

A ozonioterapia na cicatrização de feridas crônicas de membros inferiores: uma série de casos*Ozone therapy in the healing of chronic wounds of the lower limbs: a case series**Ozonoterapia en la cicatrización de heridas crónicas de miembros inferiores: serie de casos***Camila Mendonça de Moraes¹**

ORCID: 0000-0001-5544-8409

Antonio Waldir Bezerra**Cavalcanti Teixeira¹**

ORCID: 0000-0003-0961-9902

¹Associação Brasileira de Ozonioterapia. São Paulo, Brasil.**Como citar este artigo:**

Moraes CM, Teixeira AWBC. A ozonioterapia na cicatrização de feridas crônicas de membros inferiores: uma série de casos. Glob Acad Nurs. 2022;3(2):e254. <https://dx.doi.org/10.5935/2675-5602.20200254>

Autor correspondente:

Camila Mendonça de Moraes

E-mail:

camilamendonca1@hotmail.com

Editor Chefe: Caroliny dos Santos
Guimarães da Fonseca
Editor Executivo: Kátia dos Santos
Armada de Oliveira

Submissão: 10-03-2022**Aprovação:** 06-04-2022**Resumo**

Objetivou-se realizar o relato descritivo de uma série de casos clínicos sobre os efeitos da utilização da Ozonioterapia como adjuvante no processo de cicatrização de feridas crônicas em pacientes adultos que realizam tratamento ambulatorial com profissional de Enfermagem. Trata-se de um relato de experiência de uma série de casos clínicos ocorrida em uma cidade do Estado de Minas Gerais entre março de 2020 e julho de 2021. No período de coleta de dados, foram atendidos 52 pacientes no referido consultório. Destes foram selecionados 03 pacientes adultos, portadores de feridas de membros inferiores, para realizar a descrição e o relato dos casos e que aceitaram a participar do estudo. Os 03 pacientes analisados eram do gênero feminino, uma paciente com 82 anos, uma com 58 anos e uma paciente, com 30 anos. O tipo das lesões foi: 1(33,3%) lesão arterial, 1 (33,3%) lesão venosa com erisipela, 1 (33,3%) fascíte necrosante. O ozônio aplicado em lesões cutâneas pode favorecer o processo de cicatrização, especialmente se associado ao cuidado clínico por profissional habilitado e com expertise no tratamento de feridas, contudo estudos mais robustos são necessários.

Descritores: Ozonioterapia; Ferimentos e Lesões; Cicatrização; Técnicas de Fechamento de Ferimentos; Terapias Complementares.

Abstract

The aim was to carry out a descriptive report of a series of clinical cases on the effects of using ozone therapy as an adjuvant in the healing process of chronic wounds in adult patients undergoing outpatient treatment with a nursing professional. This is an experience report of a series of clinical cases that took place in a city in the State of Minas Gerais between March 2020 and July 2021. During the data collection period, 52 patients were treated in that office. Of these, 03 adult patients with lower limb wounds were selected to describe and report the cases and who agreed to participate in the study. The 03 patients analyzed were female, one was 82 years old, one was 58 years old and one was 30 years old. The type of lesions was 1 (33.3%) arterial lesion, 1 (33.3%) venous lesion with erysipelas, 1 (33.3%) necrotizing fasciitis. Ozone applied to skin lesions can favor the healing process, especially if associated with clinical care by a qualified professional with expertise in wound care; however, more studies that are robust are needed.

Descriptors: Ozone Therapy; Wounds and Injuries; Healing; Wound Closure Techniques; Complementary Therapies.

Resumen

El objetivo fue realizar un reporte descriptivo de una serie de casos clínicos sobre los efectos del uso de la ozonioterapia como coadyuvante en el proceso de cicatrización de heridas crónicas en pacientes adultos en tratamiento ambulatorio con un profesional de Enfermería. Este es un relato de experiencia de una serie de casos clínicos que ocurrieron en una ciudad del Estado de Minas Gerais entre marzo de 2020 y julio de 2021. Durante el período de recolección de datos, 52 pacientes fueron atendidos en ese consultorio. De estos, se seleccionaron 03 pacientes adultos con heridas en miembros inferiores para describir y reportar los casos y que aceptaron participar en el estudio. Los 03 pacientes analizados eran del sexo femenino, uno de 82 años, otro de 58 años y otro de 30 años. El tipo de lesiones fue: 1 (33,3%) lesión arterial, 1 (33,3%) lesión venosa con erisipela, 1 (33,3%) fascitis necrosante. El ozono aplicado a las lesiones de la piel puede favorecer el proceso de curación, especialmente si se asocia con la atención clínica de un profesional calificado con experiencia en el cuidado de heridas, sin embargo, se necesitan estudios más sólidos.

Descritores: Terapia de Ozono; Heridas y Lesiones; Cicatrización; Técnicas de Cierre de Heridas; Terapias Complementarias.



Introdução

Feridas crônicas oneram significativamente o sistema de saúde e impactam negativa e progressivamente a vida de pacientes portadores das mesmas, atingindo 3,33% da população em todo o mundo. A prevalência de feridas crônicas em membros inferiores vem crescendo a cada dia, e, muitos pacientes permanecem vários anos convivendo com o problema. A Ozonioterapia tem sido proposta como tratamento adjuvante para o tratamento de feridas crônicas, agindo potencialmente na cicatrização do tecido, evitando estresse oxidativo e promovendo ação bactericida e fungicida¹⁻³.

Feridas crônicas são definidas como qualquer descontinuidade da pele que precisam do período de tempo para curar maior que 3 meses^{4,5}.

A cicatrização de feridas envolve um processo reparador que inclui as seguintes fases: inflamatória, angiogênese (proliferativa), deposição de matriz (síntese do colágeno) e epitelização. Cada ferida tem um tempo de cura que envolve vários fatores, dentre eles: tipo da ferida (insuficiência vascular, insuficiência arterial, neuropatia, artrite reumatóide, diabetes, tumores, osteomielite crônica, trauma, queimaduras, doenças hematológicas, infecção, pressão, etc); condições clínicas do paciente (idade, comorbidades); condições de higiene do paciente; tipo de tratamento; condição financeira, dentre outros⁵.

O Enfermeiro é o profissional que interage dia a dia com os pacientes portadores de lesões, e são referências salutaras no que diz respeito a evolução clínica dos diversos tipos de pacientes e suas respectivas lesões de pele. Nesse sentido, essa profissão avança a cada dia na área da saúde, no desenvolvimento de estudos que possam subsidiar suas práticas e garantir um cuidado de alta qualidade e acessível à maioria dos pacientes.

O Parecer Normativo n.º 001/2020 do Conselho Federal de Enfermagem regulamenta a Ozonioterapia como prática do Enfermeiro no Brasil e garante o Enfermeiro Ozonioterapeuta como capaz de atuar e prescrever um plano de cuidados de intervenção de Enfermagem na promoção de uma melhor qualidade de vida e segurança dos cuidados prestados³.

O ozônio é um gás composto por 3 átomos de oxigênio com estrutura cíclica, foi inicialmente descoberto como um oxidante e desinfetante em 1834 exercendo importante efeito no tratamento de amputações em soldados durante a Primeira Guerra Mundial. Desde então, inúmeros pesquisadores estudaram os efeitos do ozônio no tratamento de feridas cutâneas, dentre outras afecções com a melhoria satisfatória dos resultados de cura^{1,3,7,8}.

O ozônio, sendo um potente oxidante, melhora a oxigenação sanguínea, a flexibilidade dos eritrócitos é aumentada, facilitando a passagem dos mesmos pelos vasos capilares, garantido um melhor suprimento de oxigênio tecidual, reduz a adesão plaquetária, atua como analgésico, anti-inflamatório e estimulante do sistema de crescimento do tecido de granulação, e quando em contato com fluidos orgânicos, promove a formação de moléculas reativas de oxigênio, melhorando o fluxo sanguíneo, as quais influenciam eventos bioquímicos do metabolismo celular, o

que proporciona benefícios à reparação tecidual facilitando o crescimento do tecido epitelial, inibe o crescimento bacteriano, além do efeito antimicrobiano^{8,9}.

O ozônio aplicado em lesões cutâneas pode favorecer o processo de cicatrização, especialmente se associado ao cuidado clínico por profissional habilitado e com expertise no tratamento de feridas. Nesse sentido, vários grupos de estudo no mundo todo têm fomentado evidências que recomendam sua utilização^{1,3-8}.

Uma revisão sistemática com metanálise, reuniu 9 estudos com um total de 453 pacientes e apontou melhora significativa no fechamento da ferida com o advento da Ozonioterapia, e comparado com o cuidado convencional, a terapia de ozônio como um tratamento avançado de cuidados de feridas pode melhorar a proporção de feridas crônicas curadas em uma quantidade menor de tempo⁸.

Resultados preliminares de outra metanálise em andamento, que tem como desfecho primário a proporção de participantes com feridas completamente curadas e como desfechos secundários a incidência de eventos adversos, amputação, qualidade de vida, duração da internação e custo, com minuciosa descrição de sua sistematização sugere um número crescente de evidências relacionadas a temática com resultados de sucesso¹.

Outras pesquisas apontam que o tratamento de feridas crônicas com ozonioterapia podem ser clinicamente válidas e financeiramente econômicas, contudo novos estudos, melhores delineados e em novos contextos são necessários para reforçar as evidências já existentes sobre o assunto.

No Brasil, a ozonioterapia vem ganhando força exponencialmente em várias profissões. A Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ) criada em 2011 no Brasil, viabiliza o desenvolvimento de pesquisas relacionadas às diversas aplicações da ozonioterapia, inclusive por Enfermeiros que atuam no tratamento de feridas. Neste íterim, são escassas as evidências clínicas em nosso país, considerando as especificidades de nossa população sobre a implicação da utilização do Ozônio no tratamento de feridas crônicas como terapia adjuvante no processo de cuidado do Enfermeiro que atua no processo de cicatrização de feridas.

Assim, iniciamos o desenvolvimento desse estudo, no intuito de que este sirva de base para a condução de estudos com delineamento mais robusto. A presente pesquisa também visa contribuir para a melhoria da prática clínica dos profissionais de enfermagem e outros que contribuem para o Cuidado do Paciente portador de feridas crônicas.

O objetivo deste estudo é realizar o relato descritivo de uma série de casos clínicos sobre os efeitos da utilização da Ozonioterapia como adjuvante no processo de cicatrização de feridas crônicas em pacientes adultos que realizam tratamento ambulatorial com profissional de Enfermagem.

Metodologia

Este estudo é do tipo relato de experiência de uma série de casos clínicos.

Os estudos que caracterizam “série de casos” consistem na cuidadosa e minuciosa descrição, por um ou



mais profissionais especialistas, do diagnóstico e evolução da doença de um pequeno número de pacientes. É o tipo mais básico de estudo clínico e tem grande tradição na medicina. Este tipo de estudo serve para elucidar os mecanismos das doenças e dos tratamentos, a partir de estudos clínicos e laboratoriais altamente detalhados e metodologicamente sofisticados de um paciente ou de um pequeno grupo de pacientes. São de boa qualidade se baseados em um conjunto de casos, onde há uniformidade de tratamento^{10,11}.

Estudos de uma série de casos não fornecem informações para comparação entre tratamentos, contudo podem ser vistas como o primeiro elo de uma cadeia de evidências a serem obtidas. As opiniões sobre a etiologia, prevenção e terapêutica, frequentemente encontradas nas conclusões destes artigos, devem ser vistas como o primeiro elo de uma cadeia de evidências a serem obtidas^{12,13}.

A população deste estudo compreende pacientes adultos, atendidos em Consultório de Enfermagem e acompanhados para tratamento ambulatorial, para cuidado e tratamento de feridas crônicas de membros inferiores.

O consultório de Enfermagem em que o estudo foi desenvolvido, se localiza em uma cidade da Região Sul de Minas Gerais, é composto por uma sala de recepção, sala de avaliação e atendimento e uma área de reprocessamento de materiais. Os atendimentos foram realizados por Enfermeira habilitada para a prática e prescrição da Ozonioterapia e com expertise no tratamento de pacientes portadores de lesões e doenças crônicas e degenerativas.

Os pacientes foram acompanhados e o detalhamento de seus casos descritos desde o primeiro dia de acompanhamento até a completa cicatrização das feridas.

Os pacientes incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido confirmando a concordância da sua participação, sendo estes livres para desistir da participação a qualquer tempo, sem o prejuízo de seu tratamento, sendo assim excluídos do estudo.

Os dados foram coletados em Formulário de Assistência a Paciente Portador de Feridas, que continuam dados sobre a caracterização do paciente, descrição das características da ferida (tecido intralesional e extralesional, tamanho da ferida, presença de exsudato), tipo do tratamento clínico e cobertura, eventos adversos e relatos específicos do paciente.

A coleta de dados ocorreu entre março de 2020 e julho de 2021.

Todos os pacientes foram tratados de acordo com a fase da cicatrização e a necessidade de cuidado com a ferida e em todas as sessões de atendimento foi utilizada a *Bag* (bolsa plástica sem látex vedada) com mistura de gases oxigênio-ozônio na concentração de 60mcg, com tempo de 20 minutos de 48 em 48 horas ou de acordo com a especificidade e necessidade de cada paciente.

Os casos foram descritos de acordo com os dados da primeira consulta e subsequente evolução até o fechamento completo das feridas.

O presente estudo respeitou os preceitos ético-científicos da Resolução n.º 466 de 12 de dezembro de 2012 para pesquisas envolvendo seres humanos, está incluído no escopo de estudos desenvolvidos pela ABOZ, e inscrito na Plataforma Brasil para avaliação do Comitê Nacional de Ética e Pesquisa (CONEP).

Relato da Experiência

No período de coleta de dados, foram atendidos 52 pacientes no referido consultório. Destes foram selecionados 03 pacientes adultos, portadores de feridas de membros inferiores, para realizar a descrição e o relato dos casos e que aceitaram a participar do estudo.

Os 03 pacientes analisados eram do gênero feminino, uma paciente com 82 anos, uma com 58 anos e uma paciente, com 30 anos. O tipo das lesões foi: 01 (33,3%) lesão arterial, 01 (33,3%) lesão venosa com erisipela, 01 (33,3%) fascíte necrosante. Todas as lesões eram crônicas com tempo de existência que variou de 01 a 12 anos e são descritos a seguir:

Caso 1

Paciente sexo feminino, 58 anos, portadora de artrite reumatoide e insuficiência venosa, apresenta lesões venosas crônicas, sequelas de infecção por erisipela, em Perna Direita há 12 anos. Realizava cuidados domiciliares, após inúmeras tentativas de cuidados especializados sem melhora. A pele de todo o membro estava bem fragilizada, em decorrência do contato com o exsudato úmido da ferida, o membro edemaciado e com cacifo 2+/4+. Paciente relatava dor quando permanecia em pé por longos períodos, o que inviabilizou seu trabalho como balconista.

À primeira avaliação, em 23 de setembro de 2020, as lesões localizadas em terço médio, face anterior de perna Direita, apresentavam tecido desvitalizado amarelado espesso (esfacelo ressecado e fibrina) e bem aderido, dimensões respectivamente 1,5 x 1,5 cm e 7,0 x 5,0 x 0,4cm de profundidade.

Tratamento: Limpeza com água morna e clorexedina degermante, debridamento mecânico de esfacelos aderidos + Bag O3 60mcg por 20 min 3 vezes por semana. As coberturas variaram de acordo com a necessidade de cuidado da ferida, foi utilizado óleo ozonizado 600ppm em região perilesionar e em todo o membro.

Já no primeiro mês de tratamento a característica da pele de todo o membro estava bem melhor, hidratada e brilhante. Os cuidados com a ferida envolveram debridamento mecânico por parte da profissional, até que todo o tecido desvitalizado fosse eliminado. Foi observada grande facilidade de remoção de esfacelos e a eliminação total do biofilme. A ferida tinha 0,4cm de profundidade e a reestruturação do tecido aumentou o período de cicatrização. Contudo, a cada semana chegou-se a observar a diminuição de até 0,5cm² da área da maior ferida. O tratamento completo finalizou em 11 de dezembro de 2020, com duração total de 3 meses e meio (Figura 1).



Figura 1. Sequência de fotos da evolução do tratamento do Caso 1. Guaxupé, MG, Brasil, 2021



Caso 2

Paciente sexo feminino, 82 anos, portadora de lesão crônica com comprometimento arterial, localizada em terço inferior lateral de perna esquerda.

A paciente havia realizado diversos tipos de tratamentos anteriores sem sucesso a 5 anos e parou de realizar suas atividades da vida diária devido a dor intensa.

À primeira avaliação em 26 de abril de 2021 paciente referiu dor extrema, especialmente ao elevar o membro. Ferida com 11 cm x 9,0 cm, com biofilme e esfacelos amolecidos aderidos, tecido perilesionar pálido e sensível em região maleolar externo de pé esquerdo.

Tratamento: Foi realizada a limpeza com água morna e clorexedina degermante, debridamento mecânico cuidadoso de esfacelos + Bag O3 60mcg por 20 min 3 vezes por semana. As coberturas variaram de acordo com a necessidade de cuidado da ferida e fase de cicatrização.

A evolução semana a semana demonstrou nítida melhora no tamanho e característica do tecido da ferida, a eliminação do biofilme e do esfacelo, diminuição progressiva da dor e crescimento do tecido de granulação e posterior epitelização. O tratamento completo finalizou 26 de agosto de 2021, com duração total de 4 meses até o fechamento da ferida, paciente sem dor, com retorno às atividades habituais (Figura 2).

Figura 2. Sequência de fotos da evolução do tratamento do Caso 2. Guaxupé, MG, Brasil, 2021



Caso 3

Paciente sexo feminino, 28 anos, portadora de lúpus eritematoso, apresenta lesão crônica decorrente de fasciíte necrosante secundária a procedimento cirúrgico para fechamento pós trauma de acidente automobilístico corrigido com cirurgia em pé Direito. Após a realização da 1ª cirurgia houve necrose do tecido suturado que levou a 2ª cirurgia para debridamento cirúrgico. Após a 2ª cirurgia não houve continuidade de tratamento profissional, a paciente tratava em domicílio a lesão a mais de um ano e meio, tendo piora progressiva de dor, odor, edema e exsudato, a ponto da mesma não conseguir se locomover tamanha dor.

À primeira avaliação observou-se edema de pé 4+/4+, pele perilesionar hiperemiada e sensível, ferida com celulite, fibrina e pontos de granulação. Paciente relatava dor intensa, dificultando os cuidados e a limpeza com a ferida.

Tratamento: Limpeza com água morna e clorexedina degermante, debridamento mecânico e químico de fibrina e esfacelos + Bag O3 60mcg por 20 min 1 vez por semana.

As coberturas variaram de acordo com a necessidade de cuidado da ferida sendo no início debridante

químico e posterior cobertura para proteção do tecido de granulação.

A evolução desta paciente foi espetacular. Após a primeira sessão foi visível o crescimento de tecido de granulação. De uma sessão para outra o tamanho da lesão

chegou a diminuir pela metade. O tratamento pouco menos de 2 meses até o fechamento completo da lesão, paciente retomou as atividades laborais, sem dor e sem edema (Figura 3).

Figura 3. Sequência de fotos da evolução do tratamento do Caso 3. Guaxupé, MG, Brasil, 2021



Discussão

Foram descritos neste estudo três casos, de pacientes com feridas crônicas, submetidos a diversos tipos de tratamento por longos períodos, sem evolução satisfatória e sem sucesso.

Em todos os casos, mesmo sendo feridas com características distintas, bem como considerando a particularidade e comorbidades de cada paciente, a profissional que conduziu o tratamento conseguiu perceber a diminuição do biofilme das feridas, a diminuição do relato de dor e melhora na coloração e características do tecido, o que pode ter sido ocasionado pela terapia pró-oxidativa, melhorando a oxigenação, promovendo ação bactericida e favorecendo positivamente o processo de cicatrização.

Não foram observados relatos de dor ou desconforto, ou qualquer outra intercorrência durante a utilização tópica do Ozônio em Bag. Revisões sistemáticas internacionais apontaram melhora significativa no fechamento da ferida com o advento da Ozonioterapia, e comparado com o cuidado convencional, a terapia de ozônio como um tratamento avançado de cuidados de feridas pode melhorar a proporção de feridas crônicas curadas em uma quantidade menor de tempo^{1,8}.

Mesmo considerando que o cuidado de Enfermagem para paciente portador de ferida crônica é essencial, bem como a avaliação correta da necessidade do tecido e da escolha adequada da cobertura para favorecer o processo de cicatrização, a utilização da tecnologia nestes casos demonstrou-se como um diferencial, em especial com relação ao tempo de fechamento das feridas. Clinicamente foi possível observar que o advento da Ozonioterapia nos pacientes descritos favoreceu a oxigenação do tecido e contribuiu na melhor perfusão do tecido de granulação e posteriormente neopitelizado.

O tempo de cicatrização em pacientes portadores de feridas crônicas é um fator que interfere diretamente em sua qualidade de vida. Estudos demonstram que a presença

de lesões cutâneas acarreta efeitos negativos no bem-estar, independentemente do local de atendimento, estando diretamente associada à resposta emocional frente às condições fisiológicas dos aspectos relacionados à saúde, além do estigma de estar com a lesão levando-as a desenvolverem problemas relacionados ao isolamento social^{5,14}. Ressalta-se a importância de estratégias diferenciadas para reduzir o impacto causado pelos fatores clínicos nas feridas, uma vez que se trata de aspectos que podem ser atenuados ou evitados pelos profissionais de saúde mediante a avaliação da lesão e a escolha do tratamento adequado^{14,15}.

Outros pacientes tratados pela mesma profissional, com o mesmo cuidado em favorecer o processo de cicatrização não tiveram o tempo de cicatrização tão curto sem a utilização de ozonioterapia. Especialmente em casos de lesões com infecções ou com comprometimento arterial. Nesses casos foi clinicamente visível a diferença da oxigenação dos tecidos proveniente da terapia pró-oxidativa.

Estudos do tipo "Série de Casos" (*case series*) não fornecem informações para comparação entre tratamentos, contudo podem ser vistas como o primeiro elo de uma cadeia de evidências a serem obtidas¹².

Assim, o intuito da realização deste estudo é de que este sirva de base para a condução de estudos com delineamento mais robustos no Brasil, considerando as particularidades de nossa população, tipos de lesões, clima, bem como os hábitos de vida.

Considerações Finais

O ozônio aplicado em lesões cutâneas pode favorecer o processo de cicatrização, especialmente se associado ao cuidado clínico por profissional habilitado e com expertise no tratamento de feridas, contudo estudos mais robustos são necessários.

A presente pesquisa também visa contribuir para a melhoria da prática clínica dos profissionais de enfermagem,

estimulando o uso da Ozonioterapia como terapia adjuvante para o Cuidado do Paciente portador de feridas crônicas.

Referências

1. Wen Q, Liu D, Wang X, Zhang Y, Fang S, Qiu X, Chen Q. Effects of ozone for treating chronically refractory wounds and ulcers: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May 29;99(22):e 20457. doi: 10.1097/MD.00000000000020457. PMID: 32481453.
2. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozonotherapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*. 2018 Aug;15(4):633- 644. doi: 10.1111/iwj.12907
3. Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ). O que é a ozonioterapia? [Internet]. 2021 [acesso em 20 ago 2022]. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/ozonize-se/o-que-e-ozonioterapia/>
4. European Wound Management Association (EWMA). Education [Internet]. 2021 [acesso em 20 ago 2022]. Disponível em: <https://ewma.org/what-we-do/education>
5. Markova A, Mostow EN. US skin disease assessment: ulcer and wound care. *Dermatol Clin*. 2012;30(1):107–11. doi: 10.1016/j.det.2011.08.005
6. Gethin G, van Netten JJ, Probst S, Touriany T, Sobotka L. The impact of patient health and lifestyle factors on wound healing, Part 2: Physical activity and nutrition. *J Wound Management*. 2022;2(Supl.1) DOI: 10.35279/jowm2022.23.01.sup01.02.
7. Borges GÁ, Elias ST, Silva SMM da, Magalhães PO, Macedo SB, Ribeiro APD, et al. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. *J cranio-maxillofacial Surg*. 2017;45(3):364–70. doi: 10.1016/j.jcms.2017.01.005
8. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*. 2018 Aug;15(4):633-644. doi: 10.1111/iwj.12907
9. Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med Gas Res [Internet]*. 2011 [acesso em 20 ago 2022];1(1):29. Disponível em: <http://www.medicalgasresearch.com/content/1/1/29>
10. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiologia Clínica: elementos essenciais*. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 1996.
11. Albrecht J, Werth VP, Bigby M. The role of case reports in evidence-based practice, with suggestions for improving their reporting. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(3):412-8. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.023
12. Oliveira MAP, Velarde GC, Sá RAM. Understanding the clinical research V: case report and series of case report. *FEMINA [Internet]*. 2015 [acesso em 20 ago 2022];43(5). Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n5/a5320.pdf>
13. Albrecht J, Meves A, Bigby M. Case reports and case series from Lancet had significant impact on medical literature. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(12):1227-32. doi: 10.1016/j.jclinepi.2005.04.003
14. Shubhangi VA. Chronic leg ulcers: epidemiology, aetiopathogenesis and management. *Ulcers*. 2013;2013:1–9. doi: 10.1155/2013/413604
15. Salomé GM, Almeida SA, Pereira MTJ, Massahud MR, Moreira CN, Brito MJ, et al. The impact of venous leg ulcers on body image and self-esteem. *Adv Skin Wound Care*. 2016; 29(7):316-21. doi: 10.1097/01.ASW.0000484243.32091.0c

