

BENEFÍCIOS DA OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DAS ÚLCERAS DO PÉ DIABÉTICO: Uma Revisão Integrativa

BENEFITS OF OZONETHERAPY IN THE TREATMENT OF DIABETIC FOOT ULCERS: An Integrative Review

Antônio Altemir Alves¹

Glauco Cesar da Conceição Canella²

RESUMO

A ozonioterapia consiste no tratamento cujo o princípio ativo é ozônio. Devido à sua propriedade bactericida, antiviral e antifúngica o ozônio tem sido usado como um agente terapêutico para tratamento de feridas crônicas. O objetivo deste estudo foi o de evidenciar os possíveis benefícios da ozonioterapia para o tratamento das úlceras dos membros inferiores, especialmente no que diz respeito às úlceras do pé diabético. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa de literatura realizada nas bases de dados MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, LILACS, SCIELO. Foram selecionados setes artigos, como critérios de inclusão delimitou-se estudos clínicos que abordassem a ozonioterapia na terapêutica das úlceras do pé diabético, não houve restrições quanto idioma ou data de publicação. Foram descartados artigos de revisão de literatura e com experimentos animais. Como resultados da pesquisa tem-se que o uso do ozônio associados a outras terapêuticas no trato das úlceras do pé diabético apresenta resultados satisfatórios tais como: melhora da granulação, diminuição do quadro infeccioso, redução das amputações, do tempo de cicatrização e cura, contudo ainda há a necessidade de desenvolvimento de estudos que comprovem a eficácia da ozonioterapia como terapêutica principal no trato destas enfermidades.

Palavras-Chaves: Ozonioterapia; Ozônio. Pé diabético; Terapêutica; Úlceras diabéticas.

ABSTRACT

Ozone therapy is a treatment whose active ingredient is ozone. Due to its bactericidal, antiviral and antifungal properties, ozone has been used as a therapeutic agent for the treatment of chronic wounds. The aim of this study was to highlight the possible benefits of ozone therapy for the treatment of lower limb ulcers, especially with regard to diabetic foot ulcers. This is an integrative literature review research carried out in MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, LILACS, SCIELO databases. Seven articles were selected, as inclusion criteria were delimited clinical studies that addressed ozone therapy in the treatment of diabetic foot ulcers, there were no restrictions regarding language or publication date. Literature review articles and articles with animal experiments were discarded. As a result of the research, the use of ozone associated with other therapies in the treatment of diabetic foot ulcers presents satisfactory results such as: improvement in granulation, reduction of the infectious condition, reduction of amputations, healing and healing time, however there is still a need to develop studies that prove the effectiveness of ozone therapy as the main therapy for treating these diseases.

Keywords: Ozone therapy; Ozone. Diabetic foot; Therapy; Diabetic ulcers.

¹ Acadêmico do Curso de Bacharelado em Fisioterapia da Faculdade do Vale do Juruena – AJES, Juína, Mato Grosso, Brasil; E-mail: antonio.alves.acad@ajes.edu.br.

² Fisioterapeuta, Coordenador e Professor Mestre do Curso de Fisioterapia da Faculdade do Norte de Mato Grosso – AJES Juara, Mato Grosso. E-mail: coord.fisio.arinos@ajes.edu.br.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico no qual há hiperglicemia persistente, por deficiência na produção de insulina ou por falha na sua ação, ou devido a ambos os mecanismos, provocando complicações em longo prazo (SBD, 2017). Esta enfermidade acomete mais de 6% da população brasileira, o que representa cerca de 13 milhões de brasileiros (OMS, 2021), estima-se que esse número aumentará significativamente nos próximos vinte anos devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, a maior urbanização, a obesidade e sedentarismo e à maior sobrevivência de pacientes com diabetes (ADA, 2019).

Dentre os diversos problemas acarretados pela diabetes está o aparecimento de úlceras crônicas, principalmente nos membros inferiores. Em pacientes diabéticos tais úlceras podem ser conceituadas como "lesões que envolvem perda de epitélio e que podem se estender à derme e camadas mais profundas, algumas vezes envolvendo ossos e músculos" (LADEIRA, *et al.* 2011), a manifestação mais comum dessas úlceras são nos membros inferiores, especialmente na região dos pés. Estima-se que 15% dos pacientes com diabetes mellitus desenvolverão, pelo menos, uma lesão no pé ao longo da vida (SALOMÉ; BLANES; FERREIRA, 2011).

As causas para surgimento dessas feridas relacionam-se a diversos fatores sendo uma das principais causas a neuropatia periférica; mas o aparecimento de tais úlceras também estão condicionadas por fatores intrínsecos, como por exemplo, a doença vascular periférica; a fatores extrínsecos, tais como biomecânica do pé; e a fatores de risco como: as condições comportamentais do indivíduo, comorbidades, idade avançada, duração do tempo de acometimento da diabetes, além dos fatores psicossociais, como a reação aguda ao stress, que aumentam a susceptibilidade do aparecimento de lesões cutâneas (SOUZA, 2014).

Os gastos com o tratamento das úlceras do pé diabético e dos membros inferiores são altos, no Brasil estima-se que os custos giram em torno de R\$586,1 milhões, podendo chegar a R\$ 1,27 bilhões em análises de sensibilidade. Os gastos são relativos a curativos e tratamento tópico, intervenção cirúrgica referentes à amputação, desbridamento e revascularização fêmoro-poplíteia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Estudo realizado por Oliveira (*et al.* 2014) demonstrou que o custo médio dispendido por cada atendimento das úlceras do pé diabético corresponde à R\$ 4.367,05, sendo que dependendo do caso com necessidade de internação hospitalar, principalmente quando ocorre a amputação, o processo terapêutico pode gerar um custo total de R\$ 192.150,40.

O cenário esboçado anteriormente expõe que as úlceras diabéticas nos membros inferiores se configuram como uma das principais problemáticas acarretadas pela Diabetes

Mellitus, isto porque tais feridas apresentam dificuldade de cicatrização, tratamento longo, que necessita de acompanhamento assíduo do profissional de saúde, com intervenções tópicas, como o curativo diário, pois somente com tratamento adequado ocorrerá a regeneração ou cicatrização, a depender das camadas lesionadas, avaliando-se dessa forma a evolução e eficácia da terapêutica (CARNEIRO; SOUSA; GAMA, 2010). Todo este processo interfere na qualidade de vida do paciente diabético que precisa se ausentar das atividades de sua rotina por causa dos cuidados que o tratamento exige, além de ser dispendioso tanto para o paciente, quanto para o sistema de saúde que falta recursos específicos para o trato da enfermidade, percebe-se assim, que além da questão de saúde, este processo envolve um impacto social e econômico (SANTIAGO; GOMES; SOUZA, 2019).

Diante da problemática apresentada percebe-se a importância de estudos que visem contribuir com este tratamento e apresentem alternativas menos invasivas e mais eficazes, aliadas ao equilíbrio na relação custo-benefício (MARCHESINI; RIBEIRO, 2019). A proposta da utilização da ozonioterapia para o cuidado das úlceras diabéticas se justifica por sua ação adjuvante no tratamento dessas feridas, uma vez que tende a acelerar e aperfeiçoar o tratamento, atuando ainda como agente minimizador dos fatores correlatos a este processo, pois a recuperação do paciente tende a ser mais rápida e este pode retornar mais brevemente para as suas atividades diárias, além de contribuir para a autoestima e qualidade de vida pessoal e familiar do paciente (OZLER *et al.*, 2019).

O Ozônio tem sido usado mundialmente como método terapêutico, sendo útil no tratamento das úlceras diabéticas, pois promove o fechamento completo da ferida. Substâncias como olefina (um alceno ou hidrocarboneto insaturado) pode ser tratado com gás ozônio para formar um ozonídeo, que é capaz de entregar o oxigênio nascente (recentemente gerado) profundamente dentro de uma lesão (ferida ou úlcera) sem causar qualquer irritação primária da pele (LIU J *et al.*, 2015).

A ozonioterapia é um método minimamente invasivo, que se mostra capaz de oferecer analgesia na maioria dos casos e se associa a raros relatos de complicações (OLIVEIRA, 2012). Os tratamentos com uso de ozônio são rápidos, eficazes e econômicos, quando comparados aos custos hospitalares decorrentes de tratamentos extensivos hospitalares, mesmo consistindo em várias sessões que variam em quantidade e duração e condição da lesão de cada paciente (DUANY *et al.*, 2010). Com excelentes resultados curativos de menor custo e de fácil aplicação, a ozonioterapia tem sido referência no processo de reparação tecidual (CRUZ; BONETTI apud MARCHESINI; RIBEIRO, 2020). Contribui para a melhora da qualidade de vida no paciente, com o aceleramento no processo de cicatrização e cura (LIU J, 2015 *et al.*, 2015).

Deste modo é importante a reflexão sobre a aplicabilidade da ozonioterapia como terapêutica auxiliar no tratamento das úlceras diabéticas, assim este estudo de pesquisa norteia-se pela seguinte questão: Como a ozonioterapia contribui para o processo de cura das úlceras diabéticas dos membros inferiores, em especial para as úlceras do pé diabético, quais seus benefícios terapêuticos para esta enfermidade?

O objetivo principal é então o de evidenciar através de um estudo de revisão de literatura como a utilização da ozonioterapia contribui para o tratamento das úlceras diabéticas, demonstrando seus possíveis benefícios. Ressalta-se que o conhecimento sistematizado por este estudo além de explicar a eficácia da ozonioterapia para a terapêutica das úlceras diabéticas dos membros inferiores e do pé diabético, pode incentivar o uso de tal prática integrativa e complementar para a diminuição dos gastos com o tratamento destas enfermidades.

METODOLOGIA

O presente estudo se orienta pela abordagem bibliográfica, ao desenvolver uma revisão de literatura integrativa sobre a ozonioterapia no trato das úlceras diabéticas, com ênfase nas úlceras do pé diabético. Para organização das informações, foi realizado pesquisas na base de dados MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Cochrane Library.

Com base na estratégia PICO estipulou-se como questão de pesquisa: Quais estudos publicados sobre a eficácia da ozonioterapia no tratamento das úlceras do pé diabético? Deste modo, obteve-se como elemento da estratégia conforme os acrônimos "P" (Paciente ou problema): pacientes com úlceras diabéticas e/ou pé diabético; "I": (intervenção) ocorrência da ozonioterapia como terapêutica adjuvante ou principal; "C": (comparação), não se aplica ao estudo; "O": (desfecho/resultado), evidenciar estudos clínicos sobre a ozonioterapia no trato das úlceras diabéticas e úlceras do pé diabético;

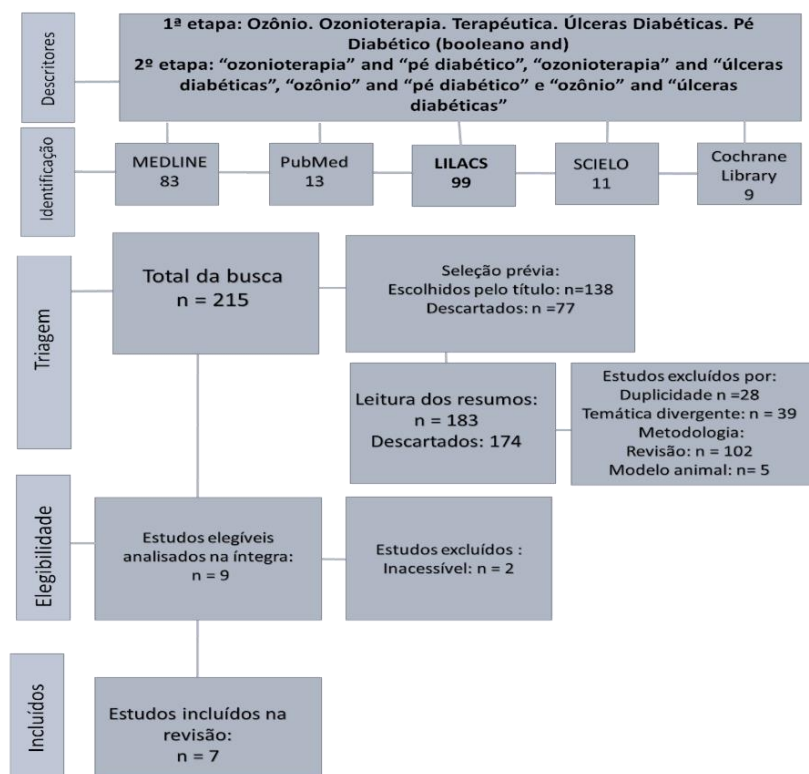
A busca dos estudos ocorreu entre março e outubro de 2021, os descritores selecionados foram: "ozônio", "ozonioterapia", "terapêutica", "pé diabético", "úlceras diabéticas". Devido à ozonioterapia ser uma técnica terapêutica relativamente nova se comparada aos demais tratamentos utilizados para as úlceras diabéticas dos membros inferiores e pé diabético, não houve recorte temporal, não sendo assim utilizado como critério de inclusão a delimitação de período ou data para as publicações selecionadas.

A busca nas bases de dados Medline, PubMed, Lilacs, Scielo e Cochrane Library foram realizadas em duas etapas. Na primeira os descritores “ozônio”, “ozonioterapia”, “terapêutica”, “úlceras diabéticas” e “pé diabético” foram associados com o perador booleano “and”. Na segunda etapa os descritores “ozônio” e “ozonioterapia” foram combinados com os descritores “pé diabético” e “úlceras diabéticas”: “ozonioterapia” and “pé diabético”, “ozonioterapia” and “úlceras diabéticas”, “ozônio” and “pé diabético” e “ozônio” and “úlceras diabéticas”.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos cuja a temática envolve a ozonioterapia no tratamento das úlceras diabéticas, com ênfase na terapêutica do pé diabético, buscou-se a inclusão de artigos indexados em bases de dados confiáveis, publicados em revistas científicas, considerados conforme o grau de importância e consistência das informações que sistematizam. Foram avaliadas publicações em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Quanto à categoria dos artigos considerou-se artigos originais, relato de experiência e estudos clínicos randomizados.

Como critério de exclusão foram descartados artigos de revisão de literatura, estudo com experimentos animais, e artigos cujos conteúdos não puderam ser observados na íntegra e que não atenderam o estudo clínico da ozonioterapia na terapêutica das úlceras do pé diabético.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos



RESULTADOS

A busca pelos descritores: ozônio, ozonioterapia, terapêutica, úlceras diabéticas e pé diabético, foi realizada em duas etapas, as quais delinearão o seguinte resultado: Lilacs -99 artigos (75 na primeira etapa e 24 na segunda etapa); Medline - 83 artigos (80 na primeira etapa e 3 na segunda etapa); PubMed - 13 artigos (11 na primeira e 2 na segunda etapa); Cochrane Library - 9 artigos (8 na primeira etapa e 1 na segunda) e Scielo - 11 artigos (3 na primeira etapa e 8 na segunda etapa).

Foram encontrados duzentos e quinze (215) artigos na busca nas bases de dados, em observação dos estudos foi realizada a seleção prévia pela leitura dos títulos sendo excluídos setenta e sete (77) artigos e escolhidos cento e trinta e oito (138) estudos, os quais posteriormente foi realizada leitura dos resumos, após esta leitura cento e setenta e quatro (174) estudos foram excluídos por apresentarem divergências quanto a temática estudada, ora por não apresentar a relação específica entre o ozônio e o tratamento das úlceras do pé diabético, ora por não oferecer subsídio teórico consistente e metodologia adequada à delimitação deste estudo assim foram descartados: 28 por duplicidade; 39 por temática divergente; 102 por serem estudos de revisão de literatura; e 5 por realizarem experimentos em animais.

Depois desta triagem foram elegidos nove artigos para a leitura integral de modo a identificar os dados principais e sua relevância para a contribuição com os objetivos desta pesquisa, após leitura e observação mais atenciosa dois (2) estudos foram descartados por não ser possível o acesso do conteúdo na íntegra, sendo selecionados para objeto de estudo sete (7) artigos, os quais passaram por um minucioso processo de leitura e análise.

Estes tratam-se de estudos randomizados e estudos de caso, desenvolvidos a partir de relatos de experiências sobre a utilização da ozonioterapia no tratamento das úlceras diabéticas. Entre os sete estão quatro estudos publicados em inglês, dois em espanhol e um em português.

Tabela 1- Artigos considerados para análise

Artigo n°	Título	Autor(es)	Idioma	Metodologia	Conclusão
01	Tratamiento de ulcera em pie diabético com Ozono de Sonda Fría. Reporte de um caso	ARAZIPE	Espanhol	Estudo de caso realizado com uma paciente do sexo feminino de 64 anos que sofria com úlcera diabética no dedão do pé direito na região plantar e no espaço interior com o segundo dedo dorsal que a impedia de andar. Foi realizada a aplicação ozônio produzido com plasma frio, o qual é obtido com uma sonda de vidro com uma combinação de HeNe e Argônio, ativada por uma fonte elétrica, ao entrar em contato com os tecidos, a sonda produz uma descarga de íons pela área, estimulando o oxigênio. No tratamento foram realizadas cinco sessões de três minutos em cada úlcera, com a aplicação de: lavagem da úlcera com água ozonizada, aplicação de sonda de plasma frio (iontoforese) e curativos com óleo ozonizado.	O autor concluiu que a aplicação complementar de ozônio por sonda de vidro frio com uma combinação de HeNe e Argônio no tratamento de úlceras do pé diabético se mostra segura e eficaz, pois houve a eliminação dos microrganismos presentes na lesão e a cicatrização da lesão ulcerada com redução foi sintomatologia completa em 5 sessões, sendo que a eliminação da dor ocorreu desde a primeira aplicação. O autor sugere ainda a realização de mais estudos clínicos na área uma vez que essa forma de ozonização das úlceras do pé diabético é de risco mínimo e de fácil aplicação.
02	Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers.	ZHANG, <i>et al.</i>	Inglês	Estudo clinico realizado com 50 pacientes do Departamento de Endocrinologia e Metabolismo do Nanfang Hospital da Universidade Southern Medical portadores de úlceras diabéticas nos pés nos níveis 2, 3 e 4, porém foram excluídos do estudo pacientes que tivessem: úlceras gangrenadas em todo o pé; osteomielite ativa; uma história de doenças do colágeno; hipertireoidismo; gravidez ou amamentação; níveis de hemoglobina A1c (HbA1c) > 10,5% ; índice tornozelo-braquial (ITB) <0,70, (8) hemoglobina menor que 90 g / L; testes de função hepática elevado a mais de três vezes o limite superior normal; creatinina sérica > 133 mol / L ou diálise e alguma alergia conhecida ao ozônio. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: grupo controle tratado apenas com terapia padrão e grupo de ozônio tratado com terapia padrão mais tratamento com oxigênio-ozônio. Os efeitos terapêuticos foram classificados em 4 níveis do grau 0 (sem alteração) ao grau 3 (cicatrização de feridas). Após	Ao final do estudo foi evidenciado que a taxa efetiva do grupo de ozônio foi significativamente maior do que a do grupo de controle (92% versus 64%, <0,05). A redução do tamanho da ferida foi significativamente maior no grupo de ozônio do que no grupo de controle (<0,001). Após o tratamento, as expressões de VEGF, TGF-, e as proteínas PDGF foram significativamente maiores no grupo de ozônio do que no grupo de controle. Assim, o tratamento com oxigênio-ozônio promoveu significativamente a taxa efetiva precoce de cicatrização de feridas, os resultados mostram que a eficácia do tratamento com ozônio para a cicatrização da úlcera do pé diabético pode ser parcialmente devido ao aumento dos fatores de crescimento endógenos nas feridas locais.

				o desbridamento, o grupo de ozônio recebeu tratamentos não invasivos de oxigênio-ozônio com 52 ozônio g / mL (volume total: 20–50mL) em uma bolsa especial por 30min por dia por 20 dias usando o dispositivo gerador de ozônio (Humazon Promedic, alemão), além do tratamento padrão. O grupo controle recebeu apenas tratamento padrão que incluiu desbridamento uma vez a cada dois dias e curativos adequados para o grau de exsudato e manutenção da umidade da ferida.	
03	Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonioterapia	MARTÍNEZ, <i>et al.</i>	Espanhol	Estudo retrospectivo e descritivo em pacientes internados no Instituto Nacional de Angiologia e Cirurgia Vascular com diagnóstico de diabetes mellitus e úlcera de pé diabético que receberam tratamento misto de Heberprot-P® e terapia com ozônio entre 2016 e 2017.	Com os experimentos os autores concluíram que pacientes tratados com a combinação mista de Heberprot-P® e ozonioterapia têm uma resposta muito favorável (UA), potencializando a cicatrização e diminuindo o tempo de internação hospitalar.
04	Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing	IZADIA, <i>et al.</i>	Inglês	Estudo de caso: Duzentos pacientes, com idades entre 18 e 85 anos, com úlceras de pé diabético variando de grau 1 a 4 ac- de acordo com a classificação de Wagner foram estudados em dois grupos. O grupo um foi tratado com terapia de ozônio total além do tratamento DFU regular padrão, enquanto o grupo dois recebeu apenas cuidados de rotina do pé diabético. O tamanho da ferida, grau da ferida, tempo de cicatrização, açúcar no sangue em jejum e biomarcador inflamatório foram verificados antes e após o tratamento.	Os resultados do estudo apoiam a eficácia da terapia com ozônio, especialmente em seu uso abrangente na cura do pé diabético e redução nas chances de infecção e amputação.
05	Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus	ROSUL; PATSKAN	Inglês	Observação de 47 pacientes com estágios I e II de pé diabético que correspondem a úlceras superficiais e profundas sem envolvimento de tecido subcutâneo, ligamentos, tendões e músculos no processo, sem lesão óssea, fleuma e formação de abscesso. Cada grupo de pacientes foi dividido em subgrupos. Um grupo foi composto por pacientes que, juntamente com o curso de terapia tradicional, receberam a terapêutica da ozonioterapia sistêmica e regional por 12-14 dias, uma sessão por dia.	Com o desenvolvimento do estudo, os autores evidenciaram que a inclusão da terapia com ozônio no tratamento complexo tem efeito positivo no processo da ferida do pé diabético.

06	Ozone therapy as an alternative method for the treatment of diabetic foot ulcer: a case report.	FARAJI, <i>et al.</i>	Inglês	Relato de caso, paciente com 52 anos, com úlcera diabética isquêmica causada por trauma, com difícil cicatrização em internação com uso de tratamento convencional e antibiótico sem nenhuma melhora, foi realizado o tratamento adjuvante da ozonioterapia com o curativo de prata durante 30 dias com 10 sessões de ozônio através de bagg por 20 minutos a cada 3 dias.	O paciente apresentou total cicatrização da úlcera ao final dos trinta dias de tratamento. Os autores consideram assim a eficácia da terapia com ozônio junto com curativo contendo prata no tratamento das úlceras do pé diabético (DUF), e recomendam o seu uso amplo do método empregado para acelerar o período de recuperação ao longo do tratamento da DFU devido à sua eficácia e custo-efetividade.
07	Ozonioterapia como tratamento adjuvante na ferida de pé diabético	CARDOSO, <i>et al.</i>	Português	Relato de caso clínico tratamento de uma paciente diabética, com úlcera de difícil cicatrização. Com o uso da ozonioterapia tópica com hidro-ozonoterapia, bagging (mistura gasosa de O ₃ /O ₂) e curativos com óleo de girassol e creme ozonizados introduzidos como adjuvante na terapia convencional. O tratamento empregado utilizou a ozonioterapia tópica progressiva com o uso de óleo e creme ozonizado a 50%, Hidrozonioterapia e aplicação de baggs em 26 sessões. No decorrer do tratamento, observou-se redução do exudato purulento, formação rápida de tecido de granulação, reparação de grande área da ferida e alívio da dor. Contudo, houve um episódio de recorrência de infecção, o qual foi tratado cirurgicamente ocasionando a amputação de um dedo. Foi dada sequência à terapêutica com o ozônio A cicatrização total se deu em cerca de 90 dias.	No caso clínico descrito neste artigo, a ozonioterapia induziu a neoangiogênese, aumentando, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo no local da ferida; evitando a proliferação de microrganismos, principalmente com desinfecção e limpeza da ferida; promovendo a adaptação do tecido ao estresse oxidativo. Esses fatores, associados à revascularização e às intervenções cirúrgicas, levaram à cicatrização total, uma vez que sem infecção e com irrigação suficiente o processo de cura foi favorecido. Assim os autores concluíram que a ozonioterapia associada à terapia convencional favoreceu a cicatrização da úlcera em pé diabético, provavelmente devido à suas propriedades antissépticas, oxigenação local de <i>per se</i> e, devido à neovascularização induzida que acelera a reparação tissular.

Fonte: Autor (2021).

DISCUSSÃO

O ozônio (O_3) é um gás natural proveniente da ação das radiações ultravioleta sobre o oxigênio (SILVA; SILVEIRA, 2018) está presente na atmosfera terrestre, mais precisamente na estratosfera, sua função principal é proteger todos os seres vivos do planeta da radiação solar ultravioleta B (UVB), sua molécula gasosa consiste em três átomos de oxigênio, assim é considerada instável em contraste com a molécula de oxigênio estável (O_2) (SAHIN *et al.*, 2016). Apesar de ser uma molécula gasosa natural com função protetora da vida terrestre, o ozônio possui inúmeras propriedades que vão desde um potente desinfetante natural até sua importante função medicinal (ABOZ, 2021).

Como terapia medicinal, o ozônio foi utilizado pela primeira vez no século XIX, para o tratamento de soldados feridos durante a Primeira Guerra Mundial, no hospital, os quais foram acometidos por infecções anaeróbicas de *Clostridium sp.*, sensíveis ao O_3 (TRAVAGLI *et al.*, 2010). A terapia com ozônio ficou conhecida após a publicação de um artigo na revista *The Lancet*, (STOKER, 1916) o qual se referia a algumas propriedades do ozônio, como o aumento do fluxo sanguíneo no local da lesão e o efeito microbicida do gás, após a observação de vinte e um casos de lesões de tíbia e fêmur de soldados após a guerra. Atualmente há estudos na literatura mundial que demonstram a eficácia da ozonioterapia, a técnica é reconhecida pelo Sistema de Saúde da Alemanha, da Suíça, da Itália, de Cuba, da Ucrânia, da Rússia, da Espanha, da Grécia, do Egito, da Austrália, além de ser praticada em quinze estados dos Estados Unidos (ABOZ, 2021).

Dentre os artigos selecionados para este estudo estão quatro (4) estudo/relato de caso e três (3) estudos randomizados. No total este estudos envolveram trezentos (300) participantes. Com a descrição dos achados nos estudos temos que todos os estudos clínicos analisados apresentam os benefícios da ozonioterapia para o tratamento das úlceras do pé diabético. Especialmente se considerarmos o grupo dos estudos clínicos randomizados percebe-se que a eficácia da aplicabilidade da ozonioterapia é mais evidente, uma vez que trabalham com a ação comparativa dos resultados entre os grupos de controle e o grupo tratado com o ozônio.

Destarte, ao proceder a análise dos resultados, compreende-se que os estudos em evidência, abordaram a ozonioterapia com foco na sua ação adjuvante no processo de tratamento do pé diabético e das úlceras diabéticas. Dos estudos analisados todos relatam os benefícios terapêuticos do ozônio, e fizeram experimentos mistos entre a ozonioterapia e outros tratamentos convencionais, apenas um estudo (artigo 07) concentrou-se em evidenciar a terapêutica do ozônio de forma independente, contudo, embora tenha evidenciado o tratamento

tópico mais conciso com ozônio, este estudo foi comprometido visto que no decorrer da pesquisa houve uma situação inesperada ocorrendo a necessidade de intervenção cirúrgica.

Nesta linha nenhum estudo investigou somente a aplicação do ozônio sem a comparação com outro tratamento, a maioria dos trabalhos fizeram a comparação entre o uso da ozonioterapia isolada, a terapêutica padrão para as úlceras do pé diabético e a testagem conjunta da ozonioterapia de outras terapêuticas, tais como uso associado ao Heberprot-P® (artigo 03), ao curativo de prata (artigo 06) e ao tratamento convencional da úlcera diabética (artigos 01, 02, 04, 05 e 07).

Os resultados isolados da ozonioterapia, apesar de apresentar ações positivas, não demonstraram evidências suficientes para garantir sua eficácia disjunta, contudo quando associada à outras terapêuticas o ozônio tende a apresentar resultados altamente satisfatórios, como demonstram os estudos realizados por Martínez (*et al.*, 2019), Izadia (*et al.*, 2019), Rosul e Patskon (2016), Arizipe (2016), Zhang (*et al.*, 2014) e Faraji (*et al.*, 2021).

Todos os estudos abordaram o uso tópico da terapêutica com o ozônio. Com excelentes resultados curativos de menor custo e de fácil aplicação, a ozonioterapia tem sido referência no processo de reparação tecidual e pode ser administrado de forma tópica (através de bags), local ou sistêmica, variando de acordo com a indicação clínica (MARTÍNEZ, *et al.*, 2019).

A aplicação da ozonioterapia não invasiva realizou-se mediante procedimentos de aplicação externa como esterilização e curativo da área lesada, além do uso de óleo e cremes ozonizados, uso de bags e hidrozonioterapia como demonstram os estudos de Faraji (*et al.*, 2021), Izadia (*et al.*, 2019), Martinez (*et al.* 2019), Rosul e Patskan (2016), Zhang (*et al.* 2014) e Cardoso (*et al.*, 2010). O estudo apresentado por Arizipe (2016) trouxe o método da aplicação de ozônio por meio da sonda fria, neste procedimento ozônio é produzido com plasma frio, que é obtido com uma sonda de vidro com uma combinação de HeNe e Argônio que é ativada por uma fonte elétrica, a sonda é posicionada em cima de úlcera e o oxigênio recém gerado entra em contato com a área lesionada estimulando a oxigenação e a desinfecção local.

Os benefícios mais recorrentes estão ligados à cicatrização, granulação (ZHANG, *et al.* 2014; CARDOSO, *et al.*, 2010; diminuição da dor, amenização do quadro infeccioso (ARAZIPE, 2016; MARTINEZ *et al.*, 2019), menor tempo de internação hospitalar e menor risco de intervenção cirúrgica (amputação dos membros) (IZADIA *et al.* 2019; FARAJI, *et al.*, 2021; ROSUL & PATSKAN, 2016). Por ter um potencial antimicrobiano, por estimular neoangiogênese na região acometida e melhorar a circulação do local se apresenta excelente alternativa de administração tópica para tratar feridas do pé diabético, pois atua estimulando e

acelerando a formação de tecido de granulação, reduzindo o tempo de cicatrização e induzindo a adaptação ao estresse oxidativo (CARDOSO *et al.*, 2010).

O ozônio reage com os componentes do sangue para afetar o metabolismo do oxigênio, antioxidante sistema de defesa, energia celular e microcirculação (XIAO, 2017). Atua modulando os sistemas oxidantes e antioxidantes do organismo (MARTÍNEZ SÁNCHEZ, 2013). As moléculas oxidativas, dentre as quais está o oxigênio, possuem papel importante em processos fisiológicos: as espécies reativas de oxigênio, também conhecidas como radicais livres, provocam estresse oxidativo nas células. No entanto, quando isso ocorre de forma controlada, observa-se aumento de importantes mediadores dos efeitos terapêuticos da aplicação de ozônio (OZLER *et al.*, 2019), como interleucinas e interferon (ABOZ, 2021).

Além de suas especificidades clínicas identificadas pelos estudos ponderados, o uso da ozonioterapia é ainda indicado por seu aspecto econômico, uma vez que tende a diminuir o tempo de tratamento, a necessidade e o tempo de internação hospitalar, tornando tratamento menos dispendioso e mais ágil. Neste contexto, conforme demonstram os estudos de Izadia (2019), Andrade (2019), Martinez (2019) e Faraji (2021) a ozonioterapia se apresenta como uma excelente opção, pois além de ser uma alternativa menos invasiva para o tratamento das úlceras diabéticas, ainda alia equilíbrio na relação custo-benefício, visto que o tratamento com uso de ozônio é mais econômico, quando comparado os custos hospitalares despendido com o tratamento dessas lesões.

Os dados analisados reportam aos benefícios da ozonioterapia para o tratamento das úlceras do pé diabético, contudo sob o ponto de vista da sua ação adjuvante no processo. Nesta esteira, o tratamento com ozônio, conforme evidenciada pela maioria dos estudos considerados para esta pesquisa, demonstra-se ser uma alternativa eficiente, pois oferece diversos benefícios ao tratamento das úlceras diabéticas, evidenciando-se ser um ator complementar potencial, visto que, além de eliminar patógenos, aumenta a oxigenação tecidual, desencadeando sucessivos processos de liberação de citocinas para reparação tecidual (Faraji (*et al.*, 2021), Izadia (*et al.*, 2019), Martinez (*et al.* 2019), Rosul e Patskan (2016), Zhang (*et al.* 2014), Cardoso (*et al.*, 2010 e Arazipe, 2016)

O ozônio melhora a oxigenação sanguínea, aumenta a flexibilidade dos eritrócitos o que facilita a passagem dos mesmos pelos vasos capilares e garante o 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 inibe o crescimento bacteriano atuando como antimicrobiano natural. (SILVA; SILVEIRA, 2018).

Sendo ainda considerado um ator econômico pois tende a diminuir os gastos com o tratamento e possibilitando o retorno mais rápido dos pacientes às suas funções cotidianas. Na América Latina e nos Estados Unidos a ozonioterapia é aplicada como uma alternativa eficiente e de baixo custo, auxiliando no tratamento de feridas de difícil cicatrização, principalmente em pacientes diabéticos e na desinfecção de feridas contaminadas. (MARCHESINI; RIBEIRO, 2019).

Deste modo o ozônio atua como potencial terapêutico no tratamento complementar para úlceras do pé diabético, dentre outras lesões de base isquêmica e/ou infecciosa, pois, além de eliminar patógenos, aumenta a oxigenação tecidual, desencadeando sucessivos processos de liberação de citocinas para reparação tecidual (TRAVAGLI *et al.*, 2010). Estudos comprovam cientificamente que a ozonioterapia como coadjuvante do tratamento das úlceras do pé de diabético reduz a necessidade de amputação do membro acometido (IZADIA *et al.*, 2019).

Quando aplicada corretamente, a ozonioterapia é uma técnica natural com poucas contraindicações e efeitos secundários mínimos, porém é preciso tomar alguns cuidados antes e durante sua ministração, inicialmente é preciso avaliar as condições clínicas do paciente, realizar exames complementares para excluir a presença de patologias que interferem ou demandam cuidado, na aplicação do ozônio no organismo como anemia intensa e hipertireoidismo (SILVA; SILVEIRA, 2018).

Colluci (2011) chama ainda a atenção para o cuidado com a concentração a ser ministrada, a via de administração e o tempo de exposição durante a aplicação do ozônio, principalmente em procedimentos invasivos, devida à alta toxicidade do ozônio ser humano sendo extremamente perigosa sua aspiração direta, o que causa irritação das vias aéreas, dores de cabeça, boca e garganta seca e ocasionalmente, náuseas e vômitos. Por isso é importante que as sessões de ozonioterapia sejam realizadas por profissionais capacitados e que sejam tomados os cuidados prévios à sua aplicação.

Por todas essas capacidades a ozonioterapia apresenta vários efeitos terapêuticos na cicatrização de feridas, visto que uma das principais ações está em ativar as enzimas antioxidantes e apresenta ação bactericida de forte capacidade (SAHIN *et al.*, 2016). Entretanto considera-se que ainda é preciso mais pesquisas na área para se afirmar com propriedade sua ação efetiva como terapêutica das úlceras do pé diabético, pois o mecanismo pelo qual o ozônio atinge a cura na fase crônica das feridas ainda não é conhecido (LIU J, 2015).

Todavia, ente os principais achados dos estudos analisados, tem-se as considerações feitas por Zhang (*et al.* 2014) em relação às expressões do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador (TGF- β), e as proteínas do fator de

crescimento derivado de plaquetas (PDGF) que se apresentaram significativamente maior nos pacientes tratados com a ozonioterapia, o que infere à hipótese mais consistente de que a terapia com ozônio promove a cicatrização de feridas de DFUs via potencial indução de VEGF, TGF- β , e PDGF na fase inicial do tratamento.

Outro ponto importante são os efeitos benéficos do ozônio na cicatrização de feridas, os quais ocorrem devido à diminuição da infecção bacteriana, conforme demonstra o estudo de Arazipe, (2016), a eliminação dos microrganismos presentes na lesão foi evidente ao final de cinco sessões, sendo ainda que a melhora do quadro álgico do paciente ocorreu desde a primeira sessão o que evidencia, sendo a dor totalmente ausente após a terapia com ozônio.

Os demais estudos reforçam a afirmativa de que o tratamento com ozônio adjunto à terapêutica convencional diminui o tempo de internação do paciente e acelera o processo de cicatrização das feridas, diminui consideravelmente o tempo de internação do paciente e a necessidade de amputação dos membros.

Autores como Arazipe (2016), Cardoso (*et al.*, 2010) e sugerem a continuação das investigações sobre a ozonioterapia, uma vez que essa forma de ozonização das úlceras do pé diabético é de risco mínimo e de fácil aplicação. Outrossim, todos os autores recomendam a inclusão da ozonioterapia como ação associada ao tratamento das úlceras do pé diabético e das úlceras diabéticas dos membros inferiores frente aos benefícios que o ozônio traz para a terapêutica destas enfermidades.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na avaliação geral realizada por este estudo evidencia-se que o objetivo geral desta pesquisa foi alcançado diante da análise dos estudos que salientam que a ozonioterapia apresenta resultados positivos no tratamento das úlceras diabéticas dos membros inferiores e das úlceras do pé diabético, principalmente no que diz respeito à: desinfecção, granulação e tempo de cura, pois propicia benefícios aparentes na reconstrução tecidual, melhora do quadro infeccioso, menor tempo para cicatrização e cura, melhora na circulação local, diminuição da necessidade de amputação e intervenção cirúrgica. Porém, a terapia com o ozônio apresenta-se como adjuvante no processo de tratamento das úlceras diabéticas, uma vez que em nenhum estudo foi evidenciada com solidez teórica e prática a eficiência independente da ozonioterapia para o trato das úlceras do pé diabético.

Destarte vislumbra-se a necessidade de construção de estudos mais concisos na área, visto que os relatos científicos ora são escassos, ora insuficientes em sua abordagem metodológica. Estudos clínicos randomizados com um número maior de pacientes, bem como com a descrição mais detalhada dos procedimentos empregados e dos resultados obtidos são essenciais para a confirmação terapêutica da ozonioterapia para o trato das úlceras diabéticas dos membros inferiores e das úlceras do pé diabético.

REFERÊNCIAS

- ABOZ (Associação Brasileira De Ozonioterapia). **Muito Além Da Medicina, O Ozônio Torna-Se Indispensável Para Aplicações Em Diversas Áreas**. Ozonize-se. Disponível em: <https://www.aboz.org.br/ozonize-se/versatilidade-gas-ozonio/>. Acesso em: 02 mar. 2021.
- ADA, American Diabetes Association. **Diabetes Care** 2019b. Jan; 42 (Supplement 1): S124-S138. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S011>.
- ANDRADE, Ana Luiza Nunes. **Revisão Bibliográfica Sobre Ozonioterapia Tópica No Tratamento De Úlceras Em Membros Inferiores**. Universidade Federal De Uberlândia: Uberlândia-MG, 2019. Disponível em: https://www.biosanas.com.br/uploads/outros/artigos_cientificos/121/e5a874a87b604132e7369fd19e5db202.pdf. Acesso em: 21 mar. 2021.
- BATISTA F.W.S.; ARAÚJO T. M.; BRANDÃO M. G. S. A.; PONTE V.A. **Benefícios Da Ozonioterapia No Tratamento De Úlceras Nos Pés Em Pessoas Com Diabetes Mellitus**. Estima, Braz. J. Enterostomal Ther., São Paulo, v. 19, e 1821, 2021. Disponível em: https://www.academia.edu/50321556/BENEFITS_OF_OZONE_THERAPY_IN_THE_TREATMENT_OF_FOOT_ULCERS_IN_PEOPLE_WITH_DIABETES_MELLITUS. Acesso em: 20 mar. 2021.
- CARNEIRO, Cristiane Mendes; SOUSA, Franliane Barbosa; GAMA, Fernanda Nunes. **Tratamento de feridas: assistência de enfermagem nas unidades de atenção primária à saúde**. Revista Enfermagem Integrada. v. 3, n. 2, p. 494-505, 2010. Disponível: http://www.unilestemg.br/enfermagemintegrada/artigo/V3_2/03-tratamento-de-feriasassistencia-de-enfermagem.pdf. Acesso: 12 mai. 2021.
- CARDOSO, C. C. et.al. (2010). **Ozonioterapia como tratamento adjuvante na ferida de pé diabético**. Rev. méd. Minas Gerais, 20 (n. esp.). Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=568308&indexSearch=ID>. Acesso em: 25 mar. 2021.
- COLLUCCI, C. **Mesmo sem regulamentação, médicos defendem terapia com ozônio**. Folha de São Paulo, São Paulo, 26 fev. 2011. Disponível em: <http://m.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2011/02/881392-mesmo-sem-regulamentacao-medicos-defendem-terapia-com-ozonio.shtml?mobile>. Acesso em: 05 abr. de 2021.

DUANY, Alena Verejano, RODRIGUEZ, Raydel Manuel, SORI, Matilde Lanoin, DUANY, Antia T. Amaro, GARCIA, Pedro P. Vejerano. **Repercusión de la Ozonoterapia como tratamiento rehabilitador en el paciente con glaucoma crónico simple**. XX Forum Nacional de Festival de La invetiagción científica estudiantil, Cuba, 2010. Disponível: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/226/articulo2.html>. Acesso em: 22 mar. 2021.

FARAJI, Navid *et al.* **Ozone therapy as an alternative method for the treatment of diabetic foot ulcer: a case report**. Journal of Medical Case Reports volume 15, Article number: 234 (2021). Disponível em: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-021-02829-y>. Acesso em: 25. Out. 2021.

IZADIA, Morteza *et. al.* **Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing**. Diabetes Metab Syndr. Jan-Feb 2019;13(1):822-825. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641815/>. Acesso em: 23 mar. 2021.

LADEIRA, Pedro Ribeiro Soares de Ladeira. *et al.* **Úlceras nos membros inferiores de pacientes diabéticos: mecanismos moleculares e celulares**. Rev Med (São Paulo). 2011 jul.-set.;90(3):122-7.

LIU J, Zhang P; TIAN J, Li L; LI J; TIAN JH, Yang K. **Ozone therapy for treating foot ulcers in people with diabetes**. Cochrane Database Syst Ver. 2015 Oct 27;2015(10):CD008474. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26505864/>. Acesso em: 22 mar. 2021.

MARCHESINI; Bruna Fuhr; RIBEIRO, Silene Bazi. **Relato De Caso: Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas**. Fisioterapia Brasil v. 21. n.3. 2020. Disponível em: < <https://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/view/2931/html> >. Acesso em: 11 mar. 2021.

MARTÍNEZ, A. F., MARTÍNEZ, A. F., PÉREZ, C. V., LEONARD, D. P., & LÓPEZ, A. A. ÁLVAREZ. (2019). **Evolución de las úlceras de pie diabético con el tratamiento mixto de Heberprot-P® y ozonoterapia**. Rev Cubana Angiol Cir Vasc vol.20 no.1 La Habana ene.-abr. 2019. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372019000100003. Acesso em: 13 mar. 2021.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, Gregorio. **La ozonoterapia gana evidencias científicas en el campo clínico**. Revista Cubana de Farmacia, v. 47, n. 1, p. 1-4, 2013. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com>. Acesso em: 14 mar. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Número de pessoas com diabetes tende a aumentar e operadoras de saúde precisam agir**. 2020. Disponível em: < <https://sharecare.com.br/noticias/pessoas-com-diabetes/#:~:text=Segundo%20dados%20da%20Organiza%C3%A7%C3%A3o%20Mundial,pa%C3%ADs%20%C3%A9%20acometida%20pela%20diabetes> >. Acesso em: 11 mar. 2021.

OLIVEIRA, L. M. N. **Utilização do Ozônio através do aparelho de alta frequência no tratamento da úlcera por pressão**. Rev. Brasileira de Ciência da Saúde, v.9, n.30, p.41-45, 2012.

OLIVEIRA, Alexandre Faraco de. *et al.* **Estimativa do custo de tratar o pé diabético, como prevenir e economizar recursos.** Ciênc. saúde coletiva 19 (06) • Jun 2014 •
<https://doi.org/10.1590/1413-81232014196.09912013>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/csc/a/dqcfHJrczTsJmrbZRncqkvr/?lang=pt>. Acesso em: 22. out. 2021.

OPAS/OMS. **OMS lança novo pacto global para acelerar ações de combate à diabetes.** 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/15-4-2021-oms-lanca-novo-pacto-global-para-acelerar-acoes-combate-diabetes>. Acesso: 12 mai. 2021.

OZLER, Megmet *et al.* **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews- Efficacy of comprehensive ozone therapy in diabetic foot ulcer healing.** Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2019;13(1):822-5. Disponível em:
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.060>. Acesso em: 13 mai. 2021.

ROSUL, m. v.; PATSKAN, b. m. **Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus.** Wiad Lek. 2016;69(1):7-9. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27162287/>. Acesso em: 11 mar. 2021.

SBD (Sociedade Brasileira de Diabetes). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.** São Paulo: Clannad; 2018.

SAHIN, Hasan, et al. **Os efeitos agudos da terapia de ozônio pré-operatória na cicatrização de feridas cirúrgicas.** Acta Cirúrgica Brasileira - v. 31 (7) 2016, p. 471-569.

SANTIAGO, Anna Dayse Estevam; GOMES Vera Lúcia Viana Ramos; SOUZA Wbiratan De Lima. **O Uso Da Ozonioterapia No Tratamento De Feridas: Uma Revisão De Literatura.** 2016. Disponível em: <
<https://openrit.grupotiradentes.com/xmlui/bitstream/handle/set/2750/TCC-%20Ozonioterapia-Anna%20Dayse%20e%20Vera%20Lucia.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 13 mar. 2021.

SALOMÉ, Geraldo Magela et al. **Self-esteem in patients with diabetes mellitus and foot ulcers.** Journal of Tissue Viability. Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 100-106, ago./jan. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251830/>>. Acesso em: 11 mar. 2021.

SILVA, Nathercyra Fernanda Felix Da; SILVEIRA, Silvaneide Beserra Sa. **Ozonioterapia No Tratamento De Feridas Crônicas.** 2018. Disponível em: < [http://conic-semesp.org.br > trabalho-1000026558](http://conic-semesp.org.br/trabalho-1000026558)>. Acesso em: 05 abr. 2021.

STOKER, George Stoker, M.R.C.P. IREL., M.R.C.S. ENG. **The Surgical Uses Of Ozone.** The Lancet. Volume 188, Issue 4860, P712, October 21, 1916 Published: October 21, 1916. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)31717-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)31717-8) Plumx Metrics. Disponível em:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(01\)31717-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(01)31717-8/fulltext). Acesso em: 12 mar. 2021.

SOUZA, Mariana Amaral. **Qualidade De Vida De Pacientes Com Diabetes Mellitus E Feridas Crônicas.** Brasília, 2014. Disponível em: <
https://bdm.unb.br/bitstream/10483/8275/1/2014_MarianaAmaralSousa.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2021.

TRAVAGLI, V et al. . **Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood.** Int J Toxicol . 29:165-174. 2010.

XIAO, W. et al. **Ozone oil promotes wound healing by increasing the migration of fibroblasts via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.** Bioscience Reports, 37(6). 2017. <https://doi.org/10.1042/BSR20170658>.

ZHANG, Jing. Et al. **Increased growth factors play a role in wound healing promoted by noninvasive oxygen-ozone therapy in diabetic patients with foot ulcers.** Hindawi Publishing Corporation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Volume 2014, Artigo ID 273475, 8 páginas <http://dx.doi.org/10.1155/2014/273475>