de pacientes submetidos a oxigenação e ozonização do sangue foram encontrados. No entanto, como esses tipos de estudos não atenderam aos critérios de seleção, não foram incluídos nesta revisão.

Ainda assim, vale a pena enfatizar que esses estudos relataram que a terapia com ozônio melhora a doença arterial periférica e a qualidade de vida do paciente, como também promove a cicatrização, e mostrou-se eficaz como terapia adjuvante na prevenção de complicações da doença, como eventos cardiovasculares, amputações, ou outras soluções cirúrgicas extremas. O tratamento também destaca-se por não apresentar eventos ou efeitos adversos, e como solução econômica, visto que os

custos do tratamento podem ser reduzidos em até 25% (JUCHNIEWICZ, LUBKOWSKA, 2020; DI PAOLO, *et al.*, 2005; GAO, *et al.*, 2019).

Em relação às complicações, num estudo com um paciente com úlcera do tipo pé diabético foi relatado necrose e infecção do pé, após receber injeções de ozônio intralesional. Os autores do estudo concluíram que o método não era seguro. Destaca-se que o paciente já tinha sido tratado com antibióticos tópicos por quase 2 semanas, sem êxito no tratamento, bem como terapia tópica de ozônio e auto-hemoterapia principal por 7 dias, ambos também sem sucesso (UZUN, *et al.*, 2012).

Além disso, o controle glicêmico do paciente era insatisfatório, com hemoglobina glicada de 11% e glicose sanguínea em jejum de 299 mg/dL. Dessa forma, não é possível afirmar conclusivamente, que o resultado clínico ruim foi causado pela terapia de ozônio intralesional e, novamente, a terapia com ozônio foi considerada segura e de baixo risco, em todos os artigos citados nesta revisão.

Vale ressaltar que, embora os estudos tenham mostrado a eficácia da ozonioterapia, não houve padronização das intervenções realizadas, mesmo em estudos onde as lesões tinham a mesma etiologia. Além disso, as concentrações do gás utilizadas, a duração e frequência de tratamento foram bastante divergentes, como também, os ambientes em que os estudos foram conduzidos, variaram muito. Os dados foram obtidos nos domicílios dos pacientes, ambulatórios, hospitais e centros especializados de tratamento de ozônio. Tal fato demonstra a diferente condição clínica dos pacientes.

Um dos estudos que utilizou a técnica de ensacamento não mencionou o gerador de gás utilizado. Esta informação é importante, ao se considerar que a produção do ozônio para fins terapêuticos é dependente do oxigênio medicinal, por meio de um gerador confiável, que permita a medição de concentrações precisas de ozônio (1–100 µg/mL) usando um fotômetro frequentemente controlado por titulação iodométrica. A dose total de ozônio é equivalente ao volume de gás (mL) multiplicado pela concentração de ozônio (µg/mL). Para diferentes aplicações, o profissional deve conhecer doses ideais de gases. (BOCCI, *et al.*, 2009).

Ademais, é de fundamental importância usar um bom gerador de ozônio, equipado com vácuo (principalmente na técnica de “bag” devido ao volume do gás utilizado) e conectado a um destruidor de gás, para garantir a segurança do paciente e da equipe. Os profissionais que trabalham nesta área devem ter uma boa base teórica e conhecimento das variadas formas de administração de ozônio aplicadas

nestes estudos, a fim de optar pelo melhor método para cada paciente, considerando não somente a etiologia da lesão, mas também todo o contexto (indicações terapêuticas, contraindicações, condição clínica, recursos materiais e infraestrutura) e avaliação da ferida (extensão, infecção, localização, tipo de tecido, bordas e cicatrização, entre outros fatores), bem como as condições sociais envolvidos (capacidade de comparecer às consultas, déficit cognitivo, condições de higiene, desnutrição, etc) e a adesão do paciente e da família ao tratamento em geral.

Mediante o exposto, protocolos institucionais baseados em evidências disponíveis devem ser criados para padronizar os tratamentos e melhorar os resultados alcançados em um processo complexo como a cicatrização de feridas. Como o ozônio é um tratamento adjuvante, práticas rotineiras no atendimento de pacientes com úlceras de membros inferiores (limpeza, desbridamento, uso de antissépticos, etc) não devem ser negligenciados, e a doença alvo deve ser tratada concomitantemente à lesão. Outrossim, todo tratamento deve envolver boa gestão e uma equipe multiprofissional capacitada, bem como o envolvimento do paciente e de sua família na busca pelo tratamento mais seguro, adequado e eficaz possível.

6 CONCLUSÃO

Embora os resultados dos estudos tenham sido positivos, ainda há a necessidade de realizar mais estudos do tipo ensaios clínicos controlados e randomizados, a fim de comprovar a eficácia da ozonioterapia no processo de cicatrização de úlceras dos membros inferiores, como terapia adjuvante de forma segura e eficaz. Além do mais, critérios clínicos claros, assim como a realização de protocolos nos serviços, devem ser enfatizados.

Estudos futuros necessitam enriquecer o detalhamento do protocolo utilizado para cada tipo de ferida (dosagem, frequência, duração da administração, equipamento gerador de ozônio utilizado, associação com outros tratamentos) para nortear e fortalecer o uso dessa ferramenta pelos profissionais de saúde, principalmente enfermeiros que desejam utilizar esta terapia, a fim de oferecer uma assistência qualificada, como também mais uma opção de tratamento, aos pacientes com úlceras difíceis de curar nos membros inferiores.

CAPÍTULO II

ELABORAÇÃO E VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTO AVALIATIVO PARA ENFERMEIRO OZONIOTERAPEUTA AO PACIENTE COM ÚLCERA DE MEMBROS INFERIORES

Esse instrumento foi construído com a finalidade de ser utilizado durante a consulta de enfermagem no Ambulatório de Cicatrização de Feridas do HU-UFS, assim como para coleta de dados de um Ensaio Clínico Pragmático para avaliação da eficácia da ozonioterapia no tratamento de úlceras venosas (Capítulo III).

*O artigo oriundo deste capítulo foi submetido ao periódico **Revista da Escola de Enfermagem da USP (Rev Esc Enferm USP)**, Journal Citation Reports (JCR): 1.123, Qualis A2 (Apêndice B).*

Resumo

O objetivo desse capítulo foi elaborar e validar um instrumento para avaliar e acompanhar a evolução de pacientes com úlceras de membros inferiores durante a consulta do enfermeiro ozonioterapeuta, por meio de um estudo metodológico, composto por quatro etapas: Revisão sistemática da literatura (Capítulo I), elaboração do instrumento, validação do conteúdo com experts pela Técnica Delphi e aplicabilidade do instrumento. Foram utilizados o modelo teórico de Dorothea Orem, o documento de consenso *TIMERS*, a Classificação Internacional para a Prática de Enfermagem e dados de prontuários. Resultados: Dois instrumentos foram construídos, um para admissão do paciente e outro para as consultas subsequentes. A primeira rodada Delphi gerou alterações nos instrumentos, que foram reestruturados e submetidos a nova rodada, com taxas de resposta e concordância de 100% entre os juízes. Os especialistas consideraram os instrumentos válidos e capazes de orientar o enfermeiro na execução e no registro de intervenções para a prática clínica e segura da ozonioterapia durante a consulta de enfermagem, em pacientes com úlcera nos membros inferiores, assim como, de qualificar a assistência de enfermagem nessa clientela.

1 INTRODUÇÃO

As úlceras crônicas de membros inferiores representam um problema para o sistema de saúde, para o paciente e sua família, pois podem levar a sérias consequências físicas, como amputações de membros, comprometimento psicológico e econômico, restrições sociais igualmente graves, que afetam a qualidade de vida relacionada à saúde do indivíduo, bem como aumentam os custos financeiros para os sistemas de saúde (JORGE et al., 2021; RUSECKAITE, et al., 2020; ATKIN, et al., 2019).

A prevalência dessas úlceras é estimada em 1,51 por 1.000 habitantes (MARTINENGO, et al., 2019). Na Europa, acredita-se que entre 1,5 e 2 milhões de pessoas sofram de feridas agudas ou crônicas. Somada as altas taxas, deve-se enfatizar o alto custo, o tempo prolongado de tratamento, as frequentes trocas de curativos e ainda, a grande probabilidade de complicações. No Brasil, são escassos os registros estatísticos sobre a prevalência ou incidência dessas feridas (LINDHOLM C, SEARLE, 2016).

Dentre os tratamentos utilizados nessa área, a ozonioterapia tem sido proposta devido a comprovação de seus efeitos terapêuticos (imunológicos, bactericida, fungicida e virucida) como terapia adjuvante, que podem otimizar o metabolismo celular e, portanto, favorecer o processo de cicatrização (ISCO, 2020). Estudos sobre o tratamento com ozônio apontam que existe uma melhora significativa no processo de cicatrização de feridas com a utilização dessa terapia e que seus resultados favorecem sua aplicação por diversas vias (BOMFIM, et al., 2021; FARAJI, et al., 2021; ROSA, et al., 2022; SILVA, et al., 2020; KADIR, et al., 2020; IZADI, et al., 2019; SOLOVĂSTRU, et al., 2015; ZHOU, et al., 2016; ROSUL, PATSKAN, 2016; ZHANG, et al., 2014; WAINSTEIN, et al., 2011).

O ozônio foi descoberto em meados do século XIX e atualmente é utilizado mundialmente, sendo essa prática regularizada em vários países (Grécia, Ucrânia, Itália, China, Rússia Espanha, Cuba, Portugal, Turquia, México, Sultanato de Omã e no Emirado de Dubai dos Emirados Árabes Unidos) (ISCO, 2020).

No Brasil, a terapia com ozônio foi incluída na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do país no ano de 2018 e em agosto do ano de 2023 foi publicada a lei 14.648/2023, que autoriza a ozonioterapia no território nacional. Nesse contexto, o COFEN por meio da Resolução 567/2018 e do parecer técnico Nº

001/2020/COFEN, regulamentou a atuação da equipe de enfermagem no cuidado aos pacientes com feridas e reconheceu a ozonioterapia como prática possível de ser realizada pela categoria dos enfermeiros em todo território nacional e pelas vias correspondentes (BRASIL, 2018; COFEN, 2018; COFEN, 2020).

Diante disso, e da necessidade de registrar o processo de enfermagem (PE), conforme recomenda a Resolução COFEN 358/2009 (COFEN, 2009), faz-se necessário que os enfermeiros evoluam no prontuário do paciente as intervenções relacionadas a ozonioterapia, a fim de minimizar inadequações no registro e/ou as consequências de sua não realização.

Dessa forma, ressalta-se a importância de um bom instrumento de coleta de dados, norteador para um registro completo do PE, que consiga identificar as reais necessidades de cuidados de pacientes, além de fornecer condições para levantamento de dados estatísticos e avaliação dos resultados alcançados.

A carência desses instrumentos em pacientes com úlceras de perna e a escassez de literatura que contemple os diagnósticos de enfermagem e as intervenções de enfermagem em ozonioterapia específicas para essa clientela, foram motivadores para a realização deste estudo, que objetivou construir e validar um instrumento para avaliar e acompanhar a evolução de pacientes com úlceras de membros inferiores durante a consulta do enfermeiro ozonioterapeuta.

2 MÉTODO

2.1 Tipo do Estudo

Trata-se de um estudo de desenvolvimento metodológico constituído por quatro partes: A primeira fase consistiu na realização de uma revisão sistemática da literatura sobre Ozonioterapia. A segunda objetivou construir o instrumento destinado a avaliar e acompanhar a evolução de pacientes com úlcera de membros inferiores, contendo histórico de enfermagem, diagnósticos e intervenções de enfermagem, evolução e avaliação da ferida.

Após compiladas as informações das etapas 1 e 2, a terceira fase foi a de validação do conteúdo, por meio do consenso de enfermeiros especialistas no assunto, aplicando-se a técnica Delphi, com índice de 80% como nível mínimo de consenso. A última fase foi aplicação do teste piloto do instrumento em 30 pacientes com úlcera nos membros inferiores acompanhados em um serviço de referência.

2.2 Local do Estudo

Utilizou-se o meio eletrônico como meio de comunicação entre os pesquisadores e os juízes durante o processo de validação, não sendo necessário um local específico para realização dessa etapa. No entanto, a aplicabilidade do instrumento durante a prática clínica ocorreu no ambulatório de cicatrização de feridas do Hospital Universitário de Sergipe (HU-UFS), localizado na cidade de Aracaju, Estado de Sergipe (SE), Brasil, no ano de 2022.

2.3 População do Estudo

O instrumento foi construído com a participação de enfermeiros especialistas no assunto, com experiência em assistência, docência e/ou pesquisa. Em relação ao tamanho da amostra, foi adotado como referencial Pasquali, que estabelece o mínimo de seis peritos (MEDEIROS, et al., 2015). Foi constituída uma amostragem não probabilística por acessibilidade ou conveniência.

2.4 Critérios de Seleção

Os critérios para selecionar os enfermeiros especialistas foram pelo menos um dos seguintes:

1. Possuir vínculo empregatício no Hospital Universitário de Sergipe (HU-UFS) ou Universidade Federal de Sergipe (UFS), com atuação em setor de tratamento de feridas e experiência assistencial mínima de cinco anos no cuidado ao paciente com lesão de difícil cicatrização;
2. Docente com nível de doutorado, vinculado a UFS, com pesquisa/expertise na área de feridas e/ou de processo de enfermagem;
3. Especialização na área de enfermagem dermatológica e/ou estomaterapia, com experiência assistencial mínima de cinco anos no cuidado aos pacientes com lesões de difícil cicatrização, por indicação de um dos especialistas dos itens 1 ou 2.

2.5 Definição da Amostra

A partir da análise dos currículos lattes do corpo docente do departamento de enfermagem da UFS e dos enfermeiros do HU-UFS, foram selecionados nove enfermeiros, sendo seis especialistas do HU-UFS e três docentes da UFS. Além desses, foram convidados uma enfermeira especialista em dermatologia e estomaterapia, servidora pública da Rede Municipal de Aracaju, com expertise em Ozonioterapia e referência no tratamento de feridas no Estado, e um docente (doutor) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), com linha de pesquisa na área de tratamento de feridas.

Do total dos 10 enfermeiros convidados para compor o painel de especialistas, sete responderam positivamente à intenção de colaborar com esta pesquisa. Desses participantes, dois eram docentes da UFS e um da UFBA, e os demais participantes eram enfermeiros especialistas do HU-UFS. Um dos enfermeiros especialistas possuía também o título de mestre.

Etapa 1: Revisão sistemática da literatura

Inicialmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, a fim de avaliar a eficácia da ozonioterapia tópica como tratamento adjuvante na cicatrização de úlceras de membros inferiores. Dessa forma, os resultados desse estudo, assim como a Declaração de Madri sobre Ozonioterapia, nortearam a construção das intervenções sobre ozonioterapia no instrumento proposto. Esse documento traz as recomendações e orientações sobre a terapia, além de servir como literatura de referência para todos os profissionais que a praticam.

Durante essa etapa, que foi iniciada em setembro de 2020 e concluída em outubro de 2021 com a publicação desta revisão, não foi necessária aprovação do comitê de ética e pesquisa (Capítulo I).

Etapa 2: Elaboração do instrumento

As fases 2, 3 e 4 ocorreram no período compreendido entre o mês de novembro de 2021 e dezembro de 2022. Inicialmente foi realizada análise de 77 prontuários de pacientes que eram acompanhados pela equipe de enfermagem do serviço de cicatrização de feridas no ambulatório do HU-UFS, que foram acessados durante a jornada de trabalho de uma das pesquisadoras, que é enfermeira no referido serviço. Os dados que apareciam constantemente nas evoluções dos enfermeiros foram categorizados como informações clínicas ou da lesão. Em seguida, foram organizados e tabulados no programa Microsoft Excel.

Em relação ao tópico avaliação das lesões, foram verificadas as seguintes informações nos prontuários: localização da ferida, perda tecidual, tipo de tecido presente no leito, mensuração da área lesada, coberturas utilizadas e/ou terapia compressiva, exsudação (tipo, quantidade e odor), viabilidade da pele perilesional, aparência das bordas, realização de técnicas de limpeza e desbridamento.

No tocante as condições clínicas, foram observadas: aferição de sinais vitais e medidas antropométricas, presença de comorbidades, medicamentos em uso, conhecimento sobre a doença, presença de edema de membros inferiores, adesão ao tratamento e avaliação dolorosa. As etapas de diagnóstico de enfermagem, planejamento, implementação e avaliação da assistência não eram registradas. Dessa forma, a partir dos elementos extraídos, os dados foram analisados

pelos autores e transformados em diagnósticos e intervenções de enfermagem, por meio da Classificação Internacional para a Prática de Enfermagem (CIPE) (GARCIA, et al., 2020).

Em seguida, optou-se por selecionar o modelo teórico para nortear a construção da primeira versão do instrumento. A teoria do déficit de autocuidado desenvolvida por Dorothea Orem foi a escolhida, devido à ênfase dada em preservar tanto a condição física quanto mental do paciente, e dessa forma, contribuir para melhoria do processo saúde-doença. A teórica argumenta que no sistema de apoio-educação proposto, os laços estabelecidos entre o enfermeiro e o paciente devem estar bem consolidados, a fim de promover eficácia da prática de enfermagem, e consequentemente, o paciente consiga promover seu próprio autocuidado (OREM, 1995).

Dessa forma, o enfermeiro educador ensina ao paciente a realizar cuidados essenciais, para que ele atue como protagonista e possa dar continuidade ao plano de cuidados estabelecido. Para alcançar esses resultados, Orem considera alguns requisitos em sua teoria, que são divididos em três grandes categorias: os requisitos universais, os de desenvolvimentos e os de desvio de saúde.

Os *universais* são associados a processos de vida e à manutenção da integridade da estrutura e funcionamento humanos (atividades do cotidiano: andar, comer, vestir-se). Os *requisitos de desenvolvimento* são as expressões especializadas de requisitos universais que ocorreram por processos de desenvolvimento, associados a algum evento (gestação, doenças da infância). O *de desvio de saúde* é exigido em condições de doença, ferimento ou moléstia. No caso dos pacientes com feridas, existe o comprometimento das dimensões biológicas e psicossociais do indivíduo, com alteração de sua autoimagem, e por esses motivos, a teoria de Orem foi considerada adequada (PINTO, et al., 2021; SILVEIRA, et al., 2023).

Ainda na fase de elaboração do instrumento, foi utilizado o documento de consenso *TIMERS* para nortear as questões relacionadas a avaliação da lesão. *TIMERS* é um sistema internacional que elucida as etapas de avaliação nos pacientes com lesões de difícil cicatrização, uma vez que cada letra da palavra aborda um tópico a ser avaliado na ferida. A letra “T” (*Tissue/Debridement*) corresponde ao tecido não viável e enfatiza a importância da técnica de desbridamento, a fim de promover a retirada de tecidos não viáveis e que dificultam a cicatrização (ATKIN, et al., 2019).

A letra “I” (*Infection*) remete a avaliação para sinais e sintomas de presença de infecção e/ou inflamação; a letra “M” (*Moisture*) trata do desequilíbrio da umidade. A letra “E” (*Edge*) corresponde ao avanço epitelial/margens; a letra “R” (*Repair and regeneration*) representa o reparo do tecido, por meio de técnicas avançadas; e por fim a letra “S” (*Social- and patient-related*) representa os fatores sociais do paciente e reconhece a importância do envolvimento do mesmo no aumento da probabilidade de fechamento da ferida (ATKIN, et al., 2019).

Em seguida, após compiladas todas as informações necessárias das etapas 1 e 2, foi estruturada e organizada a primeira versão do instrumento avaliativo em um arquivo no Word. No entanto, observou-se que o instrumento ficou muito extenso, o que dificultaria sua aplicabilidade na prática clínica. Dessa forma, optou-se por dividi-lo, a fim de serem aplicados em momentos diferentes: um para consulta de enfermagem na admissão do paciente e outro para ser aplicado nas consultas de retorno.

O primeiro traz informações sobre o histórico mais detalhado do paciente, com dados sobre os requisitos universais do paciente (promoção da saúde, nutrição e hidratação, eliminação, atividade, sono e repouso, autopercepção, papéis e relacionamentos, princípios da vida, segurança/proteção e conforto); aborda os requisitos de desenvolvimento humano (história pregressa do paciente, surgimento da lesão); e informações sobre os desvios de saúde, no qual é avaliado de fato o problema de saúde do paciente (úlceras). Em seguida, são levantados os diagnósticos, traçado o plano de cuidados, realizadas intervenções e por fim, elaborada a evolução de enfermagem (APÊNDICE C).

O segundo instrumento foi desenvolvido para ser aplicado nas consultas de enfermagem subsequentes. Nesse sentido, o histórico de enfermagem com requisitos universais é mais resumido, com questionamento sobre queixas de maneira geral (nutrição, hidratação, sono/repouso) e exame clínico do paciente. Em seguida, o enfermeiro é direcionado para avaliar o tópico de desvio de saúde com avaliação das lesões, realização dos curativos, avaliação das intervenções realizadas anteriormente, como também do plano de cuidados traçado para o domicílio e a capacidade de autocuidado do paciente (APÊNDICE D).

Ainda são coletadas informações relevantes sobre os desvios de saúde do paciente, que possam repercutir na piora ou melhora da lesão, como por exemplo, a adesão ao tratamento medicamentoso, terapia compressiva, avaliação dolorosa,

exposição a fatores de risco, controle das medidas antropométricas e das comorbidades. Por fim, são levantados os diagnósticos, traçado plano de cuidados, realizadas intervenções e elaborada a evolução de enfermagem.

Etapa 3: Validação do instrumento

Na terceira etapa foi realizada a validação de conteúdo do instrumento, por meio de duas rodadas da técnica Delphi. Os experts procederam com a validação considerando a pertinência dos dados relativos a cada um dos cinco grandes itens propostos nos instrumentos: 1. Identificação do paciente; 2. Histórico de Enfermagem e Exame físico; 3. Avaliação *TIMERS* (*Tissue/Tecido*; *Infection/Infecção*; *Moisture/Umidade*; *Edge/Bordas*; *Repair and regeneration/Regeneração*; e *Social-and patient-related/Fatores Sociais*); 4. Diagnósticos de Enfermagem; e 5. Intervenções de Enfermagem.

Etapa 4: Aplicabilidade do instrumento

Após o processo de validação com os enfermeiros juízes, na terceira etapa, o instrumento foi aplicado em pacientes com úlcera venosa durante consulta de enfermagem no ambulatório de cicatrização de feridas do HU-UFS e atualmente é utilizado neste serviço.

2.6 Coleta de Dados

O convite para participar da pesquisa, juntamente com o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), o instrumento avaliativo proposto, e o formulário de validação contendo informações sobre os objetivos e descrição deste estudo, foi enviado via correio eletrônico. Dessa forma, foi solicitado aos juízes que expressassem seu julgamento quanto à pertinência, objetividade, simplicidade, clareza, relevância, precisão, atualização, vocabulário, tipicidade, credibilidade, amplitude conceitual do item e equilíbrio, critérios estabelecidos por Pasquali, em relação a todos os itens do documento (MEDEIROS, et al., 2015).

Após o preenchimento do formulário de validação pelos experts, os dados coletados foram devolvidos por e-mail. As opções de escolha em cada item avaliado

foram: discordo totalmente, discordo parcialmente, nem concordo e nem discordo, concordo parcialmente e concordo totalmente. Foi acrescentado ainda ao final do questionário, um espaço em branco destinado as “considerações” do especialista, a fim de serem dadas sugestões. Após a aceitação dos mesmos e devolutiva dos especialistas, iniciou-se o processo de análise dos instrumentos.

2.7 Tratamento e Análise dos Dados

Para a análise dos dados dos questionários da primeira e segunda rodada da técnica Delphi, foi aplicado o índice de validade de conteúdo (IVC), média de IVC para Escala (S-IVC-AVE) e o percentual de concordâncias por unanimidade da escala (S-IVC-UA). Para avaliar a hipótese de não inferioridade do IVC ao nível de 80% foi aplicado o teste binomial exato. Utilizamos o software R Core Team 2022 (versão 4.2.2) e o nível de significância adotado foi de 5%.

2.8 Aspectos Éticos

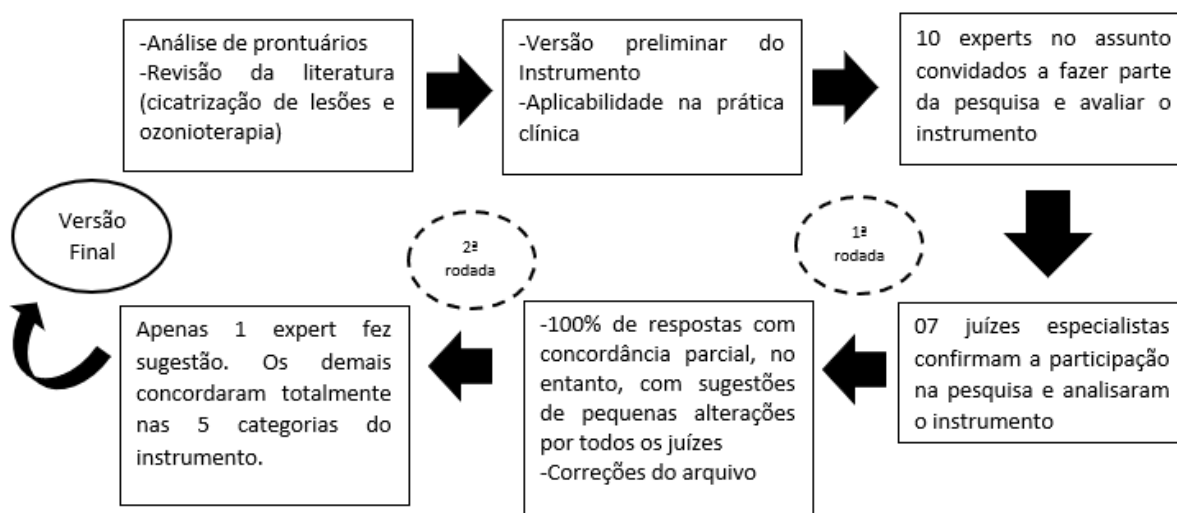
Essa pesquisa é parte integrante de uma tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação “*Scriptu sensu*” em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe (UFS), intitulada “Eficácia da Ozonioterapia Aplicada ao Tratamento de Úlceras Venosas”, aprovada pelo comitê de ética da instituição (Número do Parecer: 5.103.460) em consonância com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (APÊNDICE E). Os participantes envolvidos na validação do instrumento e no teste piloto assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE G).

3 RESULTADOS

Sete juízes que atenderam aos critérios de inclusão, aceitaram participar da pesquisa e analisaram detalhadamente os instrumentos. Todos os sete juízes devolveram a avaliação dos instrumentos propostos nas duas rodadas. Na primeira rodada da técnica Delphi todas as respostas concordaram parcialmente ou totalmente com o conteúdo abordado, no entanto, foram feitas algumas considerações, que gerou alterações no primeiro instrumento.

O instrumento foi então reestruturado e submetido a nova rodada, a fim de apresentar aos juízes sua versão final. Nas duas rodadas todos os juízes responderam a avaliação, apresentando concordância parcial ou total das respostas entre os participantes, em todos os itens analisados nas duas rodadas (Figura 9).

Figura 9. Diagrama do Fluxo da Construção do Instrumento e Seleção dos Juízes.



Ao avaliarmos a hipótese nula de não inferioridade do Índice de Validade de Conteúdo (IVC) em relação a concordância mínima de 80%, não foi rejeitada a hipótese nula para nenhum item ($p > 0,05$), indicando a validação de todos. A concordância média da escala foi de 100% e a prevalência de unanimidades nas concordâncias foi de 100%, em ambas as rodadas. Esses achados reforçam a qualidade do instrumento construído.

Os resultados obtidos das análises dos especialistas estão resumidos nos quadros 4, 5 e 6 nas duas rodadas. Dos sete juízes, seis fizeram apontamentos na primeira rodada e nenhuma sugestão na segunda. Um dos juízes não fez nenhuma consideração na primeira rodada, no entanto, sugeriu alterações na segunda, sendo

que destas, uma consideração foi apenas didática (ordem das perguntas) e outra no tópico das intervenções de enfermagem. Esse mesmo especialista sugeriu ainda alteração no título do artigo. Dessa forma, o instrumento foi considerado adequado e finalizado após essa rodada.

Quadro 4. Considerações dos juízes. Fases I da técnica Delphi. Aracaju, Brasil, 2022. *TIMERS = Tecido, Inflamação/Infecção, Umidade, Bordas, Regeneração e Fatores Sociais; †DE = Diagnósticos de Enfermagem; ‡ IE = Intervenções de Enfermagem.

Histórico e Exame Físico
- Na pergunta sobre alergias, em caso de resposta afirmativa, seria interessante perguntar: Qual(is)? (J1)
- Na pergunta sobre dor, sugiro usar apenas um tipo de mensuração: Ou a escala numérica ou a qualificação da dor. (J1)
- Se possível acrescentar as perguntas abaixo (J2): 1. O que o preocupa com sua ferida? 2. Como sua ferida está afetando a vida diária e seus relacionamentos pessoais? 3. Qual questão ou problema você deseja resolver primeiro? 4. O que você deseja resolver nas próximas semanas ou a longo prazo? 5. Quais dificuldades você sente em relação à sua ferida? 6. Concorda com a terapia instituída?
- Seria possível acrescentar renda? (J2)
- Acrescentar as perguntas: Mora sozinho ou com familiares? Qual o grau de parentesco? (J3)
- Unificar termos nos dois instrumentos. Na admissão chamamos “histórico”, nas consultas de retorno estava como “instrumento de coleta”. (J7)
Avaliação TIMERS*
- Remover o termo “fibrina”. (J2)
- Acrescentar necrose de liquefação. (J2)
- Especificar as bordas por lesão. (J3)
- Não consegui visualizar com clareza a avaliação dos fatores sociais. (J4)
- Na avaliação da hiperemia, especificar quantos cm de extensão. (J5)
Diagnósticos de Enfermagem (DE†)
- Sugiro introduzir espaços em branco para que o enfermeiro possa acrescentar algum DE† que não esteja contemplado na relação elaborada. (J7)
Intervenções de Enfermagem (IE‡)
- Especificar o tipo de terapia compressiva (J2): Terapia compressiva inelástica/Qual? Terapia compressiva elástica/Qual?
- Dar destaque nas contraindicações do ozônio - deixar em negrito ou destacado em cinza. (J1)
- Na intervenção encaminhar para consulta médica, acrescentar o que sugere o encaminhamento. (J1)
- No DE† não adesão ao regime terapêutico seria interessante incluir uma intervenção que contemple a entrega impressa do plano de cuidados de enfermagem. (J4)
- Faltou o resultado esperado para o DE† risco de queda. (J4)
- Na administração subcutânea de ozônio, colocar o volume de gás infundido. (J5)
- Sugiro introduzir espaços em branco para que o enfermeiro possa acrescentar alguma IE‡ que não esteja contemplado na relação elaborada. (J7)
Outras sugestões
- Substituir o termo carimbo por assinatura e número do COREN. (J7)

Todas as sugestões apontadas no quadro 4 foram aceitas e acrescentadas ao instrumento de avaliação. Com relação ao tópico “Avaliação TIMERS”, a observação feita pelo juiz 4 “Não consegui visualizar com clareza a avaliação dos fatores sociais”,

foi percebida a ausência de quesitos que conseguissem de fato, evidenciar a avaliação da condição social do paciente. Dessa forma, foram acrescentadas informações, a fim de nortear essa avaliação pelo enfermeiro (Quadro 5).

Quadro 5. Avaliação dos fatores sociais como parte integrante da avaliação TIMERS, do processo de enfermagem ambulatorial do serviço de cicatrização de feridas do HU-UFS Aracaju/SE, Brasil, 2022.

FATORES SOCIAIS	☐ Paciente compreende as necessidades de cuidado da ferida ☐ Apresenta capacidade reduzida para o autocuidado em decorrência de comorbidade e/ou fragilidade (depressão, demência, baixo nível de escolaridade) ☐ Suporte Social (Boas condições de: moradia, alimentação, transporte, apoio familiar) ☐ Adesão ou concordância com as via de atendimento ☐ Realiza sem ajuda as atividades da vida diária e atividades avançadas da vida diária ☐ Outro. Especificar:
-----------------	---

Além das sugestões citadas no quadro 4, foram também sugeridas outras alterações na primeira rodada, que, no entanto, não foram consideradas por não serem aplicáveis aos pacientes ou terem sido tratados em outra parte do instrumento. Essas sugestões seguem explicitadas no quadro 6 em seguida.

Quadro 6. Considerações dos juízes que não foram consideradas pelos autores na Fase I da técnica Delphi. Aracaju, Brasil, 2022. *TIMERS = Tecido, Inflamação/Infecção, Umidade, Bordas, Regeneração e Fatores Sociais.

Identificação do paciente	
Sugestões dos juízes	Considerações dos autores
- Se for realidade do serviço, na folha de admissão sugiro o número do cartão SUS e contato de um responsável ou conhecido. (J1)	- Esses dados são registrados na ficha de cadastro dos pacientes pela equipe de recepcionistas.
Avaliação TIMERS*	
- Seria interessante colocar um campo com a posição em que o paciente foi avaliado: sentado, decúbito lateral direito, esquerdo, etc... (J1)	- Não são atendidos pacientes acamados nesse ambulatório. Todos os curativos são realizados com o paciente sentado.
Intervenções de Enfermagem	
- Na intervenção que trata da lavagem com seringa poderia torná-la mais específica e indicar para qual tipo de feridas. (J4)	- O instrumento já possui outro campo para especificar qual o tipo de ferida/úlceras, sendo desnecessário colocar novamente na intervenção de enfermagem.

Após inseridas as sugestões feitas pelos juízes (Quadro 4) e outras desconsideradas (Quadro 6), os instrumentos foram devolvidos aos mesmos para nova avaliação de conteúdo. O quadro 7 mostra algumas sugestões apontadas por apenas um dos juízes nessa fase e as respectivas considerações dos autor.

Quadro 7. Considerações dos juízes. Fases II da técnica Delphi. Aracaju, Brasil, 2022.

Histórico e Exame Físico	
Sugestões dos juízes	Considerações dos autores
<i>Rever a ordem das perguntas (J6):</i> <i>3. Como sua ferida está afetando a vida diária e seus relacionamentos pessoais?</i> <i>1. O que o preocupa com sua ferida?</i> <i>4. Qual questão ou problema você deseja resolver primeiro?</i> <i>5. O que você deseja resolver nas próximas semanas ou ao longo prazo?</i> <i>2. Quais são as suas dificuldades?</i>	Acreditamos que a ordem das perguntas de 1 a 5 está mais didática, no entanto, as perguntas podem ser feitas aleatoriamente sem prejuízos ao histórico do paciente, de acordo.
Diagnósticos de Enfermagem	
<i>- Observo que a autora apresenta intervenções com produtos. Sugiro trazer evidências. (J6)</i>	- Os produtos utilizados estão de acordo com a realidade do protocolo do serviço de cicatrização de feridas do HU-UFS e evidências científicas, ainda assim, podem ser retirados durante a consulta de enfermagem, a depender do plano de cuidados prescrito para cada paciente.

4 DISCUSSÃO

Desde a primeira rodada da técnica Delphi, todas as respostas dos especialistas concordaram parcialmente ou totalmente com o conteúdo abordado no instrumento de coleta de dados proposto. Esses resultados apontam a clareza, objetividade e a validação do conteúdo do mesmo para o que se propõe: avaliar e acompanhar a evolução de pacientes com úlceras de membros inferiores, durante a consulta de enfermagem, incluindo ainda intervenções com ozonioterapia.

Segundo Silva e Montilha (2021), a técnica Delphi deve ser aplicada com experts sobre o assunto. Esse apontamento corrobora à forma como a técnica foi utilizada nesse estudo, assim como em vários outros na área de Enfermagem para fins de validação de instrumento (MATOS, et al., 2033; DOMINGOS, et al., 2015; GOES, et al., 2020; PIRES, PEDREIRA, PETERLINI, , 2013; TORRES, RUFFINO, 2001; TOLENTINO, BETTENCOURT, FONSECA, 2019; BISPO, et al., 2012; BORGES, MOREIRA, ANDRADE, 2017; NOGUEIRA, et al., 2019; WANG, et al., 2014; BORDINHÃO, ALMEIDA, 2012; DO, EDWARDS, FINLAYSON, 2022; PACZEK, et al., 2022; PONTES, et al., 2022; ACIOLY, et al., 2022; GALDINO JÚNIOR, et al., 2018; SILVA, DIAS, 2018.)

Os juízes participantes possuíam nível elevado na carreira (especialistas, mestres e/ou doutores), associado ao vasto conhecimento na temática, confirmado pelas produções técnico-científicas publicadas, currículo lattes e pelos vínculos em renomadas instituições públicas brasileiras nas áreas assistencial, do ensino e da pesquisa.

Além disso, a técnica Delphi mostrou-se adequada aos objetivos do estudo, como também devem ser destacadas suas vantagens econômicas, praticidade e agilidade no acesso aos resultados, ao permitir a aplicação de forma online, evidenciada pela adequada taxa de resposta na segunda rodada, com retorno do instrumento analisado por 100% dos juízes. Essa situação reafirmou o compromisso dos participantes, assim como fortaleceu o processo de validação (SILVA, MONTILHA, 2021).

Estudos sobre elaboração e validação de instrumentos para aplicabilidade na consulta de enfermagem, assim como na avaliação do conhecimento do enfermeiro ou do paciente, vem sendo enfatizado em diversas áreas de atuação. Esta situação demonstra o interesse e a preocupação dos enfermeiros em melhorar a qualidade dos

dados coletados, e consequentemente a relevância dessas pesquisas para a prática clínica (PINHO, et al., 2023; MATOS, et al., 2023; DOMINGOS, et al., 2015; GOES, et al., 2020; PIRES, PEDREIRA, PETERLINI, , 2013; TORRES, RUFFINO, 2001; TOLENTINO, BETTENCOURT, FONSECA, 2019; BISPO, et al., 2012; BORGES, MOREIRA, ANDRADE, 2017; NOGUEIRA, et al., 2019; WANG, et al., 2014; BORDINHÃO, ALMEIDA, 2012; DO, EDWARDS, FINLAYSON, 2022; PACZEK, et al., 2022; PONTES, et al., 2022; ACIOLY, et al., 2022; GALDINO JÚNIOR, et al., 2018; SILVA, DIAS, 2018; MARINHO, et al., 2016; MOURA, et al., 2017; MENDONÇA, et al., 2017; OLIVEIRA, et al., 2017).

Os resultados desse estudo evidenciaram o quanto o instrumento proposto está apropriado para realizar registros bem documentados durante a consulta de enfermagem, em pacientes com úlcera nos membros inferiores, e facilitar o raciocínio clínico do enfermeiro, principalmente no tocante à introdução de novas técnicas, como a ozonioterapia. Afirma-se ainda, que sua utilização serve como estratégia para utilizar uma linguagem padronizada, assim como adoção de referencial teórico e taxonomia, que remete a uma prática segura e de qualidade.

Mediante o exposto, e considerando ainda os riscos e benefícios da ozonioterapia, o instrumento proposto nesse estudo norteia o enfermeiro para realizar todos os registros da técnica de maneira detalhada, com doses utilizadas, vias de aplicação, resultados de exames, condições do paciente, relato de complicações se houver, e histórico bem particularizado, com análise das contraindicações da técnica.

Apesar disso, e da necessidade de um registro completo, alguns autores relatam falhas na escrita dos registros de enfermagem em vários estudos, seja em aspectos técnicos, éticos e legais. Foi evidenciado também que, embora os profissionais de enfermagem conheçam a importância dos registros, na prática, nem sempre o realizam (GALDINO JUNIOR, et al., 2018).

Do mesmo modo, outro estudo destaca que há fragilidades no registro das etapas do processo de enfermagem na assistência ao paciente com feridas, que podem comprometer sua segurança, a avaliação do atendimento e pesquisas futuras (MARINHO, et al., 2016).

Um estudo de revisão demonstrou que há carência de estudos sobre registros de pacientes com lesões e ressaltam que o registro de enfermagem é limitado e inadequado (JULIÃO, et al., 2021). Portanto, deve-se fomentar a utilização de instrumentos de coleta de dados validados na área de assistência ao paciente com

feridas, a fim de minimizar os pontos negativos relatados por esses autores. Como também, mais estudos devem ser incentivados com foco para os registros de enfermagem nesses pacientes, a fim de contribuir para uma linguagem padronizada e avaliar a qualidade da assistência prestada.

Ressalta-se que o instrumento serve para guiar o enfermeiro durante a consulta de enfermagem, e sua aplicação não deverá ser rígida no sentido de limitar o profissional a acrescentar e/ou alterar informações, quando necessário. Nota-se que o registro deve respaldar o profissional de todas as condutas adotadas, inclusive as intervenções em situações de urgência, a exemplo de casos de inalação acidental do gás ozônio, que devem ser prioridade no atendimento e registradas no prontuário.

Outro ponto que deve ser destacado é a utilização de produtos no tratamento de lesões. Na segunda rodada da técnica Delphi, um dos juízes que não tinha feito consideração na primeira avaliação, questionou o uso de produtos nas intervenções. No entanto, os produtos descritos nesse instrumento são baseados nos protocolos do serviço em que o instrumento foi utilizado, em evidências da literatura, assim como no perfil de pacientes atendidos nesse nosocômio (ATKIN, et al., 2019; ISCO, 2020; BORGES, SANTOS, SOARES, 2017; MURPHY, et al., 2020; BJARNSHOLT, et al., 2020; GONZÁLEZ, et al., 2019; CUNHA, DUTRA, SALOMÉ, 2018; KRAMER, et al., 2018; SCHULTZ, et al., 2017; CAMPOS, et al., 2016).

Dessa forma, deve-se adequar os produtos disponíveis para realidade de cada serviço e de acordo com a lesão de cada paciente, e/ou do poder aquisitivo, assim como por outros fatores, tal como, a adesão ao tratamento proposto. As prescrições devem variar, de acordo com avaliação da lesão e do estado geral do paciente, preparo e capacitação da equipe, assim como devem ser baseadas em protocolos atualizados e documentos de consenso (JORGE, et al., 2021; ATKIN, et al., 2019; ISCO, 2020; BORGES, SANTOS, SOARES, 2017; MURPHY, et al., 2020; BJARNSHOLT, et al., 2020; GONZÁLEZ, et al., 2019; CUNHA, DUTRA, SALOMÉ, 2018; KRAMER, et al., 2018; SCHULTZ, et al., 2017; CAMPOS, et al., 2016).

Ou seja, o fato de tais produtos estarem descritos no instrumento, não pode limitar a avaliação do enfermeiro, que deve realizá-la a cada paciente, no momento da elaboração do plano de cuidados individualizado. Como também, nem todo paciente poderá ser candidato à ozonoterapia. Corroborando a essa realidade, autores relatam que o instrumento de coleta, ainda que construído e validado, não

pode ser visto como um substituto do conhecimento e do raciocínio clínico do profissional (TOLENTINO, BETTENCOURT, FONSECA, 2019).

Diante dessa realidade, todos os cuidados e propostas específicas foram lançadas na construção desse instrumento, para que ele fosse o mais completo possível, a fim de que refletisse de fato, a qualidade da assistência prestada aos pacientes com úlceras de membros inferiores atendidos durante a consulta de enfermagem de um serviço ambulatorial, incluindo as intervenções realizadas com ozonioterapia, com ênfase para todos os cuidados que devem ser tomados durante aplicação dessa técnica.

Confirmando nossos achados, autores relatam que instrumentos completos, bem construídos e validados, como o aqui proposto, podem constituir ferramenta que promova a segurança do paciente e norteiam as informações que devem ser coletadas e bem documentadas durante a consulta de enfermagem, a fim de assegurar um plano de cuidados individualizado, seguro e eficaz, e que seja frequentemente revisado, de preferência, por um enfermeiro expert em feridas (PIRES, PEDREIRA, PETERLINI, 2013; DO, EDWARDS, FINLAYSON, 2022; PACZEK, et al., 2022; PONTES, et al., 2022; ACIOLY, et al., 2022; DHAR, et al., 2020; MONARO, et al., 2021).

A escassez de publicações disponíveis na literatura que contemplem uma assistência de enfermagem baseada nos diagnósticos e intervenções padronizadas, e ainda o tratamento com ozonioterapia pela enfermagem nos pacientes com úlcera nos membros inferiores, é uma limitação deste estudo. Como contribuição são disponibilizados dois instrumentos, com o objetivo de uniformizar e qualificar a prestação de cuidados de enfermagem, através de uma ferramenta que possa orientar ações sistemáticas, confiáveis e eficazes a essa clientela.

Novos estudos são necessários, a fim de validar instrumentos de avaliação para outros tipos de lesões como as traumáticas, oncológicas, dentre outras, com um número maior de experts em feridas, por todas as regiões do Brasil.

5 CONCLUSÃO

Após avaliação por um grupo de juízes com “*expertise*” na área, os dois instrumentos foram considerados válidos no sentido de permitir coletar dados de forma sistemática durante a consulta de enfermagem, em pacientes com úlcera nos membros inferiores, além de contemplar intervenções para o registro completo e seguro da terapia com ozônio para o paciente e para o enfermeiro. Os especialistas concordaram na forma com que as intervenções de enfermagem utilizadas na ozonioterapia foram descritas, ao direcionar o enfermeiro para tomada de decisão assertiva, assim como para realizar o registro adequado dessa técnica, nas diversas vias de aplicação, e especificar o protocolo adotado prescrito para cada paciente.

Dado o exposto, salienta-se que os instrumentos poderão contribuir para melhor avaliação do paciente ao direcionar a coleta de dados, identificar diagnósticos de enfermagem, elaborar o plano de cuidados e intervenções, e dessa forma, qualificar o cuidado e enriquecer o registro do processo de enfermagem de pacientes com úlcera nos membros inferiores. Ademais, vislumbra-se que os instrumentos poderão auxiliar ainda no desenvolvimento de softwares, os quais podem melhorar a qualidade do registro do processo de enfermagem, com uso da tecnologia.

CAPÍTULO III

EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS: ENSAIO CLÍNICO PRAGMÁTICO

*O artigo oriundo deste capítulo foi submetido ao periódico **Wound Repair and Regeneration** is the official journal of The Wound Healing Society, The European Tissue Repair Society, The Japanese Society for Wound Healing, and The Australian Wound Management Association.*

Fator de Impacto 2.9, Qualis A1.

Resumo

A úlcera venosa é considerada um grave problema de saúde pública que afeta, mundialmente, a vida de milhões de pessoas, com altas taxas de incidência e prevalência, e repercussões significativas na qualidade de vida dos pacientes e nos gastos em saúde. Este estudo comparou o processo de cicatrização de úlceras venosas de pacientes que utilizaram tratamento padrão, com cuidados com a pele, curativos e terapia compressiva *versus* tratamento padrão e ozonioterapia. Para essa investigação realizou-se um ensaio clínico pragmático, prospectivo, desenvolvido em pacientes acompanhados ambulatorialmente em um hospital universitário. A amostra inicial foi de 30 pacientes que foram randomizados em um dos grupos. O tempo de acompanhamento foi de seis meses e as consultas de enfermagem foram semanais com realização de curativo, mensuração da lesão, fotografia e planimetria por meio do software ImageJ. Vinte e dois pacientes finalizaram o estudo. A idade média foi de $63,3 \pm 16,2$ anos no grupo controle e $56,08 \pm 18,04$ anos no grupo ozônio, com predomínio do sexo feminino e prevalência de hipertensão arterial em ambos os grupos. Após 24 semanas, houve redução nas áreas das úlceras nos 2 grupos, no entanto, ocorreu redução significativamente maior nas lesões do grupo que recebeu a intervenção. Sete pacientes apresentaram infecção no grupo controle, enquanto no grupo que recebeu ozonioterapia, nenhum paciente desenvolveu essa complicação. Este estudo evidenciou que o tratamento com ozônio é eficaz e seguro para úlceras venosas, com redução estatisticamente significativa na área da ferida, no entanto, mais ensaios clínicos são necessários.

1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Venosa Crônica (IVC) é uma doença progressiva e comum que acomete os sistemas venosos superficiais e profundos dos membros inferiores, com altas taxas de prevalência. O estágio mais avançado da doença é caracterizado pela presença de úlcera venosa (UV), que é uma lesão caracterizada por um processo de cicatrização normalmente longo e de alto custo, que pode evoluir de poucas semanas a vários anos, com recidivas frequentes (MAFFEI, et al., 1986; BERNATCHEZ et. al., 2022; PIROPO, 2012; SBCV, 2015; MALAQUIAS, et. al., 2012; ABBADE, LASTÓRIA, 2006).

As UV atuam sobre as esferas biopsicoespiritual e socioeconômica dos pacientes, o que impacta de forma negativa sobre a qualidade de vida dos mesmos e de seus familiares (ASCARI et. al., 2022; JOAQUIM, et al., 2018). Para alcançar a cicatrização da ferida e retomar a qualidade de vida pessoal e social, é primordial que o profissional de saúde e o paciente portador de UV construam a adesão como perspectiva de um cuidado compartilhado (SILVA, et al., 2019; TEIXEIRA, et al., 2019).

Dentro desse contexto, deve ser enfatizado que os profissionais de saúde que tratam desses pacientes necessitam de aportes teórico e prático, para que possam seguir de forma eficaz e segura, as recomendações de tratamentos específicos para UV, a fim de acelerar o processo de cicatrização. Dentre várias diretrizes e documentos publicados, o Modelo ABC descreve como deve ser realizado o manejo da úlcera venosa. Nesse modelo, a primeira etapa “A” corresponde à avaliação e diagnóstico da úlcera; a letra “B” corresponde às boas práticas no manejo da ferida e da pele; e a letra “C” corresponde à terapia compressiva (BERNATCHEZ et. al., 2022; HARDING, 2016; BORGES, SANTOS, SOARES, 2017).

No entanto, apesar de adotadas as recomendações supracitadas, observa-se na prática clínica que muitas UV demoram a evoluir no tocante ao reparo tecidual e cicatrização completa. Por esse motivo, este estudo utilizou um protocolo baseado no tratamento padrão da UV, por meio do Modelo ABC, associado ao tratamento adjuvante com ozônio, a fim de otimizar o tempo de cicatrização da lesão.

O ozônio é um gás formado por três átomos de oxigênio, que foi descoberto em meados do século XIX e já era utilizado em vários países como Itália, Alemanha, Espanha, Portugal, Rússia, Cuba e China. Apesar disso, somente em 2018 essa

prática foi incluída na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do Brasil – PNPIC (BRASIL, 2018).

A ozonioterapia tem sido proposta como tratamento adjuvante, devido a comprovação de seus efeitos terapêuticos (imunológicos, bactericida, fungicida e virucida), que podem otimizar o metabolismo celular e, portanto, favorecer o processo de cicatrização. Ademais, o gás age potencialmente por desencadear estresse oxidativo controlado quando administrado em doses terapêuticas precisas.

Estudos apontam que existe uma melhora significativa no processo de cicatrização utilizando essa terapia, e seus resultados favorecem consistentemente sua aplicação por diversas vias (subcutânea, tópica, sistêmica) e por meio de água, óleo ou gás (BOMFIM, et al., 2021; IZADI, et al., 2018; FITZPATRICK, HOLLAND, VANDERLELIE, 2018; RAMIREZ-ACUÑA, et al., 2019; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, et al., 2005; BORRELLI, MONTE, BOCCI, 2015).

Mediante o exposto, e somada a escassez de ensaios clínicos em pacientes com UV que aborde intervenções de enfermagem com ozonioterapia, foi despertado o interesse para realização deste estudo, que tem como objetivo avaliar a eficácia dessa tecnologia no processo de cicatrização de UV, ao comparar o processo de reparo tecidual de pacientes com UV que recebem cuidados de rotina com curativos e terapia compressiva (Modelo ABC) *versus* o grupo da intervenção, que receberá além de cuidados de rotina, administração de ozonioterapia tópica e sistêmica.

2 MÉTODO

2.1 Participantes do Estudo

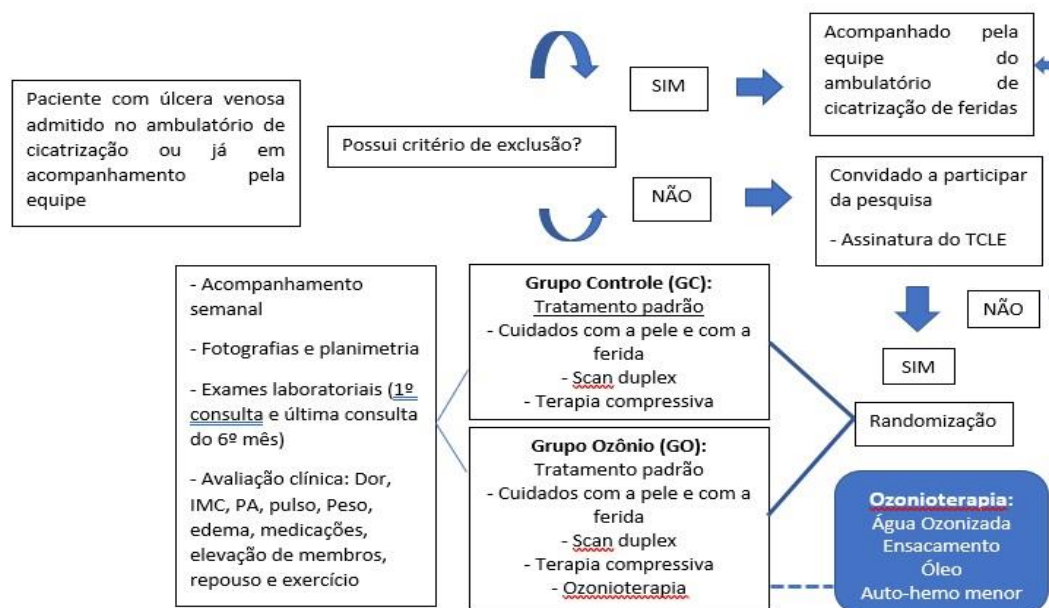
O estudo foi iniciado após aprovação do comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (UFS), a partir dezembro de 2021 a novembro de 2022, no ambulatório de cicatrização de feridas do HU-UFS, local de referência para tratamento de pacientes com úlceras vasculares. Foi coletada inicialmente uma amostra não probabilística por conveniência de cinquenta e sete pacientes adultos, homens e mulheres, com lesões de difícil cicatrização nos membros inferiores.

Após analisados os critérios de inclusão e exclusão, trinta pacientes elegíveis foram randomizados em um dos grupos e, dessa forma, cada um deles seria composto por 15 pacientes. Foram incluídos pacientes com idade a partir de 18 anos e confirmação diagnóstica de UV por meio de scan duplex de membros inferiores, e que se submetessem ao tratamento na frequência de 1x por semana, no ambulatório de cicatrização de feridas do HU-UFS.

Os pacientes foram excluídos se tivessem uma ou mais das seguintes condições: alteração do valor da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e/ou com hipersensibilidade ao ozônio; doença infecto-contagiosa; Uso crônico de corticoides; acamado ou cadeirante; Diabéticos descompensados; Gestantes; Baixa adesão (Irregularidades na frequência de comparecimentos às consultas) ou descontinuidade ao uso dos produtos.

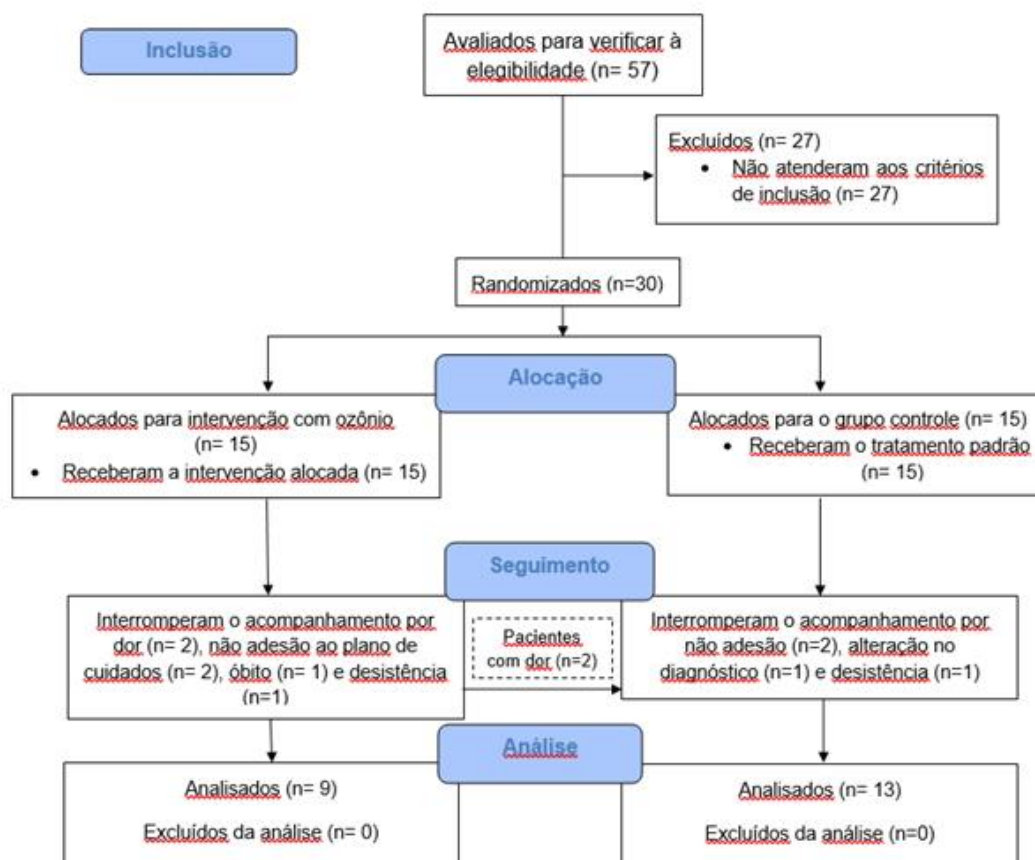
A não adesão foi definida como falta a mais de uma consulta, sem justificativa. Por definição, pacientes que faltaram a duas ou mais sessões de tratamento, foram considerados não aderentes e dessa forma, foram desligados do estudo. Após verificar os critérios de elegibilidade, o paciente era então convidado a participar da pesquisa, e coletada sua assinatura no Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Em seguida, era solicitado que retirasse um dos envelopes opacos selados contendo as letras “C” (controle) ou “O” (ozônio), correspondendo aos dois grupos do estudo (Figura 10).

Figura 10: Alocação dos participantes do estudo.



Os pacientes eram então randomizados e alocados diretamente em um dos grupos, sem etapas intermediárias. A distribuição aleatória dos pacientes foi realizada na proporção de 1:1, a fim de garantir a proporcionalidade do número de participantes alocados nos 2 grupos. No entanto, após o sorteio e randomização dos trinta pacientes, oito (8) foram excluídos. Destes, quatro (4) por não adesão ao tratamento, dois (2) por desistirem de participar da pesquisa, um (1) foi a óbito e um (1) excluído por mudança no diagnóstico. Deste modo, a fase de alocação foi concluída com um total de 22 pacientes (11 em cada grupo).

Contudo, dois pacientes do grupo intervenção não toleraram a terapia com ozônio, e durante a primeira sessão referiram dor severa, e dessa forma, foram direcionados para o grupo controle. Isto posto, os grupos 1 e 2 foram compostos da seguinte forma: Grupo Controle (GC) com 13 pacientes tratados apenas com cuidados de rotina para UV e Grupo Ozônio (GO) com um total de 9 pacientes tratados com ozônio e cuidados de rotina para UV. Entenda-se por cuidados de rotina: limpeza da ferida, desbridamento, mensuração da área lesada, fotografia, curativos, terapia compressiva e cuidados com a pele perilesional (Figura 11).

Figura 11: Diagrama Consort do Fluxograma do Estudo.

2.2 Desenho do Estudo

O estudo foi do tipo ensaio clínico pragmático e mono-cego. Esse tipo de estudo procura descrever a efetividade da intervenção, ou seja, seu resultado em condições que simulam a prática clínica. Pesquisadores podem basear suas análises em amostras mais representativas dos pacientes encontrados na rotina de atendimentos. A pouca alteração das condições de atendimento, busca simular ao máximo aquelas encontradas na rotina e deste modo, favorecer uma avaliação da eficácia da intervenção em seu “habitat natural”, isto é, a sua efetividade (COUTINHO, HUF, BLOCH, 2003).

Além domais, os procedimentos simplificados, porém frutos de elaboração complexa, quase não altera a rotina de trabalho, e dessa forma, permite a colaboração dos profissionais e diminui o custo dos estudos pelas suas características, além de permitir que se avaliem os benefícios das intervenções quando aplicadas no mundo real, ou seja, o desenho pragmático tem sua maior utilidade no campo da saúde

pública e da clínica, para basear em evidências científicas a tomada de decisão (COUTINHO, HUF, BLOCH, 2003).

Os pacientes incluídos foram sorteados para um dos dois grupos de tratamento. O grupo controle recebeu apenas cuidados habituais para úlcera venosa. O grupo ozônio (intervenção) recebeu tratamento por meio do dispositivo *Medplus V Philozon* (Balneário Comboriú/SC/Brasil), que possui registro na Anvisa (80472910001) e sistema de vácuo acoplado. Além desse equipamento, também foi utilizada uma coluna de vidro para produzir água ozonizada e o tratamento com óleo ozonizado (Ver Figura 12).

Os pacientes compareceram semanalmente ao local do estudo, ambulatório de cicatrização de feridas do HU-UFS, que é serviço de referência no tratamento de úlceras vasculares no Estado de Sergipe, onde foram examinados em cada consulta quanto ao processo de cicatrização da ferida, complicações, avaliação clínica e fotografias. Todos os pacientes foram acompanhados por vinte e quatro semanas ou por tempo inferior, no caso de cicatrização completa da úlcera.

A equipe técnica que realizou os atendimentos foi formada por profissionais efetivos do ambulatório do HU-UFS, enfermeiros e técnicos de enfermagem, que foram treinados por um dos autores para operar o dispositivo gerador de ozônio, a fim de realizar os tratamentos dos pacientes estudados. O treinamento incluiu teoria e prática sobre indicações da terapia, vias de aplicação, complicações e protocolos.

Ademais, duas alunas do curso de graduação em enfermagem deram apoio na fase de coleta e tabulação dos dados, e confirmaram as medidas das úlceras nos prontuários e no *software Image J*. Devido a especificidade e característica do odor do gás ozônio (cheiro muito forte e característico), não foi possível realizar o cegamento da equipe técnica, e do mesmo modo, dos pacientes desta pesquisa.

Figura 12: Equipamentos utilizados para Intervenção com Ozonioterapia. 1. Gerador de Ozônio *Medplus V Philozon*; 2. Coluna de vidro para produzir água ozonizada. Fonte: <https://loja.philozon.com.br/>. Acesso em 10/06/2023.



2.3 O gerador de Ozônio

Uma descrição completa do dispositivo é relatada no site (<https://loja.philozon.com.br/equipamentos-philozon>). O *Medplus V Philozon* é um sistema não invasivo, desenvolvido para tratar várias doenças, dentre elas as feridas, pelo uso de uma mistura de gases ozônio-oxigênio. Para gerar o gás ozônio, faz-se necessário que um cilindro de oxigênio medicinal esteja conectado ao equipamento. Por meio de reação elétrica na sua parte interna, o gerador transforma Oxigênio (O_2) em Ozônio (O_3).

Ao longo da sessão, o ozônio é devolvido através da tubulação para um dispositivo de destruição de ozônio (na parte interna do equipamento). Os gases são transmitidos do gerador de ozônio para a câmara e depois para o destruidor de ozônio que converte o ozônio em oxigênio.

2.4 Protocolo do Estudo

Os cuidados de enfermagem foram realizados em todos os pacientes com UV dos dois grupos na frequência de 1x/semana e incluíram limpeza do membro com água corrente e clorexidina degermante, avaliação clínica (sinais vitais e medidas antropométricas), curativos apropriados, de acordo com o tecido presente no leito, grau de exsudação, umidade e manutenção da ferida, desbridamento, cuidados com a pele perilesional, fotografias, mensuração e terapia compressiva (meia ou bota de unna).

A avaliação da ferida incluiu medições do tamanho lesão e avaliação quanto a presença de infecção. A superfície da ferida foi medida pela aplicação de uma régua descartável. O avaliador mensurava a maior altura x maior largura que resultava na área em cm². As infecções das úlceras foram avaliadas clinicamente e os sintomas e os sinais foram registrados no prontuário. Os dados registrados incluíram a presença de drenagem purulenta, eritema, coloração, exsudação (quantidade e coloração), odor e/ou dor.

Em relação a avaliação diagnóstica, todos os pacientes realizaram scan duplex venoso de membros inferiores no setor de imagens do HU-UFS. À medida em que os pacientes eram incluídos no estudo, tinham seus exames agendados pela equipe técnica da pesquisa.

Também foram realizados exames laboratoriais (25 hidroxivitamina D, vitamina B12, ácido úrico, alanina aminotransferase (TGP), aspartato aminotransferase (TGO), bilirrubina total e frações, cálcio sérico, colesterol HDL e LDL, colesterol total, triglicerídeos, creatinina sérica, uréia, dosagem de fibrinogênio, ferritina, ferro sérico, fosfatase alcalina, fósforo, gama glutamiltransferase (GAMA GT), glicemia de jejum, hemoglobina glicada, hemograma, coagulograma e sumário de urina, a fim de avaliar o estado geral dos pacientes.

Tratamentos médicos e cirúrgicos (administração de antibióticos e/ou escleroterapia) foram realizados em alguns participantes de ambos os grupos, quando necessário, e de acordo com avaliação do cirurgião vascular do serviço. Resultados dos exames, assim como avaliações médicas foram observadas nos prontuários dos pacientes.

Os pacientes do grupo 2 receberam além dos cuidados de rotina, tratamento com ozonioterapia. O tratamento com ozônio foi administrado no grupo da intervenção

através de duas vias (tópica e sistêmica) e quatro técnicas (água, gás, óleo e sangue). Na via tópica, os pacientes receberam o tratamento na frequência de 1x/semana durante o período máximo de 24 semanas, ou até a cicatrização completa da úlcera.

O tratamento tópico incluiu as técnicas com água ozonizada, óleo ozonizado e aplicação do gás diretamente na úlcera (*bag*). A água ozonizada era preparada durante o atendimento da seguinte forma: a coluna de vidro do equipamento era preenchida com água bidestilada até o volume desejado (250 ml), e em seguida, um tubo de conexão era colocado no equipamento gerador de ozônio *Medplus V Philozon* (Figura 13).

O equipamento era ligado, o técnico selecionava a concentração do gás ozônio na concentração (40 mcg/ml) e iniciava o preparo. A água era então borbulhada por 5 minutos e já estava pronta para uso imediato. A solução era utilizada para limpeza da ferida de forma abundante. Movimentos circulares suaves com chumaço de gazes simples eram realizados, enquanto a úlcera era lavada com a água ozonizada. Em seguida, era mantida uma gaze simples embebida na solução de água ozonizada no leito da lesão, por um período de 10 minutos.

Figura 13: Ozonização de água: Após destampar o orifício superior da coluna de vidro, insere-se a água bidestilada. Em seguida, a coluna deve ser fechada e conectada ao gerador de ozônio. O profissional deve selecionar a dose desejada no gerador (Nesse estudo, utilizou-se a dose de 40 mcg/ml) e inicia-se o processo de ozonização. Fonte://.loja.philozon.com.br. Acesso 28/01/2023.



Depois da limpeza da úlcera com a solução de água ozonizada, era realizada ozonioterapia por meio do ensacamento (*bag*). Nessa técnica, o membro afetado era colocado em um saco, que era então conectado ao gerador de ozônio. Antes de insuflar a *bag*, era aplicada uma tira de esparadrapo ou plástico filme na extremidade superior da bolsa, a fim de manter boa vedação e evitar extravasamento do gás.

Em seguida, a função “vácuo” era acionada pelo técnico, a fim de aspirar todo o conteúdo da *bag* até que toda bolsa fosse completamente esvaziada. A partir daí, o vácuo era desligado e era iniciada a insuflação da bolsa com a infusão do gás, de acordo com a concentração recomendada e/ou protocolo do serviço. Neste estudo foi utilizada a concentração de 40 mcg/ml da mistura de gases O₂-O₃.

Dessa forma, o gás era aplicado diretamente na ferida, que permanecia nesse saco preenchido com ozônio durante 30 minutos. Passado esse intervalo de tempo, a *bag* era conectada novamente ao vácuo do *Medplus V Philozon*, a fim de aspirar o gás para dentro do equipamento. Após esvaziamento completo, a bolsa era retirada e descartada.

Após a técnica de *bag*, era realizado o desbridamento do leito e bordas de tecidos desvitalizados e da área perilesional. Quando necessário, também era realizado o desbastamento de hiperqueratose e agudização das bordas. Após limpeza e desbridamento, a lesão era fotografada. Aplicava-se creme barreira na pele perilesional e óleo ozonizado no leito da lesão. Em seguida, o curativo era finalizado com bota de unna, e depois ocluído com gazes estéreis e atadura crepe para proteção. Os protocolos de atendimento nos dois grupos estão resumidos na figura 14.

Em relação ao óleo ozonizado, foi utilizado um óleo de girassol com índice de peróxido em torno de 695,88 meq/1000g, de aspecto líquido transparente, coloração amarelo palha, odor característico, densidade igual a 0,974 g/cm³ e viscosidade 885 mPa.s. O produto era armazenado sob refrigeração em garrafa branca opaca de Polietileno Tereftalato (PET). O óleo de girassol ozonizado auxilia no processo de reparação e cicatrização tecidual e possui intensa atividade antimicrobiana.

Figura 14: Protocolo de atendimento no Grupo 1 (Controle): 1. Lavar membro com água corrente e clorexidina degermante; 2. Secar membro; 3. Realizar antisepsia do leito da lesão com PHMB (Manter gaze umedecida por 10 minutos); 4. Desbridar tecidos desvitalizados e bordas; 5. Mensurar lesão; 6. Aplicar creme barreira em pele perilesional; 7. Administrar cobertura primária e Terapia Compressiva (Bota de Unna ou meias elásticas); 8. Administrar cobertura secundária. Protocolo de atendimento no Grupo 2 (Ozônio): 1. Lavar membro com água corrente e clorexidina degermante; 2. Secar o membro; 3. Realizar antisepsia do leito da ferida com água ozonizada (Manter gaze umedecida por 10 minutos); 4. Ensacamento com O_2-O_3 por 30 minutos; 5. Aspirar o O_2-O_3 (vácuo); 6. Desbridar tecidos desvitalizados e bordas; 7. Mensurar a lesão; 8. Aplicar creme barreira em pele perilesional; 9. Administrar cobertura 1ª (óleo ozonizado); 10. Administrar cobertura 2ª com bota de unna e atadura crepe.



Além da água ozonizada, óleo ozonizado e *bag*, também foi realizada a técnica de auto-hemoterapia menor, no entanto, essa modalidade só era iniciada após o resultado da G6PD dentro da normalidade, devido a contraindicação absoluta da ozonioterapia sistêmica em pacientes com alteração dessa enzima. Nesse método, os pacientes receberam uma mistura de ozônio e oxigênio na frequência de 1x/semana por via intramuscular por até 10 sessões.

A técnica foi realizada através da coleta de 5 ml de sangue do paciente, por meio da punção de uma veia periférica. Em outra seringa, era aspirada a mesma quantidade de gás na concentração de 30 mcg/ml (5 ml) do gerador de ozônio. O sangue era misturado ao gás (durante 30 segundos) e depois administrado por via intramuscular profunda (Figura 15). Ressalta-se que essa técnica ocorreu concomitantemente aos outros tratamentos já descritos no grupo intervenção.

Depois de realizadas todas as intervenções no paciente durante a consulta, em ambos os grupos, antes de realizar os curativos oclusivos, era realizado o registro fotográfico, 1x/semana do 1º ao 6º mês de tratamento (24 semanas), para avaliação macroscópica das lesões. Todas as fotos foram registradas com câmera digital (Iphone modelo 7 plus), posicionada a aproximadamente 20 - 30 cm das lesões, perpendicularmente à sua superfície e sob a mesma luz.

No momento da fotografia, para fins de padronização, todas as feridas tinham uma régua ao lado, a fim de que fosse identificado o tamanho aproximado da mesma, e antes da captação, era utilizado um campo estéril de cor verde abaixo do membro a ser fotografado para delimitar a lesão, de modo a manter o membro sempre na mesma posição, ajudando a monitorar a progressão clínica. As áreas das úlceras foram calculadas manualmente com régua descartável e depois confirmadas por meio do *software Image J*.

Figura 15: Técnica de auto-hemoterapia menor: Remove-se 5 ml de sangue do paciente. Em outra seringa é aspirada a mesma quantidade (5 ml) da mistura ozônio-oxigênio na concentração de 30 mcg/ml do gerador de ozônio. A mistura de sangue e do gás ozônio é então agitada intensamente por 30 segundos e depois administrada no paciente por via Intramuscular profunda. Fonte: Adaptado de <https://www.semprefamilia.com.br/> e <https://loja.philozon.com.br/>. Acesso em 15 de abril 2023.



2.5 Variáveis do Estudo

Foram definidos dois grupos de variáveis a serem analisadas: clínicas (da lesão e do paciente) e sociodemográficas. As variáveis da lesão foram: Tempo; Tamanho (Área cm²); Localização; Tecido presente no leito (Epitelização, Granulação, Esfacelo/Desvitalizado, Necrose e/ou sugestivo de Biofilme); Tipo de Exsudato (seroso, serossanguinolento, sanguinolento, purulento, piossanguinolento) e Quantidade de Exsudato (ausente, pequena, média e grande). Foi definida pequena quantidade de exsudato para feridas < 5 gazes sujas; média: 5-10 gazes; grande: > 10 gazes.

Em relação à quantidade de tecido de granulação, foi avaliada em: ausente, ou presente em 1 a 25%, de 26 a 50%, de 51 a 75% e de 76 a 100% da área total da lesão. A profundidade da lesão foi avaliada como superficial, espessura parcial ou espessura total. A pele perilesional (Descrição das características da pele adjacente à área da lesão) foi avaliada como: saudável, ressecada, descamativa, macerada, eritematosa, fibrótica, hipo/hiperpigmentada e lipodermatoesclerose.

Ainda foram analisadas as seguintes variáveis da lesão: Odor (Presença ou Ausência); Prurido (Presença, intensidade e localização do prurido) na ferida ou pele adjacente e dor. A sensação dolorosa foi avaliada por meio da Escala Visual Analógica, que utiliza os descritores: Sem dor; dor leve, moderada, forte, severa e pior dor.

Em relação as variáveis relacionadas ao estado clínico do paciente foram: medicações em uso, peso e altura (IMC), pressão arterial, pulso, edema de membros inferiores, doenças de base, antecedentes patológicos, alergias, etilismo, tabagismo, elevação de membros inferiores, repouso e exercício físico e exames laboratoriais.

A diminuição do edema foi avaliada pela redução da circunferência da panturrilha. As bordas e área perilesional foram avaliadas pela redução da tonalidade da hiperpigmentação, presença ou ausência de maceração das bordas e pele perilesional, e presença ou ausência de hiperqueratose. Foram consideradas as queixas/relatos dos pacientes em relação a odor, hidratação da pele, resíduo da bota de unha e conforto.

No tocante as variáveis sociodemográficas foram elencadas: idade, sexo, procedência, comorbidades, escolaridade, renda familiar, ocupação, cidade de residência, estado civil, com quem o paciente reside, condições de moradia - saneamento básico, água encanada, luz elétrica e coleta de lixo pela prefeitura. O fator social foi avaliado por meio de anamnese, verificando se o paciente conseguiu cumprir todas as orientações e plano de autocuidado: foi checado se o paciente consegue compreender a doença, e orientações sobre o plano de cuidados (troca de cobertura secundária, uso de medicações, importância da alimentação e condições de higiene).

Após quatro consultas (1 mês) na frequência de 1x/semana foi avaliada a redução da área em centímetros quadrados das úlceras venosas ao longo de 24 semanas (6 meses) de tratamento nos grupos 1 e 2. Para fins didáticos as feridas foram classificadas quanto ao tamanho conforme descrição abaixo (CAMPOS, et. al., 2016):

- **Pequenas:** área $\leq 50 \text{ cm}^2$;
- **Médias:** $50 \text{ cm}^2 < \text{área} < 150 \text{ cm}^2$;
- **Grandes:** $150 \text{ cm}^2 \leq \text{área} < 250 \text{ cm}^2$;
- **Extensas:** área $\geq 250 \text{ cm}^2$

2.6 Aspectos Éticos

Este estudo respeitou os princípios éticos previstos nos termos da Resolução 466/12, versão 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde sobre pesquisas envolvendo seres humanos. Também foram consideradas as boas práticas

de pesquisa, assim como a regulamentação para a realização de pesquisa clínica, legislada pela ANVISA, em 20 de fevereiro de 2015.

Destaca-se ainda que, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) (CAAE: 47882721.6.0000.5546) (Apêndice E) e inscrito e autorizado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), sob número RBR-9586tdy (Apêndice F). Todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o TCLE (Apêndice G) em duas vias.

3 RESULTADOS

Trinta pacientes com UV divididos em dois grupos foram estudados, destes, vinte e dois completaram o estudo. A Tabela 3 a seguir, ilustra que as características demográficas e clínicas foram semelhantes na randomização ($p > 0,05$). A maior parte da amostra total dos pacientes foi composta por mulheres (54,5%), aposentadas (75%), com baixo nível de escolaridade e renda familiar de 1 até 2 salários-mínimos (53,8% e 44,4% em GC e GO). A idade média dos pacientes foi de $63,3 \pm 16,2$ anos para o grupo controle (GC) e $56,08 \pm 18,04$ anos para o grupo ozônio (GO).

A maioria dos pacientes era solteiro (38,5%) e moravam com os filhos (46,2%) no GC, e casados e moravam com o cônjuge (44,4%) no GO. Em relação às condições de moradia, prevaleceram pacientes que residem em casa própria, com saneamento básico, coleta de lixo realizada pela prefeitura, água encanada e luz elétrica nos dois grupos. A maioria dos pacientes era natural de Aracaju ou do interior do Estado de Sergipe, sendo que 50% dos pacientes residiam na capital e 50% no interior (Tabela 3).

Tabela 3. Características sociodemográficas de pacientes com Úlcera Venosa acompanhados ambulatoriamente, Hospital Universitário de Sergipe, 2022.

	Ozônio (n=9)	Controle (n=13)	valor-p
Idade, Média (DP)	56,8 (18,4)	63,3 (16,2)	0,431 ^M
Mediana [IIQ]	56 [50-70]	59 [55-79]	
Sexo, n (%)			
Feminino	4 (44,4)	8 (61,5)	0,666 ^F
Masculino	5 (55,6)	5 (38,5)	
Estado Civil, n (%)			
Solteiro	2 (22,2)	5 (38,5)	0,711 ^Q
Casado	4 (44,4)	4 (30,8)	
Divorciado	1 (11,1)	1 (7,7)	
Viúvo	1 (11,1)	3 (23,1)	
União Estável	1 (11,1)	0 (0)	
Com quem reside, n (%)			
Sozinho	2 (22,2)	3 (23,1)	1,000 ^F
Pais	2 (22,2)	1 (7,7)	0,544 ^F
Filhos	2 (22,2)	6 (46,2)	0,380 ^F
Cônjuge	4 (44,4)	4 (30,8)	0,662 ^F
Outros	1 (11,1)	2 (15,4)	1,000 ^F
Ocupação, n (%)			
Aposentado/Pensionista	7 (77,8)	10 (76,9)	0,416 ^Q
Setor terciário	1 (11,1)	3 (23,1)	
Estudante	1 (11,1)	0 (0)	
Condições de moradia, n (%)			
Casa Própria	8 (88,9)	9 (69,2)	0,360 ^F
Casa Alugada	1 (11,1)	4 (30,8)	
Saneamento Básico, n (%)	8 (88,9)	12 (92,3)	1,000 ^F
Água Encanada, n (%)	9 (100)	13 (100)	*
Coleta de lixo pela prefeitura, n (%)	8 (88,9)	13 (100)	0,409 ^F
Luz Elétrica, n (%)	9 (100)	13 (100)	*
Renda Familiar, n (%)			
Até 1 salário-mínimo	3 (33,3)	4 (30,8)	0,905 ^Q
1 - 2 salários-mínimos	4 (44,4)	7 (53,8)	
2 - 3 salários-mínimos	2 (22,2)	1 (7,7)	
A partir de 3 salários-mínimos	0 (0)	1 (7,7)	
Escolaridade, n (%)			
Analfabeto	0 (0)	3 (23,1)	0,317 ^Q
Ensino fundamental incompleto	3 (33,3)	6 (46,2)	
Ensino fundamental completo	2 (22,2)	2 (15,4)	
Ensino médio incompleto	1 (11,1)	0 (0)	
Ensino médio completo	3 (33,3)	1 (7,7)	
Ensino superior completo	0 (0)	1 (7,7)	
Naturalidade, n (%)			
Grande Aracaju	4 (44,4)	5 (38,5)	1,000 ^Q
Demais Cidades	3 (33,3)	5 (38,5)	
Demais Estados	2 (22,2)	3 (23,1)	
Procedência, n (%)			
Capital	4 (44,4)	7 (53,8)	1,000 ^F
Interior	5 (55,6)	6 (46,2)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. DP – Desvio Padrão. IIQ – Intervalo Interquartil. F – Teste Exato de Fisher. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. M – Teste de Mann-Whitney. * Testes não puderam ser calculados.

A tabela 4 abaixo evidencia os dados clínicos analisados. A quase totalidade dos pacientes possuíam comorbidades associadas, com destaque para hipertensão arterial (63,6% e 100% e em GC e GO), no entanto a classe de medicações mais utilizada foram os flavonoides (27,3%). Chama-se atenção para a quantidade de pacientes sedentários (88,9% e 63,6% em GO e GC) e com obesidade grau 2 ou sobrepeso - 40,9% e 31,8% respectivamente, da quantidade total de pacientes estudados. Deve ser destacado ainda, a presença de dor leve a moderada (72,7%) e edema (63,6%) na maioria dos pacientes.

Tabela 4. Características Clínicas de pacientes com Úlcera Venosa acompanhados ambulatoriamente, Hospital Universitário de Sergipe, 2022.

	Ozônio (n=9)	Controle (n=13)	valor-p
Comorbidades, n (%)	9 (100)	11 (84,6)	0,494 ^F
HAS	9 (100)	7 (63,6)	0,094 ^F
TVP	1 (11,1)	1 (9,1)	1,000 ^F
Linfedema	2 (22,2)	0 (0)	0,189 ^F
DM	2 (22,2)	1 (9,1)	0,566 ^F
Dislipidemia	1 (11,1)	2 (18,2)	1,000 ^F
Obesidade	3 (33,3)	0 (0)	0,074 ^F
Etilismo	2 (22,2)	1 (9,1)	0,566 ^F
Tabagismo	2 (22,2)	0 (0)	0,189 ^F
Sedentarismo	8 (88,9)	7 (63,6)	0,319 ^F
Alergias	1 (11,1)	0 (0)	0,450 ^F
Medicações em uso, n (%)			
Beta-bloqueador	1 (11,1)	3 (23,1)	0,616 ^F
Inibidores da ECA	1 (11,1)	1 (7,7)	1,000 ^F
Flavonoides	3 (33,3)	3 (23,1)	0,655 ^F
Benzetacil	1 (11,1)	1 (7,7)	1,000 ^F
Analgésico SOS)	3 (33,3)	0 (0)	0,055 ^F
Diurético	2 (22,2)	2 (15,4)	1,000 ^F
Vitaminas	1 (11,1)	3 (23,1)	0,616 ^F
Antidislipidêmico	1 (11,1)	1 (7,7)	1,000 ^F
Analgésico de horário	1 (11,1)	1 (7,7)	1,000 ^F
Hipoglicemiantes Orai	2 (22,2)	1 (7,7)	0,544 ^F
Anticoagulantes	0 (0)	1 (7,7)	1,000 ^F
Outros	3 (33,3)	6 (46,2)	0,674 ^F
Classificação de IMC, n (%)			
Normal	2 (22,2)	4 (30,8)	0,098 ^Q
Sobrepeso	1 (11,1)	6 (46,2)	
Obesidade grau II	6 (66,7)	3 (23,1)	
Pressão Arterial, n (%)			
Normal	1 (11,1)	5 (38,5)	0,333 ^F
Alterada	8 (88,9)	8 (61,5)	
Pulso, n (%)			
Normal	9 (100)	13 (100)	*
Edema, n (%)			
Presente	5 (55,6)	9 (69,2)	0,662 ^F
Ausente	4 (44,4)	4 (30,8)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. F – Teste Exato de Fisher. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. * Testes não puderam ser calculados.

Deve ser enfatizado ainda, que apesar da influência do diabetes em alterações circulatórias, neurológicas e infecciosas, apenas 3 (13,6%) dos pacientes estudados eram diabéticos. Destes, 2 (dois) pertenciam ao grupo ozônio e 1 era do grupo controle. Apesar disso, observa-se uma maior redução das áreas das feridas do grupo ozônio.

No quadro 8 a seguir, é evidenciado que existe uma clara tendência de diminuição da área lesada nos pacientes tratados com ozonioterapia. Ao analisarmos o quantitativo de úlceras avaliadas nos 22 pacientes estudados, obtivemos um total de 36 lesões, sendo 22 no grupo controle e 14 no grupo da intervenção. No grupo controle, 8 úlceras (36,3%) apresentaram aumento da área, 12 (54,5%) reduziram e apenas 2 (9,2%) obtiveram epitalização completa. No grupo ozônio, do total de 14 lesões, apenas 2 (14,2%) apresentaram aumento da área, 4 (28,57%) tiveram redução e 8 apresentaram epitalização completa (57,14%).

Quadro 8: Proporção de Redução da Área por Lesão. Grupos Controle (GC) e Ozônio (GO).

	GC (n=13)	GO (n=9)	Total de lesões
Nº de lesões	22	14	36
Aumento da área	8 (36,3%)	2 (14,2%)	10 (27,7%)
Redução da área	12 (54,5%)	4 (28,57%)	16 (44,4%)
Epitelização total	2 (9,2%)	8 (57,14%)	10 (27,7%)

Destaca-se ainda, uma correlação positiva entre o tratamento com ozônio e a ausência de infecção durante o acompanhamento. Notou-se que as feridas apresentaram tecido de granulação vermelho vivo, viável e com boa evolução. As Figuras 16 e 17 mostram a evolução de pacientes do GO. Em relação as complicações da ozonioterapia, dois pacientes reportaram dor severa durante o tratamento tópico com ozônio, sendo dessa forma, migrados para o segundo grupo.

Figura 16: Redução do tamanho da ferida em paciente do grupo intervenção, antes (A) e após o tratamento (B). Paciente com duas UV em região do maléolo (A1) e região tibial (A2). Presença de tecido de granulação, bordas irregulares; nota-se também hiperpigmentação da área perilesional, ressecamento e edema; B: Paciente apresentou redução significativa da área na região do maléolo. A lesão na região tibial cicatrizou.



FONTE: BOMFIM, T.L. (2022)

Figura 17: Redução do tamanho da ferida em pacientes do grupo intervenção, antes (A) e após o tratamento (B). Úlcera grande, com comprometimento em região do maléolo, calcâneo e tibial. Presença de tecido de hipergranulação (A). Redução significativa da área e tecido de granulação (B). Em (C) e (D) observamos piora de UV em paciente do grupo ozônio antes (C) e após o tratamento (D). Na imagem (B) nota-se a presença de lipodermatoesclerose e hiperpigmentação em todas elas.



FONTE: BOMFIM, T.L. (2022)

Nenhum dos pacientes teve alta no grupo controle. Sete pacientes (54%) apresentaram alguma infecção sugestiva de biofilme no leito da ferida em alguma etapa do acompanhamento (Figuras 18 e 19). Quatro pacientes (30,8%) apresentaram piora da lesão e nove (69,2%) obtiveram alguma melhora, no entanto apenas sete (53,84%) tiveram redução da área (Figuras 20, 21 e 22).

Os pacientes tinham tempo médio de UV de 9,3 anos. Alguns não sabiam informar o tempo certo da lesão atual. Dessa forma, a variável tempo de lesão foi considerada a partir do advento da primeira úlcera. A maioria deles já tinham tido várias recidivas. A Tabela 5 a seguir ilustra as principais características das UV analisadas.

A partir da análise dessa tabela, destaca-se a presença de tecido de granulação no leito da úlcera no grupo do ozônio (88,9%), e de tecido de granulação (100%) e esfacelo (46,2%) no grupo controle. As bordas das lesões nos 2 grupos prevaleceram do tipo irregular. A quantidade de exsudato foi considerada grande (40,9%), do tipo seroso (86,3%), e a profundidade superficial (90,9%), nos dois grupos (Tabela 5).

A localização das úlceras em 91% dos pacientes estudados foi na região do maléolo. Devido ao tamanho da lesão, algumas acometiam também outras regiões (tibial, fibular), chegando a comprometer toda a circunferência do membro afetado. Dois pacientes (9%) apresentaram lesão exclusivamente na região dorsal do pé (Tabela 5).

Foi evidenciado na área perilesional a presença de hiperpigmentação (100% no GO e 92,3% no GC), lipodermatoesclerose (54,5%), ressecamento (50%) e edema (72,7%) nos 2 grupos. O prurido também foi relatado, principalmente no grupo controle. Na avaliação dos fatores sociais, destaca-se que a maioria dos pacientes conseguiu compreender a doença, a troca de cobertura secundária, o uso de medicações, a importância da alimentação e condições de higiene, com taxas de 88,9% no grupo da intervenção e 76,9% no grupo controle (Tabela 5).

Figura 18: Úlceras infectadas com aspecto de presença de biofilme em dois pacientes do grupo controle (1 e 2). Observa-se tecido de granulação recoberto por tecido desvitalizado (esfacelo) em mais de 50% da área nas 4 lesões apresentadas. As fotos da esquerda representam o tempo zero (T0) da fase de coleta de dados. As imagens da direita representam o tempo final, após seis meses de acompanhamento (T6). Nota-se que no paciente 1, apesar de melhora da lesão, presença de tecido de hipergranulação no T6 e ainda tecido desvitalizado bastante aderido ao leito da lesão, mesmo após 24 semanas de tratamento. No paciente 2 é evidenciada a piora do quadro com aumento de tecido desvitalizado e também da área da lesão. Nos dois casos verifica-se a hiperpigmentação em todas as imagens.



FONTE: BOMFIM, T.L. (2022)

Figura 19: Úlcera infectada com aspecto de presença de biofilme em paciente do grupo controle. Observa-se tecido de granulação recoberto por tecido desvitalizado (esfacelo) em mais de 100% da área nas imagens apresentadas. As imagens foram capturadas em dois ângulos devido ao comprometimento medial, posterior e lateral. As imagens da esquerda representam a face medial. As da esquerda a face lateral. As fotos superiores representam o tempo zero (T0) da fase de coleta de dados. As imagens inferiores representam o tempo final, após seis meses de acompanhamento (T6). Nota-se piora do processo infeccioso, presença de tecido de hipergranulação e esfacelo em T6. O tecido desvitalizado encontra-se bastante aderido ao leito da lesão, mesmo após 24 semanas de tratamento, não houve sucesso no tratamento do processo infeccioso. Verifica-se a hiperpigmentação e edema do membro.

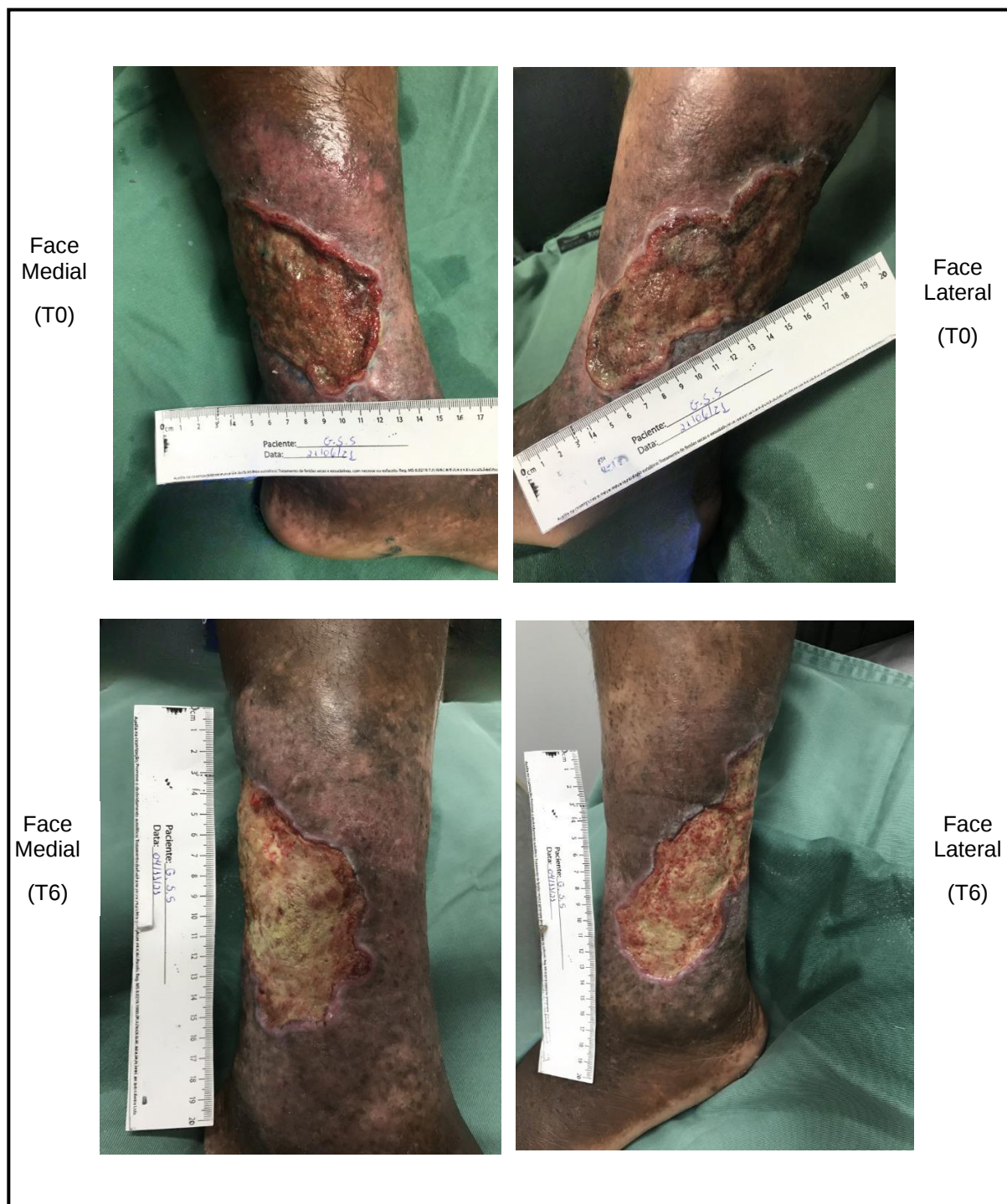


Figura 20: Redução do tamanho da ferida em paciente do grupo controle, antes e após o tratamento. Paciente com duas UV. Uma na região lateral (A) e outra na região medial (B). As fotos da esquerda representam o tempo zero (T0) da fase de coleta de dados. As imagens da direita representam o tempo final, após seis meses de acompanhamento (T6). Nota-se a hiperpigmentação na área perilesional do membro.

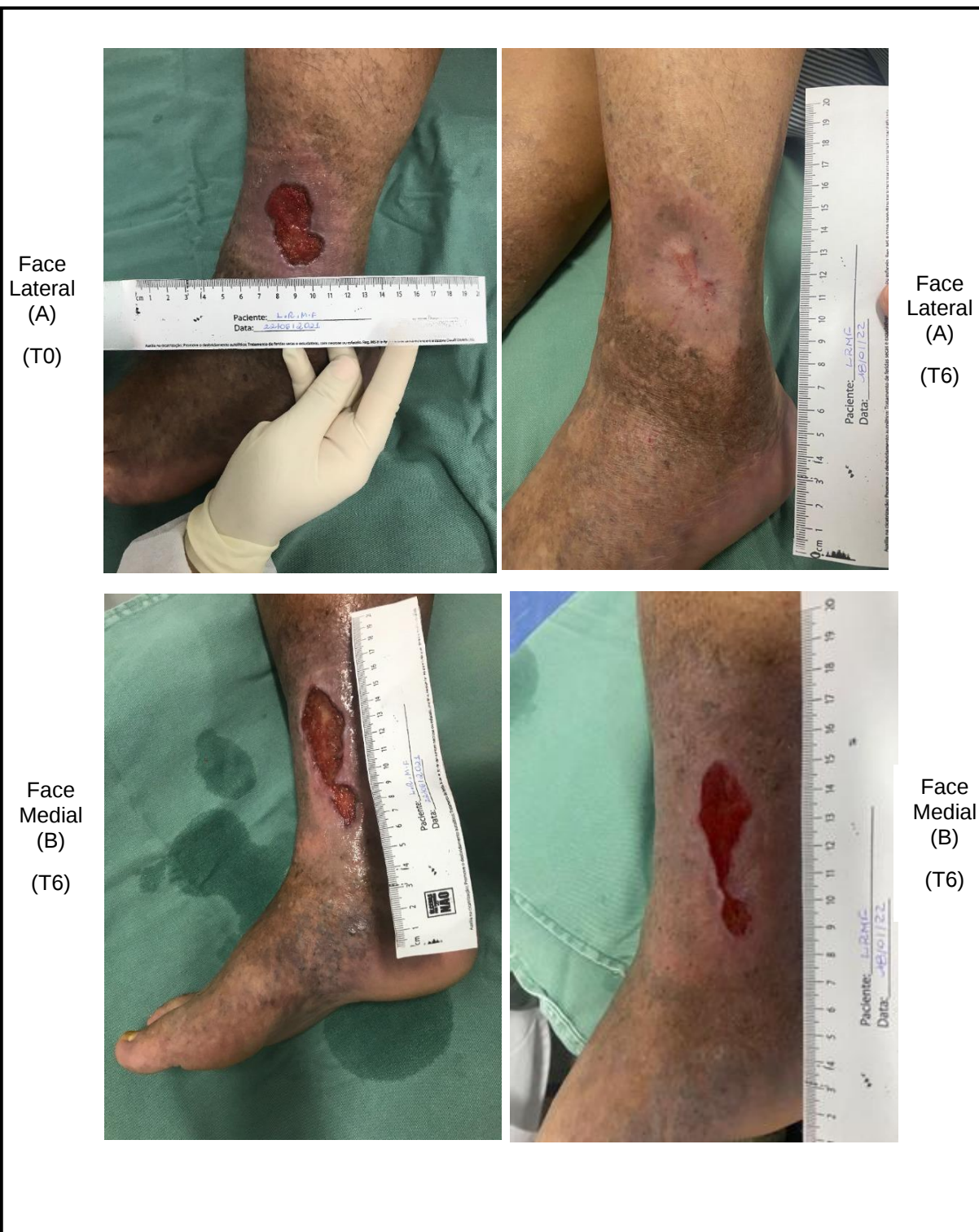


Figura 21: Redução do tamanho da ferida em paciente do grupo controle, antes e após o tratamento. Paciente com extensa úlcera venosa com comprometimento da região lateral (A) até a medial (B) do membro. As imagens superiores representam o tempo inicial (T0) e as inferiores representam o tempo final, após seis meses de acompanhamento (T6). Nota-se a presença de lipodermatoesclerose nas imagens.



FONTE: BOMFIM, T.L. (2022)

Figura 22: Redução do tamanho da ferida em paciente do grupo controle, antes e após o tratamento. Paciente com duas UV. Uma na região do maléolo lateral (A) e outra na região de calcâneo (B) no tempo inicial (T0). A imagem em (C) representa as lesões após seis meses de acompanhamento. Nota-se a presença de hiperpigmentação, edema e sinais de infecção/inflamação. Apesar da redução da área da úlcera em (C), observa-se que o tecido presente no leito da ferida não é vermelho brilhante e apresenta aparência opaca.



FONTE: BOMFIM, T.L. (2022)

Tabela 5. Características das Úlceras Venosas de pacientes acompanhados ambulatoriamente, Hospital Universitário de Sergipe, 2022.

	Ozônio (n=9)	Controle (n=13)	valor-p
Tempo, Média (DP)	6,4 (3,7)	11,4 (8)	0,082 ^M
<i>Mediana [IIQ]</i>	5 [5-6]	11 [6-16]	
Tecido Prevalente no Leito, n (%)			
Epitelização	1 (11,1)	0 (0)	0,409 ^F
Granulação	8 (88,9)	13 (100)	0,409 ^F
Esfacelo	0 (0)	6 (46,2)	0,046 ^F
Borda D1, n (%)			
Regular	5 (55,6)	2 (15,4)	0,074 ^F
Irregular	4 (44,4)	11 (84,6)	
Borda D6, n (%)			
Regular	5 (55,6)	3 (23,1)	0,110 ^Q
Irregular	3 (33,3)	10 (76,9)	
Alta	1 (11,1)	0 (0)	
Quantidade de Exsudato, n (%)			
Pequena	2 (22,2)	1 (7,7)	0,605 ^Q
Média	3 (33,3)	7 (53,8)	
Grande	4 (44,4)	5 (38,5)	
Tipo de Exsudato, n (%)			
Seroso	9 (100)	10 (76,9)	0,240 ^F
Purulenta	0 (0)	3 (23,1)	
Profundidade, n (%)			
Superficial	9 (100)	11 (84,6)	0,494 ^F
Parcial	0 (0)	2 (15,4)	
Região e Pele Perilesional, n (%)			
Edema	6 (66,7)	10 (76,9)	0,655 ^F
Hiperpigmentação	9 (100)	12 (92,3)	1,000 ^F
Hipopigmentação	0 (0)	1 (7,7)	1,000 ^F
Lipodermatoesclerose	5 (55,6)	7 (53,8)	1,000 ^F
Maceração	1 (11,1)	0 (0)	0,409 ^F
Ressecada	3 (33,3)	8 (61,5)	0,387 ^F
Prurido	1 (11,1)	5 (38,5)	0,333 ^F
Localização, n (%)			
Maléolo	7 (77,8)	13 (100)	0,156
Dorsal do Pé	2 (22,2)	2 (15,4)	1,000
Medial	5 (71,4)	11 (84,6)	0,587
Tibial	2 (28,6)	4 (30,8)	1,000
Lateral	5 (71,4)	9 (69,2)	1,000
Calcâneo	1 (14,3)	4 (30,8)	0,613
Dor (EDV), n (%)			
Sem dor	1 (11,1)	1 (7,7)	0,891 ^Q
Leve	2 (22,2)	5 (38,5)	
Moderada	4 (44,4)	5 (38,5)	
Forte	1 (11,1)	1 (7,7)	
Severa	0 (0)	1 (7,7)	
Alta	1 (11,1)	0 (0)	
Odor, n (%)			
Sim	0 (0)	2 (15,4)	0,494 ^F
Não	9 (100)	11 (84,6)	0,494 ^F
Impacto social - Compreende plano de cuidados, n (%)			
Sim	8 (88,9)	10 (76,9)	0,616 ^F
Não	1 (11,1)	3 (23,1)	

Legenda: n – frequência absoluta. % – frequência relativa percentual. DP – Desvio Padrão. IIQ – Intervalo Interquartil. F – Teste Exato de Fisher. Q – Teste Qui-Quadrado de Pearson. M – Teste de Mann-Whitney. * Testes não puderam ser calculados. EDV: Escala de Descritores Verbais.

Os dados da Tabela 6 abaixo mostram que existe uma clara tendência de redução na área de superfície média basal de úlceras no grupo de intervenção em comparação ao grupo controle, com diferença significativa entre eles ($p < 0,01$). Destaca-se que como alguns pacientes tinha mais de uma úlcera, foi realizada a soma de todas as áreas nesses casos, a fim de obtermos um único valor de área por paciente. Em ambas as situações (por ferida ou por paciente), nota-se que o GO teve redução da área lesada superior ao GC durante os seis meses de acompanhamento.

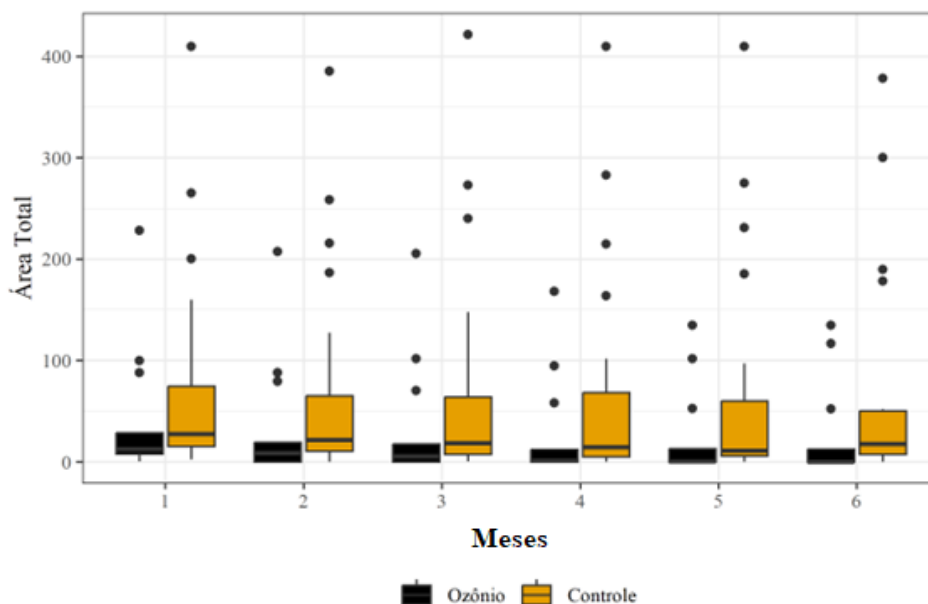
A figura 23 a seguir, evidencia que ao longo dos 6 meses de acompanhamento, houve maior redução na área do GO, com uma diferença de 13 cm² quando comparado ao GC, analisando-se cada úlcera isoladamente (valor de B). Ao analisarmos a área lesada por paciente, essa redução é ainda maior ($B = -34,4$ cm²).

Tabela 6. Área das Úlceras Venosas de pacientes acompanhados ambulatoriamente, Hospital Universitário de Sergipe, 2022.

	Ozônio (n=9)	Controle (n=13)	valor-p	B (SE)
Área da Ferida, Média (DP)	29,9 (52,9)	67,5 (104,2)	<0,001 ^M	
<i>Mediana [IIQ]</i>	6,1 [0-21]	19,5 [7,5-64,8]		
<i>Média (EP)</i>	22,5 (12)	49,2 (18,3)	0,220 ^L	-13,3 (7,8)
Área Lesada Total por paciente, Média (DP)	47,5 (62,9)	114,3 (133,2)	<0,001 ^M	
<i>Mediana [IIQ]</i>	11,5 [0,9-91,2]	50,8 [16,2-183,5]		
<i>Média (EP)</i>	45,4 (37,2)	114,3 (30,9)	0,169 ^L	-34,4 (24,1)

Legenda: L – Modelo Linear Misto. EP – Erro Padrão. DP – Desvio Padrão. M – Teste de Mann-Whitney.

Figura 23: Redução do tamanho da ferida (cm²) nos grupos controle (GC) e ozônio (GO). Após o tratamento, a área da úlcera em ambos os grupos foi significativamente menor do que antes. A redução da área da ferida (área Δ) foi significativamente maior no grupo do ozônio do que no grupo controle ($B = -13,3$). Ao somarmos a área lesada por paciente a redução da área da ferida (área Δ) também foi significativamente maior no grupo do ozônio do que no grupo controle ($B = -34,4$).



3.1 Análise Estatística

As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequência absoluta e relativa percentual. As variáveis contínuas foram descritas por meio de média, desvio padrão, erro padrão, mediana e intervalo interquartil. Os testes Qui-Quadrado de Pearson e Exato de Fisher foram utilizados para avaliar a hipótese de independência entre variáveis categóricas. O teste de Shapiro-Wilks foi utilizado para avaliar a hipótese de aderência das variáveis contínuas a distribuição normal.

Nos casos em que esta não foi rejeitada, foi utilizado o Teste de t para amostras independentes para avaliar a hipótese de igualdade de médias, caso contrário, aplicamos o teste de Mann-Whitney para avaliar a hipótese de igualdade de medianas. Para avaliar a redução da área da ferida ao longo do tempo comparando entre os grupos de estudo, foi utilizado o modelo linear misto. O nível de significância adotado em todo o estudo foi de 5% e o software utilizado foi o R Core Team 2023 (versão 4.3.0).

4 DISCUSSÃO

A grande maioria dos pacientes com UV estudados era do sexo feminino, casadas e com filhos, apresentavam baixo nível de escolaridade e renda familiar de até 2 salários-mínimos. Em relação a ocupação, a grande maioria estava aposentada. A condição clínica foi marcada pela prevalência de pacientes com hipertensão arterial e história passada de trombose venosa profunda. Deve ser enfatizada as altas taxas para sedentarismo e alteração do peso (obesidade e sobrepeso). Os resultados apontados corroboram com o perfil relatado na literatura (CRUZ, CALIRI, BERNARDES, 2018; ALAVI, et al., 2016; SBCV, 2015; KISNER, et al., 2019; LONGOBARDI, et al., 2020).

Com relação às características da doença venosa, assim como da úlcera ativa, a maioria dos pacientes apresentou tecidos de granulação e desvitalizados no leito da ferida, profundidade superficial, com grande quantidade de exsudato do tipo seroso e bordas irregulares. Edema, hiperpigmentação, lipodermatoesclerose e ressecamento foram bem evidentes na grande maioria dos pacientes. A dor foi relatada como leve ou moderada por mais de 70% dos pacientes, corroborando com outras pesquisas que chegam a relatar que a dor esteve presente em 86% dos pacientes com UV estudados (LEREN, et al., 2021; SALVETTI, et al., 2014; OLIVEIRA, et al., 2012; CRUZ, CALIRI, BERNARDES, 2018; ALAVI, et al., 2016; SBCV, 2015).

Dessa forma, estudos enfatizam a importância em introduzir tecnologias no tratamento dessas lesões comparado ao tratamento convencional isolado, a fim de acelerar o processo de cura (KISNER, et al., 2019; LONGOBARDI, et al., 2020). Nesse ensaio clínico pragmático com vinte e dois pacientes com úlcera venosa e um total de 36 lesões, evidenciamos que no grupo que recebeu tratamento com ozônio, a proporção de úlceras cicatrizadas foi significativamente maior quando comparado ao grupo controle.

Do total de úlceras analisadas, obtivemos uma proporção de 57,14% lesões com fechamento completo no GO e 9,2% no GC. Ao analisarmos ao longo dos seis meses de acompanhamento, o paciente que recebeu ozonioterapia teve uma redução na área lesada de 13 cm² a mais, quando comparado ao paciente do grupo controle.

Esses resultados favorecem a utilização dessa terapia no tratamento de pacientes com UV e corroboram com os dados observados em outras pesquisas, que referem melhora significativa no fechamento da ferida com a terapia com ozônio

(FITZPATRICK, HOLLAND, VANDERLELIE, 2018; BOMFIM, ET AL., 2021). Num estudo de pacientes com úlcera venosa que fizeram uso de óleo ozonizado comparado a um grupo controle que utilizou um creme contendo vitaminas A e E, e óxido de zinco, a proporção de pacientes com cicatrização completa foi de 25% no GO e 0% no GC. As alterações na superfície da úlcera foram significativas para GO, com redução média significativa ($p < 0,05$) (SOLOVĂSTRU, et al., 2015).

Estudos reforçam que feridas tratadas com ozônio tópico tiveram uma redução maior no tamanho da ferida quando comparadas com lesões tratadas com controles ou tratamento padrão. Referem ainda, que aqueles tratados com líquidos ozonizados também tiveram um tempo menor para cicatrização de feridas em aproximadamente uma semana. Os autores reforçam que o ozônio tópico contribuiu para melhorar a cicatrização de feridas em todos os estudos, e dessa forma, deve ser considerado como parte de uma estratégia geral no tratamento de feridas (ROMARY, et al., 2023).

Como resultado da terapia local de ozônio, um estudo com 54 pacientes com idade entre 39 e 87 anos (média de idade: $66,7 \pm 11,9$ anos) diagnosticados com úlcera venosa submetidos a um ciclo de ozonioterapia com *bag*, referiu uma redução estatisticamente significativa da área da úlcera e também na intensidade da dor relatada pelos pacientes estudados (PASEK, SZAJKOWSKI, CIEŚLAR, 2022).

Existem similaridades entre os dados encontrados e outro estudo, que comparou pacientes que receberam laser endovenoso (LEV) comparado ao grupo intervenção, que recebeu além do LEV, ozonioterapia por *bag* (60mg/L). A proporção de cicatrização da úlcera foi significativamente maior no GO (92%) do que no GC (76,19%) em 12 meses. Os pacientes do GO apresentaram melhor satisfação e menor taxa de recidiva da úlcera (6,25%) do que o GC (25%). Não houve complicações graves ou efeitos colaterais em ambos os grupos (ZHOU et al., 2016).

Estudos realizados em pacientes com outros tipos de lesões de difícil cicatrização, como as úlceras diabéticas, convergem com os resultados observados e recomendam o uso da ozonioterapia no tratamento dessas feridas (ROSA, et al., 2022; TEPLYAKOVA et al., 2022; ANZALI, et al., 2023; DHAMNASKAR, et al., 2021). Foi relatado num estudo com pacientes internados, que todas as feridas cicatrizaram no GO e o tempo médio de cicatrização foi de $69,44 \pm 36,055$ dias (intervalo de 15 a 180 dias).

No GC após 180 dias, 25% dos pacientes não se curaram completamente. O tempo médio de cicatrização no GO foi significativamente menor do que no GC (p :

0,012). Mais pacientes apresentaram amputação no GC (57%) do que na GO (19,1%) (valor $P < 0,05$) (IZADI et al., 2019).

Estudos prévios da literatura referem que em pacientes internados com úlceras diabéticas houve melhora nas taxas de peroxidação lipídica e proteção antioxidante, redução da internação hospitalar (diminuiu 6,33 dias em relação ao GC) e do tempo de tratamento no GO. O processo inflamatório cessou mais cedo - O edema e a hiperemia ao redor da ferida diminuíram, acompanhados de redução ou desaparecimento da dor, e na segunda e terceira fases, o progresso no processo de cicatrização foram consideravelmente acelerados (ROSUL, PATSKAN, 2016).

Nesse mesmo sentido, autores que analisaram pacientes com úlceras diabéticas em clínica especializada que receberam ozonioterapia, comparado ao grupo controle que recebeu apenas cuidados de rotina, referiu que o GO apresentou uma proporção significativamente maior de fechamento completo da ferida do que o GC (81% vs. 44%, $P = 0,03$). Quando essa comparação se repetiu no subgrupo de pacientes com tamanho de ferida de linha de base de 5 cm², 100% dos pacientes tratados com ozônio contra 50% dos pacientes de controle apresentaram fechamento completo da ferida ($P = 0,006$) (WAINSTEIN, ET AL., 2011).

Do mesmo modo, em outro estudo com pacientes com úlceras diabéticas, a redução do tamanho da ferida foi significativamente maior no GO, do que em GC ($6,84 \pm 0,62$ contra $3,19 \pm 0,65$ cm², $P < 0,001$). Além disso, após o tratamento, houve surgimento de mais fibras de colágeno no GO do que no GC ($4,48 \pm 0,43$ contra $3,07 \pm 0,23$, $P = 0,012$) (ZHANG et al., 2014).

No que se refere à análise das complicações durante o período de seguimento do nosso estudo, observamos a presença de infecção em 54% dos pacientes do GC e em nenhum paciente do GO. Dessa forma, pode-se projetar uma boa relação entre o tratamento com ozônio e a redução de chances de infecção, e consequentemente, encurtamento do processo de cicatrização.

Esses dados confirmam uma pesquisa realizada anteriormente em pacientes que receberam ozonioterapia *versus* o grupo que recebeu apenas cuidados de rotina. O número de colônias bacterianas no grupo intervenção diminuiu significativamente ($p = 0,001$) e o número médio de bactérias foi significativamente menor após a intervenção ($p = 0,037$) no GO (KADIR et al., 2020).

Em relação ao tratamento utilizado no nosso estudo, utilizamos um protocolo de administração de ozônio tópico e sistêmico. Nenhum evento adverso associado à

ozonioterapia foi relatado. Dois pacientes relataram dor severa quando aplicamos óleo ozonizado ou durante a técnica de *bag* e optaram por suspender o tratamento, sendo migrados para o grupo controle. Pesquisas corroboram com nossos resultados e revelam que independentemente da monoterapia ou tratamento combinado com várias técnicas, a inclusão do ozônio somada ao tratamento habitual, acelerou o processo de cicatrização das úlceras (LEON, et al., 2022; SERRA, et al., 2023; SOLOVĂSTRU, et al., 2015; ZHOU et al., 2016; ROSUL, PATSKAN, 2016; WAINSTEIN, ET AL., 2011; ZHANG et al., 2014).

Não foram encontrados estudos com relatos de dor severa na administração tópica de ozônio tópico por outros pesquisadores. Estudos reforçam a necessidade de maior número de ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados de alta qualidade para reforçar as evidências de eficácia e estabelecer claramente a segurança da terapia com ozônio em distúrbios dermatológicos (MACHADO, CONTRI, 2022.)

Mediante o exposto, a ozonioterapia pode ser considerada uma boa proposta como tratamento adjuvante, na condução de pacientes com UV. Os resultados aqui encontrados, assim como dos estudos analisados, favorecem consistentemente sua utilização no manejo dessas lesões por várias técnicas, pois em comparação com o tratamento padrão isolado, a terapia com ozônio pode melhorar a proporção de úlceras cicatrizadas, em um período de tempo menor, no entanto, devido ao número de participantes do nosso estudo, assim como da carência de pesquisas clínicas encontradas, a fim de reforçar nossos achados, são necessárias mais estudos com essa temática (WEN, et al., 2022; PASEK, SZAJKOWSKI, CIEŚLAR, 2022; BOMFIM, ET AL., 2021; FITZPATRICK, HOLLAND, VANDERLELIE, 2018; CIEŚLAR, 2022; SOLOVĂSTRU, et al., 2015; ZHOU et al., 2016).

5 CONCLUSÃO

Ao comparar o processo de reparo tecidual de pacientes com úlceras venosas que recebem cuidados de rotina com curativos e terapia compressiva (Modelo ABC) *versus* o grupo que recebeu além de cuidados de rotina, administração de ozonioterapia, no mesmo intervalo de tempo, foi identificada redução na área da úlcera significativamente maior no grupo da intervenção, no entanto, mais ensaios clínicos devem ser realizados, a fim de comprovar nossos achados, como também com avaliação de desfechos sistêmicos no público em questão.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O avanço e introdução de tecnologias no tratamento de feridas vem crescendo nos últimos anos, e a enfermagem tem se destacado nessa área ao incorporar tratamentos como laser, terapia a vácuo, utilização de plasma rico em plaquetas, terapia de desbridamento larvar (LDT), dentre outras, para acelerar o processo de cicatrização e qualificar a prática de enfermagem nesses pacientes. Nesse sentido, a ozonioterapia surge como uma modalidade de tratamento adjuvante, sendo reconhecida como prática integrativa no SUS e recentemente, possível de ser realizada por enfermeiros no Brasil, de acordo com o COFEN.

Mediante o exposto, surgiu o interesse inicial em conhecer como essa terapia vinha sendo aplicada mundialmente no tratamento de feridas. Dessa forma, foi realizado um estudo do tipo de revisão sistemática no capítulo I e evidenciada a pequena quantidade de ensaios clínicos realizados, que mostravam efeitos benéficos do tratamento e ausência de complicações. No entanto, eram insuficientes para recomendar a prática.

Destaca-se ainda, que todos os estudos encontrados foram realizados em países em desenvolvimento, com protocolos variados e por vezes pouco elucidados, fato que nos estimulou a realizar um protocolo de atendimento para consulta de enfermagem no capítulo II e um ensaio clínico para comprovar a eficácia dessa terapia no capítulo III utilizando vias de administração tópica e sistêmica.

No entanto, esta tese de doutorado apresentou dificuldades. A primeira delas, foi no comitê de ética em pesquisa. O estudo delongou para ser aprovado, e por várias vezes necessitou de adequações, para enfim conseguir a desejada aprovação. Fato que atrasou a fase de inicial de coleta de dados, somada ainda a pandemia da COVID-19, com a suspensão de atendimentos ambulatoriais. Alterações na estrutura do local do estudo também tiveram que ser realizadas, a fim de garantir a segurança dos pacientes e da equipe técnica que realizou a aplicação da ozonioterapia.

Com o início da fase experimental, houve ainda a limitação em aumentar o tamanho amostral, devido as condições de infraestrutura, somada ao tempo de sessão do tratamento com ozônio e das técnicas de limpeza e realização dos curativos, desbridamentos e tempo de acompanhamento desses pacientes. Apesar

disso, o estudo teve pouca perda de participantes e os resultados evidenciaram efeitos positivos do tratamento com ozônio no processo de cicatrização de UV.

Os achados servirão para basear a implementação de protocolos de ozonioterapia em serviços de enfermagem com ênfase ao tratamento de lesões de difícil cicatrização. No caso do HU-UFS, nossos resultados servirão como base, a fim de iniciar o processo de padronização da ozonioterapia como tratamento complementar em pacientes acompanhados no ambulatório de cicatrização de feridas, serviço referência em úlceras vasculares no SUS em Sergipe.

Ademais, a realização de novos ensaios clínicos randomizados envolvendo uma ampla amostra de pacientes com úlceras venosas é incentivada, no sentido de consolidar ainda mais os achados clínicos desta tese e explorar essa temática. Outros estudos que analisem também os efeitos sistêmicos da ozonioterapia em pacientes com úlceras venosas, também são encorajados.

7 REFERÊNCIAS

1. ABBADE, L. P. F.; LASTÓRIA, S. Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 81, n. 6, p. 509-522, 2006.
2. ANZALI, B. C. et al. Healing refractory diabetic foot ulcers (DFUs) by ozone therapy and silver dressing: A case report. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 105, 2023.
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OZONIOTERAPIA (ABOZ). **História da Ozonioterapia**. Disponível em: <<https://www.aboz.org.br/ozonize-se/historia-da-ozonioterapia/>>. Acesso em 15/11/2020.
4. ABREU, A. M.; OLIVEIRA, B. G. R. B de. Estudo da Bota de Unna comparado à bandagem elástica em úlceras venosas: ensaio clínico randomizado. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 23, n. 4, p. 571-577, 2015.
5. ABREU, A. M.; OLIVEIRA, B. G. R. B.; MANARTE, J. J. Tratamento de úlcera venosa com bota de Unna: estudo de caso. **Online J Issues Nurs**, v. 12, n. 1, p. 198-208, 2013.
6. ACIOLY P. G. M. et al. Development and validation of an instrument for nursing consultation with pediatric patients in the preoperative period. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 56, 2022.
7. ALAVI, A. et al. What's new: management of venous leg ulcers: approach to venous leg ulcers. **J. Am. Acad. Dermatol**, v. 74, n. 4, p. 627-640, 2016.
8. ALVES, S. G. et al. Associação dos fatores sociodemográficos e da lesão relacionados ao sentimento de impotência e esperança em indivíduos com úlcera venosa. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 28, p. 672-680, 2023.
9. ALVES, J. F.; DE SOUSA, A. T. O.; SOARES, M. J. G. O. Sentimentos de inclusão social de pessoas com úlcera venosa. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 5, n. 2, p. 193-203, 2015.
10. ANZOLIN, A. P.; DA SILVEIRA-KAROSS, N. L.; BERTOL, C. D. Ozonated oil in wound healing: what has already been proven? **Medical gas research**, v. 10, n. 1, p. 54, 2020.
11. ASCARI, R. A. et al. Úlceras venosas e as mudanças provocadas na estrutura familiar. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 96, n. 37, 2022.
12. ATKIN, L. et al. Implementing TIMERS: the race against hard-to-heal wounds. **Journal of Wound Care**, v. 28, n. Sup3a, p. S1-S50, 2019.
13. BERNATCHEZ, S. F.; EYSAMAN-WALKER, J.; WEIR, D. Venous leg ulcers: a review of published assessment and treatment algorithms. **Advances in Wound Care**, v. 11, n. 1, p. 28-41, 2022.

14. BISPO, G. L. R. et al. Development and validation of the nursing instrument to postpartum consultation. **Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE**, v. 6, n. 3, 2012.
15. BJARNSHOLT, T. et al. The Role Of Non-Medicated Dressings For The Management Of Wound Infection. In: **6th World Union of Wound Healing Societies Congress 2020: Global Healing-Changing Lives**. Wounds International, 2020.
16. BLANCK, M.; GIANNINI, T. **Úlcera e feridas, as feridas têm alma. Uma abordagem interdisciplinar do plano de cuidados e da reconstrução estética**. Rio de Janeiro: Dilivros, 2014.
17. BOCCI, V.A. **Ozone A new medical drug**. Ed. Holanda: Springer, 2005.
18. BOCCI, V. A. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. **Archives of medical research**, v. 37, n. 4, p. 425-435, 2006.
19. BOCCI, V. A. et al. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. **Medicinal research reviews**, v. 29, n. 4, p. 646-682, 2009.
20. BOCCI, V. A.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. **Journal of translational medicine**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2011.
21. 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, 2021.
22. BORDINHÃO, R. C.; ALMEIDA, M. A. Instrument to collect data for critical patients based on the theory of basic human needs. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 33, p. 125-131, 2012.
23. BORGES, E. L.; SANTOS, C. M.; SOARES, M. R. Modelo ABC para o manejo da úlcera venosa de perna. **Revista Estima**, v. 15, n. 3, p. 182-7, 2017.
24. BORGES, E. L. et al. Prevenção de recidiva de úlcera varicosa: um estudo de coorte. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 29, n. 1, p. 9-16, 2016.
25. BORGES, J. W. P.; MOREIRA, T. M. M.; ANDRADE, D. F. Nursing Care Interpersonal Relationship Questionnaire: elaboration and validation 1. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, 2018.
26. BORRELLI, E.; DE MONTE, A.; BOCCI, V. Oxygen ozone therapy in the integrated treatment of chronic ulcer: a case series report. **Int J Recent Sci Res**, v. 6, n. 5, p. 4132-6, 2015.
27. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 702, de 21 de março de 2018**. Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares- PNPIC. Diário Oficial da União, 2018.

28. BRITISH COLUMBIA PROVINCIAL NURSING SKIN AND WOUND COMMITTEE. **Guideline: Assessment and treatment of lower leg ulcers (Arterial, Venous & Mixed) in adults**, 2014.
29. CAMPOS, M. G. C. A. et al. **Feridas Complexas e Estomias**. João Pessoa: Ideia, p. 244-265, 2016.
30. CARDOSO, L. V. et al. Terapia compressiva: bota de Unna aplicada a lesões venosas: uma revisão integrativa da literatura. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 52, 2018.
31. CHABY, G. et al. Prognostic factors associated with healing of venous leg ulcers: a multicentre, prospective, cohort study. **British Journal of Dermatology**, v. 169, n. 5, p. 1106-1113, 2013.
32. COLLINS, L. G.; SERAJ, S. Diagnosis and treatment of venous ulcers. **American Family Physician**, v. 81, n. 8, p. 989-996, 2010.
33. CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (BR). Resolução COFEN nº 567/2018. **Regulamenta a atuação da equipe de enfermagem no cuidado aos pacientes com feridas [Internet]**. Brasília (DF): COFEN; 2018.
34. CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (BR). Parecer Técnico nº 001/2020. **Regulamenta a ozonioterapia como prática do enfermeiro no Brasil. [Internet]**. Brasília (DF): COFEN; 2020.
35. CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (BR). Resolução COFEN nº 358/2009. **Dispõe sobre a Sistematização da Assistência de Enfermagem e a implementação do Processo de Enfermagem em ambientes, públicos ou privados, em que ocorre o cuidado profissional de Enfermagem, e dá outras providências. [Internet]**. Brasília (DF): COFEN, 2009.
36. COSTA, I. K. F. et al. Pessoas com úlceras venosas: estudo do modo psicossocial do Modelo Adaptativo de Roy. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 32, n. 3, p. 561-568, 2011.
37. COUTINHO, E. S. F.; HUF, G.; BLOCH, K. V. Ensaio clínico pragmático: uma opção na construção de evidências em saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, p. 1189-1193, 2003.
38. CRUZ, C. C.; CALIRI, M. H. L.; BERNARDES, R. M. Características epidemiológicas e clínicas de pessoas com úlcera venosa atendidas em unidades municipais de saúde. **Estima (Online)**, v. 16, p. e1218, 2018.
39. CUNHA, J. B.; DUTRA, R. A. A.; SALOMÉ, G. M. Elaboration of an algorithm for wound evaluation and treatment. **Revista Estima**, v. 16, n. 2, 2018.

40. DEGLI AGOSTI, I. et al. Effectiveness of a short-term treatment of oxygen-ozone therapy into healing in a posttraumatic wound. **Case reports in medicine**, v. 2016, 2016.
41. DHAMNASKAR, S. et al. Prospective comparative observational study of safety and efficacy of topical ozone gas therapy in healing of diabetic foot ulcers versus only conventional wound management. **The Surgery Journal**, v. 7, n. 03, p. e226-e236, 2021.
42. DHAR, A. et al. The outcomes and experience of people receiving community-based nurse-led wound care: A systematic review. **Journal of Clinical Nursing**, v. 29, n. 15-16, p. 2820-2833, 2020.
43. DI PAOLO, N. et al. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO): a controlled trial in patients with peripheral artery disease. **Int J Artif Organs**, v. 28, n. 10, p. 1039-50, 2005.
44. DO, H. T. T.; EDWARDS, H.; FINLAYSON, K. Development of a surgical wound assessment tool to measure healing and risk factors for delayed wound healing in Vietnam: a Delphi process. **Journal of Wound Care**, v. 31, n. 5, p. 446-458, 2022.
45. DOMINGOS, C. S. et al. Construction and validation of the historical contents of nursing guided by OREM reference. **Rev Min de Enferm**, v. 19, n. 2, p. 165-75, 2015.
46. EBERHARDT, R. T.; RAFFETTO, J. D. Chronic venous insufficiency. **Circulation**, v. 130, n. 4, p. 333-346, 2014.
47. FARAJI, N. et al. Ozone therapy as an alternative method for the treatment of diabetic foot ulcer: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2021.
48. FINLAYSON, K.; WU, M.; EDWARDS, H. E. Identifying risk factors and protective factors for venous leg ulcer recurrence using a theoretical approach: a longitudinal study. **International journal of nursing studies**, v. 52, n. 6, p. 1042-1051, 2015.
49. FITZPATRICK, E.; HOLLAND, O. J.; VANDERLELIE, J. J. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. **International wound journal**, v. 15, n. 4, p. 633-644, 2018.
50. FLETCHER, J. et al. Principles of compression in venous disease: a practitioner's guide to treatment and prevention of venous leg ulcers. **Wounds International**, v.1, n. 2013, p. 1-21, 2013.
51. FONSECA, C. et al. A pessoa com úlcera de perna, intervenção estruturada dos cuidados de enfermagem: revisão sistemática da literatura. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 2, p. 480-486, 2012.

52. GALDINO JÚNIOR, H. et al. Nursing process in the care of patients with surgical wounds healing by secondary intention. **Cogitare Enfermagem**, v. 23, n. 4, 2018.
53. GARCIA, T. R. et al. **Classificação Internacional para a Prática de Enfermagem (CIPER): Versão 2019/2020**. Artmed Editora, 2020.
54. GAO, L. et al. Comprehensive treatment of diabetic hallux gangrene with lower extremity vascular disease: A case report. **Journal of International Medical Research**, v. 47, n. 12, p. 6374-6384, 2019.
55. GONZÁLEZ, C. V. S. et al. Analysis of “1st Brazilian Recommendation for Biofilm Management in Chronic and Complex Wounds”. **Revista Estima**, v. 17, 2019.
56. HARDING, K. Challenging passivity in venous leg ulcer care—the ABC model of management. **International wound journal**, v. 13, n. 6, p. 1378-1384, 2016.
57. HARDING, K. et al. Simplifying venous leg ulcer management: consensus recommendations. **Wounds International**, p. 1-28, 2015.
58. HASSANIEN, M. et al. Non-invasive Oxygen-Ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. **Acta reumatologica portuguesa**, n. 3, 2018.
59. IRION, G. **Feridas: novas abordagens, manejo clínico e atlas cores**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
60. INSTITUTO BRASILEIRO DE OZONIOTERAPIA (IBOA). **História da Ozonioterapia**. Disponível em: <<https://www.ibo3a.com.br/>>. Acesso em 01/12/2020.
61. 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, 2019.
62. IZADI, M. et al. Health-related quality of life in patients with chronic wounds before and after treatment with medical ozone. **Medicine**, v. 97, n. 48, 2018.
63. JOAQUIM, F. L. et al. Impacto das úlceras venosas na qualidade de vida dos pacientes: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 4, p. 2021-2029, 2018.
64. JORGE, H. et al. New Paradigms in the management of complex wounds. **Angiologia e Cirurgia Vascular**. v. 17, n. 2, p.125-133, 2021.
65. JUCHNIEWICZ, H.; LUBKOWSKA, A. Oxygen-ozone (O2-O3) therapy in peripheral arterial disease (PAD): a review study. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 16, p. 579, 2020.

66. JULIÃO J. M. T. et al. Importance of standardized language in nursing care to skin injury careers: integrative literature review. **Enfermagem Atual in Derme**, v. 95, n. 33, p.e-021016, 2021.
67. 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, 2020.
68. KIM, S. Y. et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. **Journal of clinical epidemiology**, v. 66, n. 4, p. 408-414, 2013.
69. KIRSNER, R. et al. A prospective, randomized, controlled clinical trial on the efficacy of a single-use negative pressure wound therapy system, compared to traditional negative pressure wound therapy in the treatment of chronic ulcers of the lower extremities. **Wound Repair and Regeneration**, v. 27, n. 5, p. 519-529, 2019.
70. KLODE, J. et al. Relationship between the seasonal onset of chronic venous leg ulcers and climatic factors. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 25, n. 12, p. 1415-1419, 2011.
71. KRAMER, A. et al. Consensus on wound antisepsis: update 2018. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 31, n. 1, p. 28-58, 2018.
72. LEON, B. R. et al. Risks of ozonated oil and ozonated water on human skin: A systematic review. **International Wound Journal**, v. 19, n. 7, p. 1901-1910, 2022.
73. LEREN, L. et al. Prevalence and factors associated with ulcer-related pain in persons with chronic leg ulcers—an explorative study. **Journal of Clinical Nursing**, v. 30, n. 17-18, p. 2732-2741, 2021.
74. LIM, C. S.; BARUAH, M; BAHIA, S. S. Diagnosis and management of venous leg ulcers. **BMJ**, v. 362, 2018.
75. LINDHOLM, C.; SEARLE, R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. **International wound journal**, v. 13, p. 5-15, 2016.
76. LINS, I. E. M. et al. Cuidados prestados ao portador de úlcera venosa que auxiliam a cicatrização da ferida. **Nursing (São Paulo)**, v. 26, n. 302, p. 9805-9809, 2023.
77. LONGOBARDI, P. et al. Potential markers of healing from near infrared spectroscopy imaging of venous leg ulcer. A randomized controlled clinical trial comparing conventional with hyperbaric oxygen treatment. **Wound Repair and Regeneration**, v. 28, n. 6, p. 856-866, 2020.
78. LUZ, B. S. R. et al. Evaluating the effectiveness of the customized Unna boot when treating patients with venous ulcers. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 88, n. 1, p. 41-49, 2013.

79. MACEDO, E. A. B. et al. Caracterização sócio-demográfica dos pacientes com úlcera venosa atendidos em um hospital universitário. **Rev. enferm. UFPE on line**, p. 1863-1867, 2010.
80. MACHADO, A. U.; CONTRI, R. V. Effectiveness and safety of ozone therapy for dermatological disorders: A literature review of clinical trials. **Indian Journal of Dermatology**, v. 67, n. 4, p. 479, 2022.
81. MAFFEI, F. H. A. et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. **International journal of epidemiology**, v. 15, n. 2, p. 210-217, 1986.
82. MAFFEI, F. H. A. **Insuficiência venosa crônica: diagnóstico e tratamento clínico. Doenças Vasculares Periféricas**. Rio de Janeiro: Medsi, p. 1003-1011, 1995.
83. MALAQUIAS, S. G. et al. Pessoas com úlceras vasculogênicas em atendimento ambulatorial de enfermagem: estudo das variáveis clínicas e sociodemográficas. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 46, n. 2, p. 302-310, 2012.
84. MARINHO, P. M. L. et al. Construction and validation of a tool to Assess the Use of Light Technologies at Intensive Care Units. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, 2016.
85. MARTINENGO, L. et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Annals of epidemiology**, v. 29, p. 8-15, 2019.
86. 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, 2005.
87. MATOS, S. D. O. et al. Prevenção de lesão por pressão em idosos: construção e validação de instrumento voltado ao cuidador. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 76, 2023.
88. MEAGHER, H. et al. An experimental study of prescribed walking in the management of venous leg ulcers. **Journal of wound care**, v. 21, n. 9, p. 421-430, 2012.
89. MEDEIROS, R. K. S. et al. Modelo de validação de conteúdo de Pasquali nas pesquisas em Enfermagem. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 4, n. 4, p. 127-135, 2015.
90. MENDONÇA, S. C. B. et al. Construction and validation of the Self-care Assessment Instrument for patients with type 2 diabetes mellitus¹. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, 2017.
91. MENÉNDEZ S., GONZÁLEZ R., LEDEA O. **Ozono, aspectos básicos e aplicativos clínicos**. La Habana: CENIC, 2008.

92. MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Portaria nº 702, de 21 de março de 2018. **Altera a Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC.** [Internet]. Brasília (DF): MS, 2018.
93. MONARO, S. et al. Chronic wound care delivery in wound clinics, community nursing and residential aged care settings: a qualitative analysis using Levine's Conservation Model. **Journal of clinical nursing**, v. 30, n. 9-10, p. 1295-1311, 2021.
94. MOURA, I. H. et al. Construction and validation of educational materials for the prevention of metabolic syndrome in adolescents¹. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, 2017.
95. MURPHY, C. et al. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. **Journal of Wound Care**, v. 29, n. Sup3b, p. S1-S26, 2020.
96. NELSON, E. A.; BELL-SYER, S. E. M. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2014.
97. NEWTON, H. Leg ulcers: differences between venous and arterial. **Wounds Essentials**, v. 6, n. 1, p. 20-28, 2011.
98. NICOLOSI, J. T. et al. Terapias compressivas no tratamento de úlcera venosa: estudo bibliométrico. **Aquichan**, v. 15, n. 2, p. 283-295, 2015.
99. NOGUEIRA, G. A. et al. Validation of a data collection instrument for clinical evaluation of persons with venous ulcers. **Revista de Enfermagem Atual In Derme**. v. 89, n.27, 2019.
100. O'DONNELL, T. F. et al. Management of venous leg ulcers: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. **Journal of Vascular Surgery**, v. 60, n. 2, p. 3S-59S, 2014.
101. OLIVEIRA, B. G. R. B., et al. Caracterização dos pacientes com úlcera venosa acompanhados no Ambulatório de Reparo de Feridas. **Revista eletrônica de enfermagem**, v. 14, n. 1, p. 156-63, 2012.
102. OLIVEIRA, L. B. et al. Domestic violence on children: development and validation of an instrument to evaluate knowledge of health professionals. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, 2016.
103. O'MEARA, S. et al. Compression for venous leg ulcers. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 11, 2012.
104. OREM, D. E.; TAYLOR, S. G.; RENPENNING, K. M. Nursing: Concepts of practice. 1995.

105. PACZEK, R. S. et al. Instrument for implementing the nursing process during ostomate consultation: an experience report. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 21, 2022.
106. PARKER, C. N. et al. Risk factors for delayed healing in venous leg ulcers: a review of the literature. **International journal of clinical practice**, v. 69, n. 9, p. 967-977, 2015.
107. PASEK, J.; SZAJKOWSKI, S.; CIEŚLAR, G. Local Ozone Therapy in Complex Treatment of Venous Leg Ulcers: Ozone therapy for venous leg ulcers. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, p. 15347346221104611, 2022.
108. PINHO, C. M. et al. Construção e validação de instrumento avaliativo para atendimento ao HIV na Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 76, 2023.
109. PINTO, C. S. P. et al. Aplicabilidade da teoria de Orem na Assistência aos pacientes ostomizados. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e454101119939-e454101119939, 2021.
110. PIRES, M. P. O.; PEDREIRA, M. L. G.; PETERLINI, M. A. S. Safe pediatric surgery: development and validation of preoperative interventions checklist. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 21, p. 1080-1087, 2013.
111. PIROPO, T, G. N. et al. Autocuidado de portadores de úlcera venosa crônica em ambiente domiciliar. **Revista Saúde.com**, v. 8, n. 2, p. 2-11, 2012.
112. PHILLIPS, T. J. et al. Prognostic indicators in venous ulcers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 43, n. 4, p. 627-630, 2000.
113. PONTES, L. G. et al. Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract: construction and validation of an instrument for nursing consultation. **Revista Estima**, v. 20, 2022.
114. QUINTÃO, V. C. et al. Reporting guidelines: tools to increase the completeness and transparency of your anesthesiology research paper. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 69, p. 429-431, 2019.
115. RAMIREZ-ACUÑA, J. M. et al. Diabetic foot ulcers: Current advances in antimicrobial therapies and emerging treatments. **Antibiotics**, v. 8, n. 4, p. 193, 2019.
116. REIS, F. J. J. et al. The use of ozone in high frequency device to treat hand ulcers in leprosy: a case study. **Tropical Medicine and Health**, v. 43, n. 3, p. 195-199, 2015.
117. RODRIGUES, K. L. et al. Cicatrizing and antimicrobial properties of an ozonised oil from sunflower seeds. **Inflammopharmacology**, v. 12, n. 3, p. 261-270, 2004.

118. ROMARY, D. J. et al. Liquid ozone therapies for the treatment of epithelial wounds: A systematic review and meta-analysis. **International Wound Journal**, v. 20, n. 4, p. 1235-1252, 2023.
119. 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-e294111335358, 2022.
120. ROSUL, M. V.; PATSKAN, B. M. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus, 2016.
121. RUSECKAITE, R. et al. A conceptual framework of patient-reported outcomes in people with venous leg ulcers. **Wound Repair and Regeneration**, v. 28, n. 3, p. 355-363, 2020.
122. SALVETTI, M. G. et al. Prevalence of pain and associated factors in venous ulcer patients. **Revista Dor**, v. 15, p. 17-20, 2014.
123. SERRA, M. E. G. et al. The role of ozone treatment as integrative medicine. An evidence and gap map. **Frontiers in Public Health**, v. 10, p. 01-23, 2023.
124. SILVA, M. A. M. et al. Resultados do tratamento da Insuficiência Venosa Crônica grave com espuma de polidocanol guiada por ultrassom. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 11, n. 3, p. 206-211, 2012.
125. SILVA, M. H. et al. Experiência de pessoas adultas e idosas frente à adesão aos cuidados com a úlcera varicosa. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 40, 2019.
126. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANGIOLOGIA E DE CIRURGIA VASCULAR (SBACV). Projeto diretrizes SBACV. **Insuficiência Venosa Crônica Diagnóstico e Tratamento**. Disponível em: <<https://sbacv.org.br/storage/2018/02/insuficiencia-venosa-cronica.pdf>>. Acesso em 21 abril 2022.
127. SCHULTZ, G. et al. Consensus guidelines for the identification and treatment of biofilms in chronic nonhealing wounds. **Wound Repair and Regeneration**, v. 25, n. 5, p. 744-757, 2017.
128. SILVA, A. G. I.; DIAS, B. R. L. Registros de enfermagem: uma revisão integrativa da literatura. **Nursing (São Paulo)**, v. 21, n. 247, p. 2476-2481, 2018.
129. SILVA, M. R.; MONTILHA, R. C. I. Contributions of the Delphi technique to the validation of an occupational therapy assessment in the visual impairment field. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 29, 2021.
130. SILVA, V. et al. High efficacy of ozonated oils on the removal of biofilms produced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from infected diabetic foot ulcers. **Molecules**, v. 25, n. 16, p. 3601, 2020.

131. SILVEIRA, M. A. M et al. Teoria do autocuidado de orem durante a gravidez: aplicabilidade para o cuidado clínico de enfermagem. **RECIMA21-Revista Científica Multidisciplinar-ISSN 2675-6218**, v. 4, n. 5, p. e453114-e453114, 2023.
132. SOLOVĂSTRU, L. G. et al. Randomized, controlled study of innovative spray formulation containing ozonated oil and α -bisabolol in the topical treatment of chronic venous leg ulcers. **Advances in skin & wound care**, v. 28, n. 9, p. 406-409, 2015.
133. TAPIA, A. S.; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G. La ozonoterapia y su fundamentación científica. **Ozone Therapy Global Journal**, v. 2, n. 1, p. 163-198, 2012.
134. THE INTERNATIONAL SCIENTIFIC COMMITTEE OF OZONE THERAPY (ISCO3). **Declaração de Madri sobre Ozonoterapia**, 3ª ed (2020). Disponível em: <www.isco3.org>. Acesso em: 10 outubro 2022.
135. TEIXEIRA, A. K. S. et al. Cuidado clínico de enfermagem à pessoa com Úlcera Venosa fundamentado na teoria de Imogene King. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 88, n. 26, 2019.
136. TEPLYAKOVA, O. V. et al. Ozone improved the wound healing in type 2 diabetics via down-regulation of IL-8, 10 and induction of FGFR expression. **Acta Bio Medica: Atenei Parmensis**, v. 93, n. 2, 2022.
137. TOLENTINO, G. S.; BETTENCOURT, A. R. C.; FONSECA, S. M. Construction and validation of an instrument for nursing consultation in outpatient chemotherapy. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 72, p. 391-399, 2019.
138. TORRES, G. V.; RUFFINO, M. C. Technical competence in the prevention of HIV/AIDS: validation of an instrument. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 9, n. 6, p. 07-12, 2001.
139. UZUN, G. et al. Pitfalls of intralesional ozone injection in diabetic foot ulcers: a case study. **Journal of the American College of Clinical Wound Specialists**, v. 4, n. 4, p. 81-83, 2012.
140. VALACCHI, G. et al. Emerging topics in cutaneous wound repair. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1259, n. 1, p. 136-144, 2012.
141. VIEBAHN-HÄNSLER, R.; FERNÁNDEZ, O. S. L.; FAHMY, Z. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine. **Ozone Sci Eng**, v.38, n.5, p.322-345, 2016.
142. VIEIRA, M. A.; OHARA, C. V. S.; DOMENICO, E. B. L. The construction and validation of an instrument for the assessment of graduates of undergraduate nursing courses. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, 2016.
143. 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, 2011.

144. WANG, Hsiao-Chiao et al. Development and preliminary validation of a questionnaire on regular exercise beliefs among patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Journal of Clinical Nursing**, v. 23, n. 7-8, p. 1133-1143, 2014.
145. WEN, Q. et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. **International Wound Journal**, v. 19, n. 4, p. 853-870, 2022.
146. ZANOTI, M. D. U. Acompanhamento de pacientes com feridas crônicas em uma unidade básica de saúde do interior paulista. **CuidArte Enferm**, v. 15, n. 2, p. 196-204, 2021.
147. 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, 2014.
148. ZHOU, Yi-Ting et al. Ozone gas bath combined with endovenous laser therapy for lower limb venous ulcers: a randomized clinical trial. **Journal of Investigative Surgery**, v. 29, n. 5, p. 254-259, 2016.

APÊNDICE A



Literature Review

Effectiveness of Ozone Therapy as an Adjunct Treatment for Lower-Limb Ulcers: A Systematic Review

Tássia Lima Bomfim, MSc; Isla Alcântara Gomes, MSc; Daniele de Vasconcelos Cerqueira Meneses, MSc; and Adriano Antunes de Souza Araújo, PhD

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness of topical ozone therapy as an adjunct treatment in the healing of lower limb ulcers through a systematic literature review.

DATA SOURCES: Three databases were used to search for studies conducted in the period up to and including September 2020: PubMed, Scopus, and the Web of Science.

STUDY SELECTION: The search identified 44 studies, 7 of which met the eligibility criteria and were evaluated.

DATA EXTRACTION: Study design, study location, number of patients, patient age, type of control, wound type, intervention type, equipment used to generate ozone (ozone generation), evaluation methodology, and main results were extracted from each study.

DATA SYNTHESIS: A total of 508 patients 18 years or older with chronic wounds, such as venous or diabetic ulcers, on the lower limbs were enrolled. The majority of studies addressed diabetic foot ulcers.

CONCLUSIONS: The ozone therapy protocols demonstrated a healing effect in all included studies, and none reported adverse effects. This reinforces the need for more controlled and randomized clinical trials to determine the effectiveness of this treatment and establish clinical criteria for its use.

KEYWORDS: adjunct therapy, diabetic foot, leg ulcer, ozone therapy, systematic review, ulcer, wound healing

ADV SKIN WOUND CARE 2021;34:1-8.

DOI: 10.1097/01.ASW.0000788064.09407.3D

INTRODUCTION

Chronic wounds of the lower limbs represent a significant burden for the health system and for the patient and their family; they can lead to serious physical consequences, such as limb amputations, and serious social, psychological, and economic implications.^{1,2} The prevalence of chronic wounds in the general population is 2.21 per 1,000 population, and chronic lower limb ulcers are estimated at 1.51 per 1,000 population.³ In Europe, it is estimated that between 1.5 and 2 million people suffer from acute or chronic wounds.⁴

Costs related to wound care are a major burden on health-care budgets; the main costs do not relate to dressings, but time spent by nursing staff providing care and hospital costs, which together account for about 80% to 85% of the total wound management costs. The prolonged period required for treatment and injury closure is also a significant factor in relation to costs, as are the frequent dressing changes and possible complications.⁴

Internal or external factors can produce wounds that are difficult to heal,¹ including aging, the use of systemic drugs, hormones, poor nutrition, obesity, trauma, vascular disease, and diabetes. Moreover, local factors, such as edema, dryness, local infection, necrosis, the presence of foreign bodies, inadequate pressure and dressing techniques, the extent and location of the wound, and the use of inappropriate topical agents, can also have significant effects.^{2,5}

Accordingly, a number of new wound care practices using modern and advanced technology are being explored to try to reduce the time to wound closure, the frequency of dressing changes, wound complications, and (consequently) costs. This literature review examines one specific treatment—the use of ozone therapy for difficult-to-heal lower-extremity ulcers, particularly those with the highest prevalence and impact (eg, venous ulcers).

Ozone is a gas formed by three oxygen atoms and was discovered in the middle of the 19th century. It is currently being used in several countries, such as Italy, Germany, Spain, Portugal, Russia, Cuba, China, and Brazil, for the treatment of wounds. Ozone therapy has been proposed

At the Fundação Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, Brazil, Tássia Lima Bomfim, MSc, is Nurse, Wound Healing Outpatient Clinic, University Hospital; Isla Alcântara Gomes, MSc, is PhD Student, Pharmaceutical Sciences; Daniele de Vasconcelos Cerqueira Meneses, MSc, is Master's Student, Health Sciences; and Adriano Antunes de Souza Araújo, PhD, is Director, Center of Biological and Health Sciences. **Acknowledgments:** The authors thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq/Brazil and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Sergipe/FAPITEC-SE for their financial support. The authors have disclosed no other financial relationships related to this article. Submitted March 22, 2021; accepted in revised form May 10, 2021.

WWW.ASWJOURNAL.COM

1

ADVANCES IN SKIN & WOUND CARE • OCTOBER 2021

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

APÊNDICE B

29/09/2023, 17:23

Gmail - Revista da Escola de Enfermagem da USP - Manuscript ID REEUSP-2023-0320



Tassia Lima Bomfim <tassiaufs@gmail.com>

Revista da Escola de Enfermagem da USP - Manuscript ID REEUSP-2023-0320

1 mensagem

Editora Administrativa <onbehalf@manuscriptcentral.com>

29 de setembro de 2023 às 16:13

Responder a: nursingscholar@usp.br

Para: tassiaufs@gmail.com

Cc: tassiaufs@gmail.com, adriasa2001@yahoo.com.br, adriasa2001@academico.ufs.br, paulanunes_se@yahoo.com.br, edilenechs@yahoo.com.br, santosvictor19@gmail.com

29-Sep-2023

Dear Dr(a). Bomfim:

Your manuscript entitled "Elaboração e validação de instrumento avaliativo para enfermeiro ozonioterapeuta ao paciente com úlcera de membros inferiores" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Revista da Escola de Enfermagem da USP.

Your manuscript ID is REEUSP-2023-0320.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/reeusp-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/reeusp-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Revista da Escola de Enfermagem da USP.

Sincerely,
Revista da Escola de Enfermagem da USP Editorial Office



Hospital **Universitário**

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

APÊNDICE C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

HISTÓRICO DE ENFERMAGEM / ADMISSÃO			
DADOS DO PACIENTE			Data da admissão:
Nome Completo/ Nome social:			Nº Prontuário:
Data de nascimento:	Idade:	Sexo:	Contatos telefônicos:
Estado civil:			Ocupação:
Endereço:			
Motivo(s) do encaminhamento:			
REQUISITOS UNIVERSAIS			
PROMOÇÃO DA SAÚDE			
Conhecimento sobre seu estado de saúde/doença: () Satisfatório () Insatisfatório			
Nível de escolaridade:			
NUTRIÇÃO E HIDRATAÇÃO			
Apetite preservado? () Sim () Não		Queixa? () Sim () Não. Qual?	
Ingesta hídrica adequada? () Sim () Não		Queixa? () Sim () Não. Qual?	
ELIMINAÇÃO			
Urinária: () Normal () Alterado. Queixa? () Sim () Não. Qual?			
Intestinal: () Normal () Alterado. Queixa? () Sim () Não. Qual?			
ATIVIDADE E REPOUSO			
Atividade de lazer: Sim Não. Qual?			
Pratica exercício físico: () Sim () Não. Qual?			
Dificuldade para dormir: () Sim () Não.			
AUTOPERCEPÇÃO			
Satisfeito em relação a sua aparência física? () Sim () Não. Se não, o que o incomoda?			
PAPÉIS E RELACIONAMENTOS			
Relação com a família, amigos: () Satisfatória () Insatisfatória			
Participação da família no tratamento: () Nenhuma () Pouca () Muita. Quem mais o ajuda?			
Como sua ferida está afetando a vida diária e seus relacionamentos pessoais?			
O que o preocupa com sua ferida?			
Qual questão ou problema você deseja resolver primeiro?			
O que você deseja resolver nas próximas semanas ou a longo prazo?			
Quais são as suas dificuldades?			
PRINCÍPIOS DA VIDA			
Espiritualidade, religião ou crença:			
SEGURANÇA/PROTEÇÃO			
Esgoto: () Encanado () Céu aberto			
Captação de água: () Rede pública () Poço () Cisterna () Outras: _____			
Coleta do lixo: () Prefeitura () Queimado () Enterrado () Céu aberto Luz elétrica: () Sim () Não			
CONFORTO			
Moradia: () Própria () Aluguel () Cedida () Sem moradia () Asilo () Outras: _____			

Tipo de moradia: () Alvenaria () Madeira () Taipa () Casa mista () Outros:				
Com quem reside?				
Higiene: () Satisfatória () Insatisfatória. Necessita de auxílio? () Sim () Não				
Renda familiar: () 1 salário mínimo () 1-2 salários mínimos () 2-3 salários mínimos () Acima de 3 salários mínimos				
REQUISITO DESENVOLVIMENTO HUMANO				
HISTÓRIA PREGRESSA				
Doenças crônicas: () Sim () Não. Qual (is)? () HAS () DM () DRC () Respiratórias () Cardiovascular () Obesidade () IVC () Desnutrição () Outras:				
Internações? () Sim () Não. Quando e Causa:				
Cirurgias? () Sim () Não. Quando e Causa:				
Alergias : () Sim () Não. Quais?				
Hábitos: () Etilismo () Tabagismo. Parou? () Sim () Não. Há quanto tempo?				
História e tempo de evolução da lesão:				
CLASSIFICAÇÃO DA FERIDA: () AGUDA () CRÔNICA () DIFÍCIL CICATRIZAÇÃO				
DOR: () SEM DOR () LEVE () MODERADA () FORTE () SEVERA () PIOR DOR				
Medicamentos em uso:				
Faz uso correto do tratamento proposto? ☐ Sim ☐ Não Reconhece a importância do tratamento proposto? ☐ Sim ☐ Não				
AUTOCUIDADO				
Como o paciente cuida de si próprio?				
() Desempenha deliberadamente; atua de forma consciente, controlada, intencional e efetiva, atingindo a real autonomização				
() Alguém a executa por ele para preservar a vida, a saúde, o desenvolvimento e o bem estar.				
DÉFICIT DE AUTOCUIDADO				
Determinação da competência para o autocuidado:				
() É capaz de adquirir ou de recuperar o autocuidado, por ação própria.				
() É capaz de adquirir ou de recuperar o autocuidado, por ação de terceiros (cuidadores).				
() Não é capaz de adquirir ou de recuperar o autocuidado:				
☐ Limitação física ☐ Limitação cognitiva ☐ Limitação financeira ☐ Outra(s) barreira(s):				
SISTEMAS DE ENFERMAGEM				
Relações que têm de ser criadas e mantidas com o paciente, para que se produza cuidados de enfermagem:				
() Executar ou agir, substituindo-a naquilo que ela não é capaz de fazer				
() Orientar e encaminhar () Dar apoio físico e/ou psicológico				
() Criar e manter um ambiente que favoreça o seu desenvolvimento () Ensinar				
Ajuda da Enfermagem: () Totalmente compensatório () Parcialmente compensatório () Apoio-educativo				
DESVIOS DE SAÚDE				
Dados vitais e medidas antropométricas:				
PA: mmHg	ITB:	P: Bpm	FR: Rpm	Temp: °C
PESO: Kg	ALT: Mts	IMC:	Glicemia	mg/dl
AVALIAÇÃO TIMERS – TECIDO/INFECÇÃO/UMIDADE/BORDAS, MARGENS E PELE PERILESÃO/REPARO/FATORES SOCIAIS				
Ferida 1	Local:			
Perda Tecidual	() Dérmica () Epidérmica () Hipodérmica () Lesão Profunda			
Tipo de tecido	() Epitelização () Granulação () Esfacelo () necrose de liquefação () Necrose coagulação () Sugere biofilme			

Mensuração	Área: C =	L=	P=	Total:
Ferida 2	Local:	Perda Tecidual e Tipo de tecido		Área:
Ferida 3	Local:	Perda Tecidual e Tipo de tecido		Área:
Ferida 4	Local:	Perda Tecidual e Tipo de tecido		Área:
Ferida 5	Local:	Perda Tecidual e Tipo de tecido		Área:
FATORES SOCIAIS	☐ Paciente compreende as necessidades de cuidado da ferida ☐ Apresenta capacidade reduzida para o autocuidado em decorrência de comorbidades e / ou fragilidade (depressão, demência, baixo nível de escolaridade) ☐ Suporte social (boas condições de: moradia, alimentação, transporte, apoio familiar) ☐ Adesão ou concordância com a via de atendimento ☐ Realiza sem ajuda as atividades da vida diária e atividades avançadas da vida diária ☐ Outros. Especificar:			
Cor da pele e Região Perilesão (ões) (Especificar F1 – F5):		Bordas/Margens (Especificar F1 – F5):		
☐ Normal ☐ Hipopigmentada ☐ Hiperpigmentada ☐ Vermelha brilhante ☐ Vermelha escura ☐ Fissuras ☐ Hiperemia. Quantos cm de extensão? _____ ☐ Calor ☐ Edema ☐ Varizes ☐ Descamação ☐ Ressecamento ☐ Eczema ☐ Prurido ☐ Dermatoesclerose ☐ Dermatite Ocre		Bordas/Margens – Aderência: ☐ Aderida ☐ Descolada ☐ Epibolia Bordas/Margens – Contorno: ☐ Regular ☐ Irregular ☐ Indistinta Bordas/Margens – Nível: ☐ Plana ☐ Desnivelada Bordas/Margens – Tipos: ☐ Fibrótica ☐ Hiperqueratosa ☐ Macerada ☐ Nenhuma		
Exsudação – Tipo (Especificar F1 – F6):		Exsudação (Especificar F1 – F6) – Quantidade:		
☐ Nenhum ☐ Seroso, amarelado ☐ Seroso, transparente ☐ Seroso, hemático ☐ Hemático ☐ Pio-hemático ☐ Purulento		☐ Escasso ☐ Pouco (< 5 gaze) ☐ Moderado (5-10 gaze) ☐ Acentuado (> 10 gaze) Exsudação (Especificar F1 – F6): – Odor: ☐ Ausente ☐ Característico ☐ Fétido ☐ Pútrido		
DIAGNÓSTICOS DE DESVIOS DE SAÚDE /RESULTADOS ESPERADOS/ INTERVENÇÕES E APRAZAMENTO				
☐ Úlcera Venosa ☐ Úlcera Arterial ☐ Úlcera Diabética	- Cuidados com ferida aberta/úlcera:			
	- Lavar membro(s) afetado(s) com água corrente e clorexidina degermante ()			
	- Secar membro(s) afetado(s) utilizando compressa ()			
	- Limpar ferida(s) com SF 0,9% em jato utilizando agulha 40x12 e seringa de 20ml ()			
	- Secar pele ao redor da lesão utilizando gaze simples ()			
	-Realizar antisepsia com PHMB: Deixar gaze umedecida agir no leito da lesão por 10 minutos ()			
	-Realizar antisepsia com água ozonizada: Deixar gaze umedecida agir no leito da lesão por 10 minutos ()			
- Realizar desbridamento: () Mecânico () Conservador () Enzimático () Autolítico				
- Mensurar Ferida conforme protocolo adotado ()				

☐ Pele Prejudicada	- Aplicar creme barreira em área perilesional () - Aplicar cobertura 1ª do curativo com: _____ - Aplicar Cobertura 2ª com: Gaze simples () + Gaze algodoada () + Atadura ()	
- Resultados esperados: Integridade da Pele melhorada, íntegra	- Verificar ITB antes de colocar bota de unha () - Administrar Ozonioterapia Tópica () Nº sessão: _____ ☐ Água ozonizada para limpeza da ferida. Dose utilizada: _____ ☐ Bag. Dose utilizada: _____ Tempo: _____ ☐ Óleo ozonizado ☐ Injeção subcutânea da mistura gasosa O2-O3. Dose utilizada e Volume total administrado: _____ - Administrar Ozonioterapia Sistêmica () Valor da G6PD: _____ Nº sessão: _____ Verificar alguma(s) da(s) condição(ões) abaixo: ☐ Deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase (favismo, anemia hemolítica aguda). ☐ Hipertireoidismo Tóxico - Status de Sepulturas com Base. ☐ Trombocitopenia menor que 50.000 e distúrbios graves da coagulação. ☐ Instabilidade cardiovascular grave. ☐ Intoxicação aguda por álcool. ☐ Infarto agudo do miocárdio. ☐ Hemorragia maciça e aguda. ☐ Durante estados convulsivos. ☐ Hemocromatose. ☐ Pacientes recebendo tratamento com cobre ou ferro por administração intravenosa. ☐ Nenhuma dessas condições, administrar Ozonioterapia Sistêmica conforme abaixo: ☐ Auto-Hemoterapia Menor (MiAH) Dose utilizada: _____ ☐ Auto-Hemoterapia Maior (AIM) Dose utilizada: _____ ☐ Solução fisiológica 0,9% ozonizada endovenosa Dose utilizada: _____ ☐ Insuflação retal da mistura gasosa oxigênio-ozônio Dose utilizada: _____	
☐ Infecção ☐ Risco de Infecção - Resultados esperados: Ausência de infecção	- Monitorar PA, FR, Pulso, Temperatura e dor e exames laboratoriais () - Avaliar a ferida quanto a presença de sinais flogísticos () - Encaminhar para consulta médica (). Justificativa: _____ - Limpar ferida com antisséptico e deixar gaze umedecida por 10 minutos no leito () - Orientar paciente e família sobre prevenção/tratamento da infecção ()	
☐ Controle da Dor Inadequado ☐ Dor por ferida ☐ Dor Vascular - Resultados esperados: Melhora ou ausência da dor	- Administrar medicação para dor no momento do curativo () - Promover conforto: buscar por posição confortável para realização do curativo () - Orientar uso de analgésicos conforme prescrição médica, 1 hora antes da realização do curativo () - Encaminhar para consulta médica ()	
☐ Edema Periférico	- Comprimir membro inferior com: () Terapia Inelástica () Terapia Elástica. Qual? - Encorajar repouso: elevar membros inferiores pelo menos 3x/dia por 30 minutos () - Monitorar circunferência da panturrilha a cada consulta ()	

- Resultados esperados: Edema Periférico ausente		
☐ Risco de queda - Resultados esperados: Evitar queda	- Orientar sobre prevenção de queda: Estimular uso de dispositivos para auxiliar na marcha e uso adequado de calçados e roupas () - Monitorar o risco de queda ()	
DIAGNÓSTICOS DE REQUISITOS UNIVERSAIS/ RESULTADOS ESPERADOS/ INTERVENÇÕES E APRAZAMENTO		
☐ Emagrecido - Resultados esperados: ganho de peso	- Orientar para dieta hiperprotéica e hipercalórica () - Orientar a importância da alimentação para cicatrização () - Pesar paciente () - Monitorar o peso ()	
☐ Sobrepeso	- Orientar para dieta saudável e hipocalórica () - Orientar a importância da alimentação para cicatrização ()	
☐ Obesidade - Resultados esperados: Redução do peso	- Pesar paciente () - Monitorar o peso ()	
DIAGNÓSTICOS DE DESENVOLVIMENTO/ RESULTADOS ESPERADOS/ INTERVENÇÕES E APRAZAMENTO		
☐ Conhecimento sobre cicatrização da ferida e doença de base prejudicados - Resultados esperados: Conhecimento eficaz	- Obter Dados de Conhecimento sobre Cicatrização de Ferida () - Apoiar capacidade para gerenciar o regime. Dar apoio físico e psicológico () - Ensinar paciente/ família sobre os cuidados com a ferida/ pés e troca de curativo: lavagem das mãos, técnica adequada no domicílio () - Ensinar paciente/ família para proteger curativo durante banho () - Orientar troca de curativo e encaminhar para USF, se necessário () - Orientar sobre autocuidado com a pele: sabonete neutro e hidratação da pele () - Orientar sobre cuidados com a ferida: trocar curativo 1º e 2º sempre que necessário () - Orientar e incentivar boas práticas de higiene corporal () - Orientar paciente/ família para comunicar qualquer intercorrência ()	
☐ Déficit de autocuidado - Resultados esperados: Promoção do autocuidado	- Planejar metas com o paciente: Ser capaz de adquirir ou de recuperar o autocuidado () - Ensinar sobre sua doença () - Orientar sobre tabagismo: estimular o abandono () - Ensinar sobre o tratamento proposto ()	
☐ Não adesão ao regime terapêutico	- Orientar o paciente e família a importância do regime no processo de cicatrização () - Reforçar adesão durante as consultas para melhora do estado geral e da ferida () - Explicar o protocolo da instituição ()	

☐ Adesão ao regime terapêutico - Resultados esperados: adesão ao regime	- Reforçar a importância do uso das meias de compressão conforme prescrição médica ()	
	- Monitorar a adesão: Conversar com familiares/ rede de apoio (equipe do posto de saúde) ()	
	- Reforçar a adesão ao regime: Entregar plano de cuidados ao paciente ()	
Outros Diagnósticos de Enfermagem e Intervenções:		
Seguimento Ambulatorial: Agendar retorno: () 2x/semana () semanal () quinzenal () mensal () Alta () Encaminhar para USF		
Exames (admissão e controle a cada 6 meses):		
☐ Hemograma com plaquetas ☐ VHS ☐ PCR ultrasensível ☐ Fibrinogênio ☐ Coagulograma (TP, TTPA, TS e TC) ☐ Ferritina ☐ Ferro sérico ☐ Cálcio total e ionizado ☐ Fósforo ☐ G6PD	☐ Colesterol Total e frações ☐ Triglicérides ☐ Fosfatase alcalina ☐ TGO ☐ TGP ☐ Gama GT ☐ DHL ☐ Bilirrubina total e frações ☐ Vitaminas D (25 OH), B12, B2 e B6	☐ Hepatites A,B, C ☐ Glicemia de Jejum ☐ Insulina ☐ Hemoglobina Glicada ☐ Ureia ☐ Creatinina ☐ Ácido Úrico ☐ Exame de urina (com medida do pH urinário) Data da última coleta:
Evolução:		
Assinatura e Nº COREN:		



Hospital **Universitário**

EBSERH
HOSPITAIS UNIVERSITÁRIOS FEDERAIS

APÊNDICE D – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

CONSULTA DE RETORNO

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE				
Paciente:				Nº Prontuário:
Data de nascimento:	Idade:	Data do atendimento:	Hora:	
REQUISITOS UNIVERSAIS E DESVIOS DE SAÚDE HISTÓRICO DE ENFERMAGEM E EXAME FÍSICO				
QUEIXAS (NUTRIÇÃO/ HIDRATAÇÃO/ ELIMINAÇÃO/ ATIVIDADE E REPOUSO/ PAPÉIS E RELACIONAMENTOS):				
COMORBIDADES: () HAS () DM () IVC () OUTRAS:				
MEDICAMENTOS EM USO:				
FATORES DE RISCO: () TABAGISMO () ETILISMO () OUTROS:				
CONHECIMENTO SOBRE SEU ESTADO DE SAÚDE/DOENÇA: () Satisfatório () Insatisfatório				
Dados vitais e medidas antropométricas:				
PA: mmHg	P: Bpm	FR: Rpm	TEMP: °C	
PESO: Kg	ALT: Mts	IMC:	GLICEMIA: Mg/dl	
ETIOLOGIA E TEMPO DE EVOLUÇÃO DA FERIDA:				
CARACTERÍSTICAS: () AGUDA () CRÔNICA () LIMPA () CONTAMINADA () INFECTADA () DOLOROSA				
TERAPIA COMPRESSIVA: () SIM () NÃO. SE SIM, QUAL?				
AVALIAÇÃO DA DOR: () SEM DOR () LEVE () MODERADA () FORTE () SEVERA () PIOR DOR				
AVALIAÇÃO TIMERS – TECIDO/INFECÇÃO/UMIDADE/BORDAS, MARGENS E PELE PERILESÃO/REPARO/FATORES SOCIAIS				
Descrever a porcentagem do tecido: 1 a 25%, de 26 a 50%, de 51 a 75% e de 76 a 100% da área total da lesão				
F1:	Local:			
Perda Tecidual	() Dérmica () Epidérmica () Hipodérmica () Lesão Profunda			
Tipo de tecido	() Epitelização () Granulação () Esfacelo () Necrose de Liquefação () Necrose coagulação () Sugere biofilme			
Mensuração	Área: C =	L =	P =	Total: Obs:
F2:	Local:			
Perda Tecidual	() Epitelização () Granulação () Esfacelo () Necrose de Liquefação () Necrose coagulação () Sugere biofilme			
Tipo de tecido	() Epitelização () Granulação () Fibrina () Esfacelo () Necrose coagulação () Sugere biofilme			
Mensuração	Área: C =	L =	P =	Total: Obs:
F3:	Local:			

Perda Tecidual	() Epitelização () Granulação () Esfacelo () Necrose de Liquefação () Necrose coagulação () Sugere biofilme		
Tipo de tecido	() Epitelização () Granulação () Fibrina () Esfacelo () Necrose coagulação () Sugere biofilme		
Mensuração	Área: C =	L=	P= Total: Obs:
F4:	Local:		
Perda Tecidual	() Dérmica () Epidérmica () Hipodérmica () Lesão Profunda		
Tipo de tecido	() Epitelização () Granulação () Esfacelo () Necrose de Liquefação () Necrose coagulação () Sugere biofilme		
Mensuração	Área: C =	L=	P= Total: Obs:
F5:	Local:		
Perda Tecidual	() Dérmica () Epidérmica () Hipodérmica () Lesão Profunda		
Tipo de tecido	() Epitelização () Granulação () Esfacelo () Necrose de Liquefação () Necrose coagulação () Sugere biofilme		
Mensuração	Área: C =	L=	P= Total: Obs:
F6:	Local:		
Perda Tecidual	() Dérmica () Epidérmica () Hipodérmica () Lesão Profunda		
Tipo de tecido	() Epitelização () Granulação () Esfacelo () Necrose de Liquefação () Necrose coagulação () Sugere biofilme		
Mensuração	Área: C =	L=	P= Total: Obs:
FATORES SOCIAIS	() Paciente compreende as necessidades de cuidado da ferida () Apresenta capacidade reduzida para o autocuidado em decorrência de comorbidades e / ou fragilidade (depressão, demência, baixo nível de escolaridade) () Suporte social (boas condições de: moradia, alimentação, transporte, apoio familiar) () Adesão ou concordância com a via de atendimento () Realiza sem ajuda as atividades da vida diária e atividades avançadas da vida diária () Outros. Especificar:		
Cor da pele perilesão (ões) e Região Perilesão (ões) (Especificar F1 – F6):		Bordas/Margens (Especificar F1 – F6):	
() Normal () Hipopigmentada () Hiperpigmentada () Vermelha brilhante () Vermelha escura () Fissuras () Hiperemia. Quantos cm de extensão? _____	() Calor () Edema () Varizes () Descamação () Ressecamento () Eczema () Prurido () Dermatoesclerose () Dermateite Ocre	Bordas/Margens - Aderência: () Aderida () Descolada () Epibolia Bordas/Margens - Nível: () Plana () Desnivelada	Bordas/Margens - Contorno: () Regular () Irregular () Indistinta Bordas/Margens - Tipos: () Fibrótica () Hiperqueratosa () Macerada

TIPO DE EXSUDATO (Especificar F1 – F6): ☐ Nenhum ☐ Seroso, transparente ☐ Hemático ☐ Purulento ☐ Seroso, amarelado ☐ Seroso, hemático ☐ Pio-hemático		EXSUDAÇÃO - Quantidade: ☐ Escasso ☐ Pouco (< 5 gaze) ☐ Moderado (5-10 gaze) ☐ Acentuado (> 10 gaze)	EXSUDAÇÃO- Odor: ☐ Ausente ☐ Característico ☐ Fétido ☐ Pútrido
DIAGNÓSTICOS DE DESVIOS DE SAÚDE /RESULTADOS ESPERADOS/ INTERVENÇÕES E APRAZAMENTO			
☐ Úlcera Venosa ☐ Úlcera Arterial ☐ Úlcera Diabética ☐ Pele Prejudicada - Resultados esperados: Integridade da Pele melhorada, íntegra	- Cuidados com ferida aberta/úlcera:		
	- Lavar membro(s) afetado(s) com água corrente e clorexidina degermante ()		
	- Secar membro(s) afetado(s) utilizando compressa ()		
	- Limpar ferida(s) com SF 0,9% em jato utilizando agulha 40x12 e seringa de 20ml ()		
	- Secar pele ao redor da lesão utilizando gaze simples ()		
	-Realizar antisepsia com PHMB: Deixar gaze umedecida agir no leito da lesão por 10 minutos ()		
	-Realizar antisepsia com água ozonizada: Deixar gaze umedecida agir no leito da lesão por 10 minutos ()		
	- Realizar desbridamento: () Mecânico () Conservador () Enzimático () Autolítico		
	- Mensurar Ferida conforme protocolo adotado ()		
	- Aplicar creme barreira em área perilesional ()		
	- Aplicar cobertura 1ª do curativo com: _____		
	- Aplicar Cobertura 2ª com: Gaze simples () + Gaze algodoadada () + Atadura ()		
	- Verificar ITB antes de colocar bota de unha (). Valor ITB:		
	- Administrar Ozonioterapia Tópica () Nº sessão: _____ ☐ Água ozonizada para limpeza da ferida. Dose utilizada: _____ ☐ Bag. Dose utilizada: _____ Tempo: _____ ☐ Óleo ozonizado ☐ Injeção subcutânea da mistura gasosa O2-O3. Dose utilizada e Volume total administrado: _____ - Administrar Ozonioterapia Sistêmica () Valor da G6PD: _____ Nº sessão: _____ Verificar alguma(s) da(s) condição(ões) abaixo: ☐ Deficiência de Glicose-6-fosfato desidrogenase (favismo, anemia hemolítica aguda). ☐ Hipertireoidismo Tóxico - Status de Sepulturas com Base. ☐ Trombocitopenia menor que 50.000 e distúrbios graves da coagulação. ☐ Instabilidade cardiovascular grave. ☐ Intoxicação aguda por álcool. ☐ Infarto agudo do miocárdio. ☐ Hemorragia maciça e aguda. ☐ Durante estados convulsivos. ☐ Hemocromatose. ☐ Pacientes recebendo tratamento com cobre ou ferro por administração intravenosa.		

	☐ Nenhuma dessas condições, administrar Ozonioterapia Sistêmica conforme abaixo: ☐ Auto-Hemoterapia Menor (MiAH). Dose utilizada: _____ ☐ Auto-Hemoterapia Maior (AIM). Dose utilizada: _____ ☐ SF 0,9% ozonizada endovenosa. Dose utilizada: _____ ☐ Insuflação retal da mistura gasosa O2-O3. Dose utilizada: _____	
☐ Infecção ☐ Risco de Infecção - Resultados esperados: Ausência de infecção	- Monitorar PA, FR, Pulso, Temperatura e dor e exames laboratoriais () - Avaliar a ferida quanto a presença de sinais flogísticos () - Encaminhar para consulta médica (). Justificativa: - Limpar ferida com antisséptico e deixar gaze umedecida por 10 minutos no leito () - Orientar paciente e família sobre prevenção/tratamento da infecção ()	
☐ Controle da Dor Inadequado ☐ Dor por ferida ☐ Dor Vascular - Resultados esperados: Melhora ou ausência da dor	- Administrar medicação para dor no momento do curativo () - Promover conforto: buscar por posição confortável para realização do curativo () - Orientar uso de analgésicos conforme prescrição médica, 1 hora antes da realização do curativo () - Encaminhar para consulta médica ()	
☐ Edema Periférico - Resultados esperados: Edema Periférico ausente	- Comprimir membro inferior com: () Terapia Inelástica () Terapia Elástica. Qual? - Encorajar repouso: elevar membros inferiores pelo menos 3x/dia por 30 minutos () - Monitorar circunferência da panturrilha a cada consulta ()	
☐ Risco de queda - Resultados esperados: Evitar queda	- Orientar sobre prevenção de queda: Estimular uso de dispositivos para auxiliar na marcha e uso adequado de calçados e roupas () - Monitorar o risco de queda ()	
DIAGNÓSTICOS DE REQUISITOS UNIVERSAIS/ RESULTADOS ESPERADOS/ INTERVENÇÕES E APRAZAMENTO		
☐ Emagrecido - Resultados esperados: ganho de peso	- Orientar para dieta hiperprotéica e hipercalórica () - Orientar a importância da alimentação para cicatrização () - Pesar paciente () - Monitorar o peso ()	
☐ Sobrepeso ☐ Obesidade - Resultados esperados: Redução do peso	- Orientar para dieta saudável e hipocalórica () - Orientar a importância da alimentação para cicatrização () - Pesar paciente () - Monitorar o peso ()	
DIAGNÓSTICOS DE DESENVOLVIMENTO/ RESULTADOS ESPERADOS/ INTERVENÇÕES E APRAZAMENTO		
☐ Conhecimento sobre cicatrização da ferida e doença de base prejudicados	- Obter Dados de Conhecimento sobre Cicatrização de Ferida () - Apoiar capacidade para gerenciar o regime () - Dar apoio físico e psicológico () - Ensinar paciente/ família sobre os cuidados com a ferida/ pés e troca de curativo: lavagem das mãos, técnica adequada no domicílio ()	

- Resultados esperados: Conhecimento eficaz ☐ Déficit de autocuidado - Resultados esperados: Promoção do autocuidado	- Ensinar paciente/ família para proteger curativo durante banho ()	
	- Orientar troca de curativo e encaminhar para USF, se necessário ()	
	- Orientar sobre autocuidado com a pele: sabonete neutro e hidratação da pele ()	
	- Orientar sobre cuidados com a ferida: trocar curativo 1º e 2º sempre que necessário ()	
	- Orientar e incentivar boas práticas de higiene corporal ()	
	- Orientar paciente/ família para comunicar qualquer intercorrência ()	
	- Planejar metas com o paciente: Ser capaz de adquirir ou de recuperar o autocuidado ()	
	- Ensinar sobre sua doença ()	
	- Orientar sobre tabagismo: estimular o abandono ()	
	- Ensinar sobre o tratamento proposto ()	
☐ Não adesão ao regime terapêutico ☐ Adesão ao regime terapêutico - Resultados esperados: adesão ao regime	- Orientar o paciente e família a importância do regime no processo de cicatrização ()	
	- Reforçar adesão durante as consultas para melhora do estado geral e da ferida ()	
	- Explicar o protocolo da instituição ()	
	- Reforçar a importância do uso das meias de compressão conforme prescrição médica ()	
	- Monitorar a adesão: Conversar com familiares/ rede de apoio (equipe do posto de saúde) ()	
	- Reforçar a adesão ao regime: Entregar plano de cuidados ao paciente ()	
Outros Diagnósticos de Enfermagem e Intervenções:		
Seguimento Ambulatorial: Agendar retorno: () 2x/semana () semanal () quinzenal () mensal () Alta () Encaminhar para USF		
Exames (admissão e controle a cada 6 meses):		
☐ Hemograma com plaquetas ☐ VHS ☐ PCR ultrasensível ☐ Fibrinogênio ☐ Coagulograma (TP, TTPA, TS e TC) ☐ Ferritina ☐ Ferro sérico ☐ Cálcio total e ionizado ☐ Fósforo ☐ G6PD	☐ Colesterol Total e frações ☐ Triglicérides ☐ Fosfatase alcalina ☐ TGO ☐ TGP ☐ Gama GT ☐ DHL ☐ Bilirrubina total e frações ☐ Vitaminas D (25 OH), B12, B2 e B6	☐ Hepatites A,B, C ☐ Glicemia de Jejum ☐ Insulina ☐ Hemoglobina Glicada ☐ Ureia ☐ Creatinina ☐ Ácido Úrico ☐ Exame de urina (com medida do pH urinário) Data da última coleta:

APÊNDICE E



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA OZONIOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: TÁSSIA LIMA BOMFIM

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47882721.6.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE APOIO A PESQUISA E A INOVACAO TECNOLÓGICA DO ESTADO DE SERGIPE
CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO
Financiamento Próprio
FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.103.460

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo "Informações Básicas da Pesquisa" (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1772101.pdf) e do "Projeto Detalhado / Brochura Investigador" (ProjetoModificado.pdf), postados em 18/09/2021.

Introdução:

A Insuficiência Venosa Crônica (IVC) de membros inferiores (MMII) é considerada um agravo à saúde pública por seu crescimento mundial expressivo, com altas taxas de incidência e prevalência, principalmente, devido ao aumento da expectativa de vida da população no Brasil e no mundo. A principal complicação da doença é a úlcera venosa (UV), que se manifesta geralmente no terço inferior dos MMII, com apresentação de lesão única de modo mais frequente, e o processo de cicatrização normalmente é longo e de alto custo, podendo evoluir de poucas semanas a vários anos (CAMPOS, 2016; PIROPO, 2016; MALAQUIAS, et. al., 2012; ABBADE, LASTÓRIA, 2006). A prevalência da IVC na população aumenta com a idade. Na Europa, 5-15% de pacientes adultos com idade entre 30 – 70 anos apresentam a doença, e destes, 1% apresenta UV. Nos Estados

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

CEP: 49.060-110

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.103.460

Unidos, em torno de 7 milhões de pessoas têm IVC, e considerando as úlceras de MMII, as de etiologia venosa são responsáveis por 70-90%, superando as arteriais, diabéticas e hansenianas (MAFFEI, et al., 2002). As úlceras venosas crônicas atuam sobre as esferas biopsicoespiritual e socioeconômica dos pacientes, o que impacta de forma negativa sobre a qualidade de vida dos mesmos (JOAQUIM, et al., 2017). Para alcançar a cicatrização da ferida e retomar a qualidade de vida pessoal e social, é primordial que o profissional de saúde e o paciente portador de UV construam a adesão como perspectiva de um cuidado compartilhado (SILVA, et al., 2019; TEIXEIRA, et al., 2019), pois conhecer e aplicar protocolos não é suficiente. Precisamos envolver o paciente como participante ativo no seu plano de cuidados, a fim de que o mesmo consiga alcançar metas e promova seu autocuidado. Dentro desse contexto, deve ser enfatizado que os profissionais de saúde que tratam desses pacientes necessitam de aportes teórico e prático para que possam seguir, de forma eficaz e segura, as recomendações de tratamentos específicos para UV a fim de acelerar a cicatrização. O Modelo ABC descreve como deve ser realizado o manejo dessa lesão. Nele, a primeira etapa "A" corresponde à avaliação e diagnóstico da úlcera; a letra "B" corresponde às boas práticas no manejo da ferida e da pele; e a letra "C" corresponde à compressão (BORGES, SANTOS, SOARES, 2017). Apesar de adotadas as recomendações supracitadas, observamos na prática clínica que muitas UV demoram a evoluir no tocante ao reparo tecidual e cicatrização completa. Por esse motivo, este estudo propõe utilizar de um tratamento adjuvante que associa os cuidados de tratamento padrão da UV (Modelo ABC) ao tratamento com ozônio, a fim de otimizar o tempo de cicatrização da lesão. O ozônio é um gás formado por três átomos de oxigênio, que foi descoberto em meados do século XIX e já era utilizado em vários países como Itália, Alemanha, Espanha, Portugal, Rússia, Cuba e China. Apesar disso, somente em 2018 essa prática foi incluída na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares do Brasil – PNPIC (BRASIL, 2018). A ozonioterapia tem sido proposta como tratamento adjuvante, devido a comprovação de seus efeitos terapêuticos (imunológicos, bactericida, fungicida e virucida), que podem otimizar o metabolismo celular e, portanto, favorecer o processo de cicatrização. Ademais, o gás age potencialmente por desencadear estresse oxidativo controlado quando administrado em doses terapêuticas precisas. Estudos apontam que existe uma melhora significativa no processo de cicatrização utilizando essa terapia, e seus resultados favorecem consistentemente sua aplicação por diversas vias (subcutânea, tópica, sistêmica) e por meio de água, óleo ou gás (FITZPATRICK, HOLLAND, VANDERLELIE, 2018; RAMIREZ-ACUÑA, et al., 2019; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, et al., 2005; BORRELLI, MONTE, BOCCI, 2015). Diante desse

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.080-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: oep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.103.460

contexto, algumas questões que norteiam a pesquisa utilizando a estratégia PICOT foram levantadas: P - Pacientes adultos ou idosos com úlcera venosa crônica I - Tratamento padrão com Curativos, Terapia Compressiva e OzônioC - Tratamento padrão com Curativos e Terapia Compressiva O - Redução total ou relativa do tamanho da úlcera venosaT – Ao longo do tratamento

Hipótese:

Quando introduzimos a ozonioterapia ao tratamento de pacientes com úlcera venosa que estão recebendo cuidados com a pele e a ferida e terapia compressiva, pode-se reduzir o tempo de cicatrização da lesão?

Metodologia Proposta:

Trata-se de um estudo experimental de natureza quantitativa, do tipo ensaio clínico randomizado, "open-label", controlado, e prospectivo.

Critério de Inclusão:

- Pacientes maiores de 18 anos de idade;
- Ambos os sexos;
- Diagnóstico médico confirmado de IVC registrado no prontuário do paciente e confirmado por USG doppler de membros inferiores;
- Presença de pulsos pedioso e tibial posterior à palpação em MMII.

Critério de Exclusão:

- Pacientes com doença infecto-contagiosa;
- Uso crônico de corticoides;• Acamado ou cadeirante;
- Diabéticos descompensados (Paciente com altos níveis glicêmicos ainda que em uso de tratamento);
- Gestantes;
- Infecção no leito da úlcera;
- Baixa adesão: Irregularidades na frequência de comparecimentos as consultas (Faltar 3 vezes sem justificativa) ou descontinuidade ao uso dos produtos.

Metodologia de Análise de Dados:

Endereço: Rua Cláudio Batista s/n°	CEP: 49.060-110
Bairro: Sanatório	
UF: SE	Município: ARACAJU
Telefone: (79)3194-7208	E-mail: cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.103.460

Os resultados serão organizados no Microsoft Excel e analisados por meio da estatística descritiva e inferencial, utilizando-se o software BioEstat 5.0. A comparação das variáveis sociodemográficas, clínicas e da lesão entre os dois grupos (A e B) será analisada pelo teste t de Student (amostras independentes) e serão expressos em média $\pm$ desvio padrão, ou de Mann-Whitney, para dados numéricos, e pelo teste exato de Fisher, para dados categóricos. A variação da área da úlcera obtida, ao longo dos seis meses (1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª) em cada grupo, será avaliada pela ANOVA de Friedman e pelo correspondente teste de comparações múltiplas de Nemenyi (não paramétrico), que identifica quais os momentos que diferem significativamente entre si e o critério de determinação de significância adotado será de 5%. Ao realizar a média aritmética dos valores encontrados a partir da % de redução da área das úlceras através do Image J em cada grupo de tratamento, será avaliado qual deles apresentou mais eficácia

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a evolução do processo de cicatrização de úlceras venosas com a utilização da ozonioterapia.

Objetivo Secundário:

Identificar os benefícios da ozonioterapia por meio de exames laboratoriais, avaliação clínica dos pacientes, registro do prontuário e fotografia das

lesões. Comparar o processo de reparo tecidual de pacientes com úlcera venosa que recebem cuidados de rotina com curativos e terapia compressiva versus grupo da intervenção, que receberá além de cuidados de rotina com curativos e terapia compressiva, administração de ozônio. Elaborar e validar um protocolo de ozonioterapia no Serviço de Cicatrização de Feridas do Ambulatório do HU-UFS

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos previstos em ambos os grupos devido aos procedimentos de rotina são: dor, desconforto e sangramento durante as técnicas de limpeza desbridamentos das lesões, alergia dos produtos utilizados (sabão, curativo, esparadrapo, gazes, ataduras), prurido (devido ao uso prolongado da bota de unna - 7 dias - ou processos alérgicos. Com relação aos exames realizados, a coleta sanguínea apresenta risco de várias punções devido a

erro de técnica, dor, hematomas e inflamação/infecção. O sumário de urina e o scan duplex geram menos complicações por serem exames não invasivos, sendo que o primeiro gera desconforto pela

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Telefone: (79)3194-7208

Município: ARACAJU

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SERGIPE - UFS



Continuação do Parecer: 5.103.460

manipulação e transporte do material biológico e o segundo pelo uso do gel (frio) durante sua realização. Com relação aos riscos relacionados ao tratamento com ozonioterapia, pode-se afirmar que este apresenta riscos mínimos por se tratar de molécula biológica, e já utilizada no tratamento de feridas em diversos países, no entanto, alguns sintomas são relatados: enjoo proveniente do odor do gás; dor/desconforto e/ou hematomas, pela picada da agulha na aplicação intramuscular de sangue ozonizado durante a técnica de auto-hemoterapia menor; dor relacionada a administração tópica do gás com o uso do óleo ozonizado e/ou na administração direta do ozônio na lesão, durante a técnica de "bag". Deve-se frisar ainda, que o ozônio nunca deve ser inalado, dessa forma, todos os cuidados devem ser realizados principalmente durante a técnica do "ensacamento" ou "bag", devido ao alto volume de gás manipulado, a fim de que não haja vazamento do gás durante a insuflação e/ou esvaziamento da bolsa, e consequentemente a inalação do mesmo, pois o ozônio pode irritar as vias respiratórias, resultando em tosse e dispneia que pode ser leve a grave.

Benefícios:

Os riscos serão atenuados devido aos efeitos decisivos no processo de cicatrização, concretizados por redução ou fechamento total da lesão, avanço cronológico do processo de reparo tecidual, alívio da dor, redução do edema e da hiperpigmentação da pele, com consequente impacto positivo na qualidade de vida do paciente e de sua autoimagem. Somado ainda aos benefícios da participação na pesquisa, têm-se o acompanhamento do paciente pela equipe médica e de enfermagem especializada, e o acesso a realização de exames, que pode diagnosticar doenças, e/ou servir para triagem e encaminhamento do paciente para outros ambulatorios, conforme necessário.

No caso do grupo que receberá ainda a ozonioterapia como tratamento adjuvante, ressalta-se seus potenciais efeitos terapêuticos (imunológicos, bactericidas, fungicidas e virucidas), que superam os riscos da terapia e que podem otimizar o metabolismo celular e, portanto, favorecer o processo de cicatrização. Além disso, o gás atua potencialmente por desencadear o estresse oxidativo controlado quando administrado em doses terapêuticas

precisas. Estudos indicam que há uma melhora significativa no processo de cura com o uso dessa terapia, e isso tem incentivado sua aplicação de várias maneiras diferentes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um ensaio clínico controlado, randomizado, do tipo "open-label", prospectivo, a ser

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.103.460

desenvolvido em pacientes acompanhados ambulatorialmente. O tempo de acompanhamento dos pacientes será de seis meses e as consultas de enfermagem no ambulatório serão semanais com realização de curativo, fotografia e planimetria por meio do software ImageJ. Os dados serão apresentados na forma de tabelas, quadros e gráficos utilizando os softwares BioEstat 5.0 e Microsoft Excel, por meio de estatística descritiva e inferencial. A comparação das variáveis sociodemográficas, clínicas e da lesão entre os dois grupos (A e B) será analisada pelo teste t de Student (amostras independentes) ou de Mann-Whitney, para dados numéricos, e pelo teste exato de Fisher, para dados categóricos. A variação da área da úlcera obtida, ao longo dos seis meses (1ª, 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª) em cada grupo, será avaliada pela ANOVA de Friedman e pelo correspondente teste de comparações múltiplas de Nemenyi (não paramétrico), que identifica quais os momentos que diferem significativamente entre si e o critério de determinação de significância adotado será de 5%

Equipe de Pesquisa:

TÁSSIA LIMA BOMFIM

ADRIANO ANTUNES DE SOUZA ARAÚJO

Orçamento Apresentado: R\$ 71.640,00

Tamanho da Amostra no Brasil: 48

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise das respostas (arquivo: "CartaResposta.pdf" postado na Plataforma Brasil em 18/09/2021) ao Parecer Consubstanciado nº 4.932.170 emitido em 26/08/2021, não foram observados óbices éticos.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Sergipe, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 510 de 2016, na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Telefone: (79)3194-7208

Município: ARACAJU

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.103.460

aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP informa que de acordo com a Resolução CNS nº 466/12, Diretrizes e normas XI. 1 – A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais e XI. 2 - XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e/ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, quando necessário; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1772101.pdf	18/09/2021 16:01:41		Aceito
Solicitação registrada pelo CEP	CartaResposta.pdf	18/09/2021 15:59:22	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
Outros	TermoImagem.pdf	18/09/2021 15:58:28	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoModificado.pdf	18/09/2021 15:57:55	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEModificado.pdf	18/09/2021 15:57:20	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
Outros	Termodecompromissoparautilizaçãodedados.pdf	10/06/2021 09:14:51	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
Outros	Termodecompromissoeconfidencialidade.pdf	10/06/2021 09:14:13	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito

Endereço: Rua Cláudio Batista s/n°

Bairro: Sanatório

UF: SE

Telefone: (79)3194-7208

Município: ARACAJU

CEP: 49.060-110

E-mail: cep@academico.ufs.br



Continuação do Parecer: 5.103.460

Outros	autorizacaoprontuarios.pdf	10/06/2021 09:13:46	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
Outros	InstrumentodeColetadeDados.pdf	10/06/2021 09:13:18	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
Outros	Termodeanuencia.pdf	10/06/2021 09:12:57	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	10/06/2021 09:12:39	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/06/2021 09:11:52	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	10/06/2021 09:11:12	TÁSSIA LIMA BOMFIM	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 12 de Novembro de 2021

Assinado por:
FRANCISCO DE ASSIS PEREIRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº
Bairro: Sanatório
UF: SE Município: ARACAJU
Telefone: (79)3194-7208 CEP: 49.060-110
E-mail: cep@academico.ufs.br

APÊNDICE F

BRASIL

Go to main content [1] Go to main menu [2] Enable high contrast [3]


ReBEC
 Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Record View

Search on trials

Public trial

RBR-9586tdy Efficacy of Ozone Treatment in Patients with Circulatory Disease (in the veins) and Leg Wounds

Date of registration: 08/10/2022 (mm/dd/yyyy)

Last approval date: 08/10/2022 (mm/dd/yyyy)

Study type:

Interventional

Scientific title:

en	pt-br	es
Evaluation of the Efficacy of Ozone Therapy Applied to the Treatment of Venous Ulcers: Randomized Clinical Trial	Avaliação da Eficácia da Ozonioterapia Aplicada ao Tratamento de Úlceras Venosas: Ensaio Clínico Randomizado	Evaluation of the Efficacy of Ozone Therapy Applied to the Treatment of Venous Ulcers: Randomized Clinical Trial

Trial identification

- UTN code:
- Public title:

en	pt-br
Efficacy of Ozone Treatment in Patients with Circulatory Disease (in the veins) and Leg Wounds	Eficácia do Tratamento com Ozônio em Pacientes com Doença Circulatória (nas veias) e Feridas nas Pernas

- Scientific acronym:
- Public acronym:

Secondaries identifiers:

- 47882721.6.0000.5546
Issuing authority: Plataforma Brasil
- 5.103.460
Issuing authority: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe

Sponsors

- Primary sponsor: Fundação Universidade Federal de Sergipe

Secondary sponsor:

- Institution: Fundação Universidade Federal de Sergipe

Supporting source:

- Institution: Fundação Universidade Federal de Sergipe

Health conditions

• Health conditions:

en

Varicose Ulcer

pt-br

Úlcera Varicosa

• General descriptors for health conditions:

enC14.907.952 Venous
Insufficiency**pt-br**C14.907.952 Insuficiência
Venosa

• Specific descriptors:

enC14.907.927.730 Varicose
Ulcer**pt-br**C14.907.927.730 Úlcera
Varicosa**Interventions**

• Interventions:

en

30 adult and / or elderly patient patients with varicose ulcers will be followed up on an outpatient basis (1x / week) for 6 months. Of these, 15 patients will receive standard treatment (ulcer cleaning, antisepsis, debridement, coverage application and compressive therapy) - control and 15 will receive in addition to the standard treatment application of ozone therapy (administration of topical ozone - through bag, water and ozonized oil and systemic). All patients will have laboratory tests at the beginning and at the end of the data collection.

pt-br

30 pacientes adultos e/ou idosos com úlcera varicosa serão acompanhados ambulatorialmente (1x/semana) durante 6 meses. Destes, 15 pacientes receberão tratamento padrão (limpeza da úlcera, antisepsia, desbridamento, aplicação de cobertura e terapia compressiva) - controle e 15 receberão além do tratamento padrão, aplicação de ozonioterapia (administração de ozônio tópico - por meio de bolsa, água e óleo ozonizado e sistêmica). Todos os pacientes farão exames laboratoriais no início e no final da coleta de dados.

• Descriptors:

en

D010126 Ozone

pt-br

D010126 Ozônio

Recruitment

• Study status: Not yet recruiting

- Countries
 - Brazil

• Date first enrollment: 10/01/2022 [mmdd/yyyy]

• Target sample size: Gender: Minimum age: Maximum age:

30	-	18 Y	0
----	---	------	---

• Inclusion criteria:

en

Patients over 18 years of age; Both sexes; Confirmed medical diagnosis of venous insufficiency recorded in the patient's medical record and

pt-br

Pacientes maiores de 18 anos de idade; Ambos os sexos; Diagnóstico médico confirmado de insuficiência venosa registrado no prontuário do paciente e

confirmed by USG doppler of the lower limbs; Presence of pedal and tibial pulses after palpation in the lower limbs

confirmado por USG doppler de membros inferiores; Presença de pulsos pedioso e tibial posterior à palpação em MMII

• **Exclusion criteria:**

en

Patients with infectious and contagious disease; Chronic use of corticosteroids; Bedridden or wheelchair; Diabetics; Pregnant women; Patients who show signs of allergy to any of the components of the Unna Boot; Infection in the ulcer bed; Low adherence; Irregularities in the frequency of visits to consultations (Missing 3 times without justification) or discontinuity in the use of the products

pt-br

Pacientes com doença infecto-contagiosa; Uso crônico de corticoides; Acamado ou cadeirante; Diabéticos; Gestantes; Pacientes que apresentem sinais de alergia a algum dos componentes da Bota de Unna; Infecção no leito da úlcera; Baixa adesão; Irregularidades na frequência de comparecimentos as consultas (Faltar 3 vezes sem justificativa) ou descontinuidade ao uso dos produtos

Study type

• **Study design:**

Expanded access program	Purpose	Intervention assignment	Number of arms	Masking type	Allocation	Study phase
	Other	Other	2	Open	Randomized-controlled	N/A

Outcomes

• **Primary outcomes:**

en

Reduction of ulcer surface area verified by calculating the greatest wound height (length) x greatest width, using a disposable ruler and multiplying the two values in centimeters. The result will show the size of the ulcer in square centimeters. In addition to the ruler, software (image tool 4.2) will be used to verify the lesion area. The initial area will be compared with the final area (after 24 weeks of treatment).

pt-br

Redução da área de superfície da úlcera verificado por meio de cálculo da maior altura da ferida (comprimento) x maior largura, utilizando régua descartável e multiplicando-se os dois valores em centímetros. O resultado mostrará o tamanho da úlcera em centímetro quadrados. Além da régua será utilizado software (image tool 4.2) para verificar a área da lesão. Será comparada a área inicial com a área final (após 24 semanas de tratamento).

• **Secondary outcomes:**

en

Improvement of the appearance of the tissue present in the bed (red, yellow or black). It will be evaluated through the physical examination during the consultation and compared with the photographs during the patient's follow-up time, which color of the tissue prevails in the bed - red,

pt-br

Melhora do aspecto do tecido presente no leito (vermelho, amarelo ou preto). Será avaliado por meio do exame físico durante a consulta e comparada com as fotografias durante o tempo de acompanhamento do paciente, qual a cor do tecido que prevalece no

yellow or black. The tissue present in the bed will be compared in greater proportion at the initial time and compared with the final time (after 24 weeks of treatment).

en

Pain reduction. Pain reduction will be assessed using the Verbal Descriptors Scale: no pain; Light; moderate; strong; severe or worse pain. Initial and final pain assessment (after 24 weeks of treatment) will be compared.

en

Perilesional area intact or with improvement. It will be evaluated through physical examination during the consultation and compared with the photographs during the follow-up time if there has been a reduction in hyperpigmentation, a reduction in eczema and an improvement in hydration. The initial perilesional area will be compared with the final one (after 24 weeks of treatment).

en

Reduction of exudate. It will be evaluated through physical examination during the consultation and compared with the photographs during the follow-up time, as well as the team's notes in the patient's chart as a parameter, whether or not there was a reduction in the amount of exudate. The initial amount of exudate will be compared with the final one (after 24 weeks of treatment).

leito - vermelho, amarelo ou preto. Será comparada o tecido presente no leito em maior proporção no tempo inicial e comparado com o tempo final (após 24 semanas de tratamento).

pt-br

Redução da dor. A redução da dor será avaliada utilizando a Escala de Descritores Verbais: sem dor; leve; moderada; forte; severa ou pior dor. Será comparada avaliação dolorosa inicial com a final (após 24 semanas de tratamento).

pt-br

Área perilesional íntegra ou com melhora. Será avaliado por meio do exame físico durante a consulta e comparada com as fotografias durante o tempo de acompanhamento se houve redução da hiperpigmentação, redução do eczema e melhora da hidratação. Será comparada a área perilesional inicial com a final (após 24 semanas de tratamento).

pt-br

Redução do exsudato. Será avaliado por meio do exame físico durante a consulta e comparada com as fotografias durante o tempo de acompanhamento, como também será utilizada as anotações da equipe no prontuário do paciente como parâmetro, se houve ou não redução da quantidade de exsudato. Será comparada a quantidade de exsudato inicial com a final (após 24 semanas de tratamento).

Contacts

Public contact

- Full name: Tássia Lima Bomfim
- Address: Rua Cláudio Batista, S/N - Palestina, Aracaju/SE
- City: Aracaju / Brazil
- Zip code: 49060-676
- Phone: +55-79-21051876
- Email: tassiaufs@gmail.com
- Affiliation: Fundação Universidade Federal de Sergipe

Scientific contact

- Full name: Tássia Lima Bomfim
- Address: Rua Cláudio Batista, S/N - Palestina, Aracaju/SE

REBEC
<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9586dy>

- City: Aracaju / Brazil
- Zip code: 49060-676
- Phone: +55-79-2105 1876
- Email: tassiaufs@gmail.com
- Affiliation: Fundação Universidade Federal de Sergipe

- Site contact
 - Full name: Tássia Lima Bomfim
 - Address: Rua Cláudio Batista, S/N - Palestina, Aracaju/SE
 - City: Aracaju / Brazil
 - Zip code: 49060-676
 - Phone: +55-79-2105 1876
 - Email: tassiaufs@gmail.com
 - Affiliation: Fundação Universidade Federal de Sergipe

Additional links:

- [Download in ICTRP format](#)

Total de Ensaios Clínicos 13105.

cadastre um novo usuário

ajuda

Existem 6230 ensaios clínicos registrados.

noticias

contato

Existem 3633 ensaios clínicos recrutando.

sobre

equipe

Existem 285 ensaios clínicos em análise.

links úteis

Existem 4693 ensaios clínicos em rascunho.

glossário



Organização
Pan-Americana
da Saúde



World Health
Organization



FIOCRUZ



SUS

MINISTÉRIO DA
SAÚDE

GOVERNO FEDERAL

BRAZIL

UNIÃO E RECONSTRUÇÃO

5 of 5
22/05/2023, 13:02

APÊNDICE G



Página 1 de 3

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
CAMPUS DA SAÚDE PROF. JOÃO CARDOSO NASCIMENTO JR.
Rua Cláudio Batista s/n – Centro de Pesquisas
CEP: 49060-100 Aracaju-SE / Telefone/Fax: (79) 2105-1783/
E-mail: ppgcs.ufs@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**OSZONOTERAPIA APLICADA AO TRATAMENTO DE ÚLCERAS VENOSAS: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Equipe de pesquisa: Enf.^a Msc.^a Tássia Lima Bomfim (tassiaufs@gmail.com) e

Prof. Dr.^o Adriano Antunes De Souza Araújo (adriasa2001@yahoo.com.br).

Prezado(a) senhor(a), estamos fazendo um estudo com pacientes que apresentam ferida nas pernas, com o objetivo de testar um novo tratamento para acelerar o fechamento dessas feridas. Os participantes dessa pesquisa serão divididos em dois grupos por meio de sorteio: grupo "C" ou grupo "O". Um grupo receberá o tratamento de rotina (grupo "C"), que já é utilizado nesse ambulatório - limpeza da ferida, curativos, terapia de compressão com meia ou bota de unna, medicamentos e realização de exames - e o outro receberá além desses cuidados, um novo tratamento chamado ozonioterapia (grupo "O").

O senhor é livre para aceitar participar ou não desse estudo, sem penalização alguma. Se você concordar em participar, nós iremos pedir por gentileza, que o senhor(a) participe do sorteio e retire um envelope com a enfermeira do ambulatório de cicatrização de feridas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (HU-UFS), a fim de saber em qual dos grupos você será incluído, e nesse caso, nós iremos acompanhar o senhor(a) durante as consultas de enfermagem desse ambulatório para avaliação, fotografias e troca de curativos. Todos os encontros acontecerão nesse ambulatório, no mesmo dia em que o senhor comparecer semanalmente para seu tratamento, e todos os curativos serão fotografados para melhor acompanhamento dos resultados.

Mediante o exposto, solicitamos que o senhor(a) tenha ciência dos procedimentos técnicos que precisarão ser realizados no estudo, assim como os riscos e benefícios relacionados a esses procedimentos, em todos os participantes da pesquisa nos dois grupos, e autorização do senhor (a) para realizarmos tais procedimentos:

Procedimento	Como é realizado?	Riscos/ Complicações	Benefícios
Limpeza da ferida	- Lavar a perna com água corrente e sabão antibacteriano; - Lavar a ferida com soro fisiológico; - Utilizar gaze umedecida com solução antisséptica.	- Desconforto (água fria) - Dor, sangramento	- Melhora do cheiro da lesão - Prevenção e tratamento de infecção - Favorece a cicatrização da ferida
Desbridamento	- A equipe de enfermagem ou médica utiliza instrumentos cortantes - lâmina e bisturi - para remover partes "ruins" ou mortas da ferida	- Sangramento/ dor	- Favorece a cicatrização da ferida
Curativo	- Aplicação de uma cobertura (ex: pomada, óleo, espuma, gel, creme) no ferimento, com a finalidade de proteger e favorecer o processo de cicatrização da ferida.	- Alergias, dor	- Proteção da ferida; - Isolamento - Prevenção e tratamento de infecção - Favorece a cicatrização da ferida
Comprimir o membro com Bota de Unna	- Tipo de curativo no formato de atadura, que depois de aplicado parece um gesso, com finalidade de aumentar a pressão na perna doente, diminuir o inchaço e melhorar a circulação sanguínea.	- Alergias, dor, coceira - Cheiro desagradável após 7 dias de uso - Risco de diminuir a circulação local	- Mesmos benefícios do curativo - Bandagem especializada, podendo ser trocada a cada 7 dias de uso - Melhora da circulação sanguínea
Verificação do Peso e altura, Pressão arterial e Pulso	- Técnicas não invasivas que utilizam de equipamentos médicos (balança, estadiômetro, estetoscópio, tensiômetro, oxímetro de pulso) para analisar o estado de saúde do indivíduo.	- Incômodo/aperto no braço durante a verificação da pressão arterial - Risco de queda ao subir na balança	- Avaliação do estado de saúde de maneira geral e analisar risco para desenvolver doenças do coração e circulação.

Coleta de sangue	- Aspira com seringa e agulha um volume de sangue para realização de exames	- Risco de picadas, contaminação por agentes externos, hematomas e até mesmo infecção	- Avaliação do estado de saúde de maneira geral. Identifica doenças que modificam a composição do sangue, como leucemia, anemia e infecções, funcionamento de órgãos importantes (rim, fígado), diagnóstico de doenças cardiovasculares (exemplo: diabetes, colesterol elevado).
Coleta de urina	- Basta o paciente colher, preferencialmente, a primeira urina da manhã em coletor próprio, que é entregue pelo laboratório do HU-UFS. Se não for possível, é preciso esperar um intervalo de duas a quatro horas após a última vez que urinou. Entregar o mais rápido possível.	Desconforto em transitar com a amostra até o laboratório.	Fornecer pistas importantes sobre doenças, principalmente sobre problemas nos rins e nas vias urinárias.
Scan Duplex	- Exame indolor e não invasivo que analisa os vasos sanguíneos, por meio de imagem ultrassonográfica em busca de alterações na circulação sanguínea.	- Desconforto pelo uso de gel (gelado) para ultrassom	- Avaliação da circulação sanguínea e diagnóstico mais preciso do problema de saúde.

Se você for sorteado no grupo "O", além dos procedimentos listados na tabela acima, gostaríamos de pedir autorização para realizar também, administração de ozônio no senhor(a). A ozonioterapia é um tratamento que usa o gás chamado ozônio a partir do oxigênio medicinal para tratar várias doenças. No tratamento de feridas, utilizaremos a ozonioterapia com o objetivo de matar bactérias, manter seu ferimento limpo e sem infecção, e por isso acelerar o fechamento da ferida. Existem várias formas de administrar ozônio, e no nosso estudo utilizaremos de quatro formas:

1. Por meio da água: O gás ozônio será borbulhado na água que utilizaremos para lavar sua ferida;
2. Por meio de uma bolsa plástica: colocaremos um saco na perna do senhor(a) que tem a ferida e o gás vai encher a bolsa ficando em contato com seu ferimento por 30 minutos;
3. Por meio do óleo: depois da limpeza, aplicaremos uma fina camada de um óleo que tem ozônio na composição e depois fecharemos o curativo com gaze;
4. Por meio do sangue: com uma seringa e agulha vamos retirar uma pequena quantidade de sangue do senhor(a) - 5 ml - e misturar com o gás ozônio. Depois de misturar, vamos injetar novamente esse sangue no senhor na região das nádegas. Esse tratamento é uma terapia que estimula o seu sistema de defesa, como se fosse uma vacina. O senhor(a) receberá 10 injeções dessa mistura, na frequência de 1x/semana (No dia de sua consulta agendada no ambulatório).

Se o senhor aceitar nosso convite para participar dessa pesquisa, você ou sua família não receberão nenhum pagamento pela participação e não terão nenhuma despesa, pois, as informações necessárias para o estudo, serão coletadas nos dias em que o senhor(a) já possuir consulta agendada no ambulatório que o acompanha. No entanto, caso seja necessário comparecer ao ambulatório em dias que não tenha consulta agendada, ou seja, apenas por conta da pesquisa, haverá ressarcimento de suas despesas e de seu acompanhante, como gastos com alimentação e transporte, que serão custeados pela nossa equipe.

O senhor(a) também terá total acesso aos resultados desse estudo. Esses dados ficarão armazenados em arquivos individuais por um período de 5 anos após o término da pesquisa, com todas as imagens e informações sobre as avaliações do senhor(a), sob a responsabilidade dos pesquisadores e somente serão utilizados para esse projeto de pesquisa. Para esse estudo também serão coletadas informações do seu prontuário (ex: dados cadastrais, evolução da equipe multidisciplinar, resultados de exames).

Se precisar de mais alguma informação sobre o estudo e/ou outras informações, você poderá entrar em contato para falar diretamente com a equipe técnica da pesquisa nos telefones (79) 2105-1876 (Ambulatório de Cicatrização de Feridas) e (79) 2105-1776 (Ambulatório do HU-UFS). O senhor(a) poderá também entrar em contato com a pesquisadora responsável (Enfermeira Tássia) no telefone (79) 99942-69-52 e/ou no seguinte endereço: Rua C, nº 151, Residencial Porto Sul, bairro Aruanda, Aracaju/SE.

Ainda assim, caso necessite esclarecer dúvidas, fazer reclamações ou alguma denúncia, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). A principal função do CEP é de proteger os participantes humanos nas pesquisas. O CEP do HU-UFS fica localizado no endereço: Rua Cláudio Batista s/nº Bairro: Sanatório - Aracaju CEP: 49.060-110 - SE. Contato por e-mail: cep@academico.ufs.br. Telefone e horários para contato: (79) 3194-7208 - Segunda a Sexta-feira das 07 às 12h.

É importante que o senhor(a) tenha conhecimento sobre os benefícios e riscos do tratamento neste ambulatório e de sua participação na pesquisa. Os benefícios são: cicatrização total ou parcial da ferida, redução ou eliminação da dor, do inchaço, do escurecimento da pele, visando melhorar a sua condição de saúde, auto-imagem e qualidade de vida. O senhor(a) também terá acesso a realização de exames para verificar seu estado de saúde, e assistência de enfermagem e médica especializada e de referência, além de outras formas de tratamento que sejam indicadas pela equipe do ambulatório e que sejam ofertadas no âmbito do HU-UFS. No entanto, para este tratamento não há, assim como para qualquer outro, garantia de sucesso terapêutico, seja total ou parcial.

Em relação aos possíveis riscos, poderão ocorrer alergia a componentes dos curativos, dor e sangramento pela manipulação da(s) ferida(s) com instrumentais cirúrgicos cortantes. Poderá ocorrer também dor, inflamação das veias e hematomas nos braços devido a realização de coleta de sangue para realização de exame. Se o senhor receber ainda a ozonioterapia, é importante saber que este tratamento apresenta riscos mínimos, apesar disso, sintomas como enjoo por causa do cheiro do gás, dor/desconforto e/ou hematomas pela picada de agulha nas injeções, dor e/ou ardor da ação do óleo ozonizado e da ação do gás na ferida podem ocorrer. É importante saber também, que o ozônio NUNCA deve ser inalado, pois ele pode irritar as vias respiratórias, resultando em tosse e falta de ar.

No entanto, se alguma dessas complicações ocorrer, o senhor(a) será assistido imediatamente pela nossa equipe assistencial que foi treinada para agir nessas situações, e que tomará as providências e cautelas necessárias para evitar e/ou reduzir esses efeitos (Ex: administração de medicação para dor, realização de curativos compressivos, oferta de máscaras que possuam melhor vedação, aplicação de compressas para alívio da dor pós-punção, administração de vitamina C e medidas para melhorar a falta de ar, se necessário – administração de medicamentos e oxigênio, conforme indicação médica).

Entretanto, caso o senhor(a) venha a sofrer qualquer tipo de complicação e/ou dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não nesse documento, a equipe de pesquisa e equipe técnica irão proporcionar assistência imediata ao senhor(a) em todas as fases do estudo, bem como se responsabilizam pela assistência gratuita e integral ao senhor(a). Além disso, se algum dano ocorrer, você deve saber ainda, que têm direito à indenização através das vias judiciais, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas, nas diferentes fases desse estudo.

O (a) senhor (a) poderá a qualquer tempo, retirar e/ou negar a sua participação na pesquisa e manifestar-se no sentido de responder apenas aos questionamentos que não lhe causem desconforto, sem se preocupar em perder os benefícios do estudo e da continuidade do seu atendimento no ambulatório. Assim como, o senhor(a) deve ter ciência que, no caso do não comparecimento às consultas de enfermagem ou o não cumprimento de cuidados básicos (Ex: falta de higiene com o curativo, não tomar os remédios e/ou tratamentos prescritos pelo médico) será retirado do grupo de pesquisa. É importante saber também que, esse estudo poderá ser encerrado, caso as avaliações dos participantes demonstrem a ineficácia do tratamento proposto, e nesse caso, o participante de pesquisa receberá assistência gratuita e integral. No entanto, se o tratamento proposto (com ozonioterapia) apresentar melhor resultado, os participantes de pesquisa dos dois grupos terão o direito de recebê-lo gratuitamente pelo tempo necessário.

O (a) paciente _____ qualificado (a) no final deste documento declara, para todos os fins legais, que dá plena autorização à equipe de pesquisa e técnica do ambulatório de cicatrização de feridas e cirurgia vascular para realização de curativos, administração de ozônio, desbridamentos, exames, coleta de sangue e procedimentos necessários ao seu tratamento. Declara ainda, que após esclarecimentos dados pela equipe, compreendeu que a ozonioterapia é um tratamento complementar e não alternativo, e que informações detalhadas sobre o seu diagnóstico e os procedimentos a serem adotados neste tratamento também foram explicitados, assim como seus riscos e benefícios.

O(a) senhor(a) autoriza a execução de fotografias, filmagens, acesso ao prontuário, cópias de laudos/resultados de exames, de procedimentos e sua utilização em estudos e pesquisas que objetivem o avanço científico, como, por exemplo, palestras, congressos, jornadas e eventos científicos, desde que preservada sua identidade, observadas a confidencialidade, o sigilo e a privacidade dos seus dados pessoais e identificação. O seu nome não será revelado em nenhum momento e será utilizado um número em seu lugar (Ex: Paciente Nº 1, 2, 3...).

Participante Grupo: () Controle (Tratamento padrão) () Intervenção (Tratamento padrão e Ozonioterapia)

Este documento é confeccionado em duas vias, de igual teor, com todas as páginas rubricadas, sendo uma entregue ao participante e a outra ficará em posse do pesquisador responsável.

Aracaju/SE, ____/____/____

“Li, entendi e fui esclarecido(a) em minhas dúvidas, dando meu consentimento para a realização do tratamento acima proposto”.

Assinatura do (a) participante da pesquisa ou Responsável: _____

Assinatura do Pesquisador