
Avanços no Tratamento de Feridas: Parte 2

Advances in Wound Treatment: Part 2

Elza Alice de Quadros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3900-0174>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil
E-mail: elzaaliceq@gmail.com

Fernanda de Oliveira Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7906-7897>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil
E-mail: fernanda.oliveiramedvet@gmail.com

Lara Bernardes Bizinoto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2409-629X>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil
E-mail: larabbizinoto@gmail.com

Isabel Rodrigues Rosado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7819-4253>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil
E-mail: isabel.rosado@uniube.br

Ian Martin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6934-8257>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil
E-mail: ian.martin@uniube.br

Bruno Machado Bertansoli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0511>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil
E-mail: brunobertassoli@gmail.com

Endrigo Gabellini Leonel Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-3949>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil
E-mail: endrigoalves@gmail.com

RESUMO

Os tratamentos de feridas utilizando nanopartículas, terapia hiperbárica, ozônio e ultrassom são avanços marcantes na medicina contemporânea, oferecendo soluções inovadoras para pacientes com feridas de difícil cicatrização. As nanopartículas, devido às suas propriedades únicas, são amplamente investigadas na dermatologia, destacando-se por suas capacidades terapêuticas promissoras. A terapia hiperbárica, por sua vez, tem demonstrado eficácia no tratamento de feridas crônicas, agindo diretamente na melhoria da perfusão tecidual e na promoção da cicatrização. Em contrapartida, a ozonioterapia e o ultrassom se destacam pela sua ação antimicrobiana e anti-inflamatória, respectivamente, oferecendo potenciais benefícios para a saúde dos pacientes com feridas. Apesar dos desafios e da necessidade de mais pesquisas para compreender totalmente o alcance terapêutico dessas modalidades, é inegável que representam avanços significativos na busca por tratamentos mais eficazes para feridas, com potencial para transformar os cuidados médicos nessa área e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Nanopartículas; Terapia hiperbárica; Ozonioterapia; Ultrassom terapêutico; Reparação tecidual.

ABSTRACT

Wound treatments using nanoparticles, hyperbaric therapy, ozone, and ultrasound are significant advancements in contemporary medicine, providing innovative solutions for patients with difficult-to-heal wounds. Nanoparticles, owing to their unique properties, are extensively investigated in dermatology, standing out for their promising therapeutic capabilities. Hyperbaric therapy, in turn, has demonstrated efficacy in treating chronic wounds by directly improving tissue perfusion and promoting healing. Conversely, ozone therapy and ultrasound are notable for their antimicrobial and anti-inflammatory actions, respectively, offering potential health benefits for patients with wounds. Despite the challenges and the need for further research to fully comprehend the therapeutic scope of these modalities, they undeniably represent significant advances in the pursuit of more effective wound treatments, with the potential to transform medical care in this area and enhance patients' quality of life.

Keywords: Nanoparticles; Hyperbaric Therapy; Ozonotherapy; Therapeutic Ultrasound; Tissue Repair.

INTRODUÇÃO

A importância das inovações no tratamento de feridas é indiscutível no contexto da saúde contemporânea. À medida que a ciência avança, novas abordagens e tecnologias emergem, proporcionando opções mais eficazes e eficientes para promover a cicatrização e o bem-estar dos pacientes. Entre as diversas modalidades de tratamento, destacam-se aqueles que incorporam nanopartículas, terapia hiperbárica, ozonioterapia, fitoterapia e ultrassom terapêutico. As nanopartículas, por exemplo, oferecem uma abordagem inovadora, permitindo a administração controlada de medicamentos diretamente na área afetada, resultando em uma liberação gradual e prolongada do princípio ativo, o que pode acelerar a cicatrização e reduzir complicações (DeLOUISE et al., 2012). A terapia hiperbárica, por sua vez, utiliza oxigênio puro em alta pressão para aumentar a quantidade

de oxigênio nos tecidos, promovendo a regeneração celular e melhorando a vascularização, o que contribui para uma recuperação mais rápida e eficaz (EGGLETON; BISHOP; SMERDON., 2015). A ozonioterapia, outra inovação promissora, envolve a aplicação de uma mistura de oxigênio e ozônio na área afetada, o que pode estimular a circulação sanguínea, combater infecções e acelerar a cicatrização (MARCHESINI; RIBEIRO, 2020). Por fim, o ultrassom terapêutico tem sido amplamente utilizado para promover a cicatrização de feridas, através da aplicação de ondas sonoras de alta frequência que podem estimular o processo de reparo tecidual, reduzir a dor e a inflamação (CHANG; PERRY; CROSS, 2017). Em suma, as inovações no tratamento de feridas não apenas ampliam o arsenal terapêutico à disposição dos profissionais de saúde, mas também representam uma esperança renovada para pacientes que enfrentam desafios na cicatrização de suas lesões. Esse trabalho tem o objetivo de técnicas inovadoras para o tratamento de feridas.

NANOPARTÍCULAS

Nanopartículas são definidas como qualquer material com dimensões menores que 100 nm até 0,2 nm. Elas podem variar em tamanho, textura, solubilidade e origem, incluindo fontes naturais e artificiais, bem como partículas produzidas inadvertidamente, como as provenientes da poluição (DOWLING et al., 2004). Entre os diversos tipos de nanopartículas, as mais comumente utilizadas hoje incluem nanotubos de carbono, fulerenos, pontos quânticos, metais como prata (Ag) e ouro (Au), óxidos metálicos como titânio e óxido de ferro, peróxido de zinco, dióxido de silício e nanopartículas lipofílicas (DeLOUISE, 2012).

Nesse contexto, é fundamental compreender os conceitos de nanociência e nanotecnologia. A nanociência envolve o estudo da manipulação de materiais em escalas atômicas, moleculares e macromoleculares, onde as propriedades diferem significativamente daquelas em escalas maiores. Já a nanotecnologia envolve o projeto, caracterização e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas controlando forma e tamanho em escalas de nanômetros (DOWLING et al., 2004).

O estudo das nanopartículas tem impulsionado o desenvolvimento de fármacos e tecnologias para aprimorar diagnósticos, tratamentos e prognósticos de diversas doenças.

Um exemplo é a aplicação de prata nanocristalizada, que tem sido usada para reduzir a carga microbiana no organismo (GRASSI; GRASSI, 2021; WALI et al., 2022).

A dermatologia também se beneficia das nanotecnologias, compreendendo os efeitos das nanopartículas na saúde da pele e em diversas doenças. Os nanomateriais são utilizados em terapêuticas, como protetores solares com proteção UVB, e seus efeitos na penetração da pele e reações adversas estão sendo melhor compreendidos. O mecanismo de penetração de nanopartículas na pele ainda não é totalmente compreendido (DeLOUISE, 2014). A pele intacta apresenta desafios para a absorção de fármacos devido a vários fatores, como espessura, temperatura, pH, grau de hidratação, vascularização, higienização local, camada lipídica, quantidade de folículos pilosos e raça, entre outros (WOKOVICH et al., 2006).

Teorias têm sido propostas sobre a absorção de nanopartículas pela pele. Uma sugere que a pele intacta não permite a passagem desses materiais, enquanto outra indica que os folículos capilares contêm receptores para nanopartículas, especialmente quando estimulados por massagem ou fricção (DeLOUISE, 2014). Uma terceira linha de estudo avalia a interação direta de partículas neutras com a pele e seus efeitos tóxicos. Um estudo quantificou a penetração de polietilenoglicol neutro revestido em fragmentos de pontos quânticos em camundongos sem pelos, mostrando um acúmulo de aproximadamente 2% da droga no fígado após 48 horas de aplicação (GOPPE et al., 2009).

Embora a epiderme seja naturalmente impermeável a partículas e microrganismos devido à sua composição de células mortas e uma camada hidrofóbica, ela pode ser facilmente lesionada (por exemplo, por cortes e abrasões) ou perfurada (por insetos especializados ou injeções terapêuticas). Além disso, várias doenças de pele, como alergias, podem comprometer sua capacidade de resistir a agentes tóxicos (DOWLING et al., 2004).

Nanopartículas têm sido estudadas para o tratamento de feridas, especialmente em pacientes com comorbidades que podem dificultar a cicatrização, como diabetes, obesidade e dermatites atópicas (SILVA et al., 2018; GRASSI; GRASSI 2021). Entre as nanopartículas, as de metais têm sido amplamente testadas para otimizar esse tratamento, apresentando diferentes propriedades que influenciam nas interações moleculares e reações químicas (GRASSESCHI; SANTOS, 2020).

A prata é um exemplo de nanopartícula amplamente utilizada para tratamento de feridas, demonstrando propriedades anti-inflamatórias, bactericidas e não tóxicas ao

corpo humano (GRASSI; GRASSI, 2021). Comparada à sulfadiazina de prata, estudos mostraram que a nanopartícula de prata tem menor toxicidade para fibroblastos e promove uma resposta inflamatória mais rápida, acelerando a cicatrização (MOHSENI et al., 2019).

A associação de nanopartículas de prata com fotossensibilizadores em curativos de feridas infectadas demonstrou eficácia antimicrobiana, principalmente quando combinada com exposição à luz (CHEN et al., 2019). Em queimaduras, curativos contendo nanopartículas de prata, colistina e membrana amniótica humana descelularizada aceleraram a cicatrização e eliminaram o crescimento bacteriano (WALI et al., 2022).

Nanopartículas de óxido de zinco extraído da planta *Rubia cordifolia* apresentaram propriedades antimicrobianas e antioxidantes superiores a formulações convencionais, demonstrando potencial para o tratamento de feridas (KAUR et al., 2022). Além disso, hidrogéis contendo nanopartículas de dissulfeto de molibdênio e ouro promoveram a cicatrização de feridas em pacientes diabéticos, eliminando bactérias e acelerando a regeneração tecidual (LI et al., 2022).

Os complexos de cobre são uma alternativa promissora no controle do crescimento bacteriano. Essas moléculas podem matar bactérias por interagir com componentes vitais, perturbando processos celulares cruciais. Eles geram espécies reativas de oxigênio que danificam as membranas celulares e o material genético das bactérias. Além disso, podem inibir enzimas essenciais para o metabolismo bacteriano (NG et al., 2013). Outros autores já mostraram a capacidade dos compostos de cobre para reduzir as populações microbianas (CHEN et al., 2009).

As nanopartículas de cobre têm sido exploradas devido a suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e de estímulo à renovação celular. Estudos mostraram que o tamanho das nanopartículas e sua estabilização influenciam em seu potencial terapêutico, com resultados promissores no tratamento de feridas em modelos animais (DIN; REHAN, 2016; TAO et al., 2019).

TERAPIA HIPERBÁRICA

A terapia hiperbárica é uma modalidade terapêutica que envolve a administração de oxigênio puro em um ambiente pressurizado, geralmente duas a três vezes acima da

pressão atmosférica ao nível do mar (1 atm). Na medicina humana, seu uso abrange uma ampla gama de condições, incluindo o tratamento de feridas crônicas, feridas complexas, traumáticas, com necrose, infectadas, queimaduras, entre outras. No entanto, na medicina veterinária, apesar de estudos promissores, sua aplicação ainda é limitada devido à falta de familiaridade dos profissionais com sua eficácia, ao alto custo inicial de investimento em equipamentos, à escassez de treinamento da equipe e à ausência de protocolos terapêuticos bem definidos para cada doença e adaptados para diferentes espécies (LEVITAN et al., 2021).

A terapia hiperbárica não é indicada para o tratamento de tecidos saudáveis ou em processo normal de cicatrização. Seu uso é mais eficaz em situações onde a cura da ferida é comprometida devido à inflamação excessiva, infecção, formação de fibrose e necrose, resultando em deficiência crônica de oxigênio (NIINIKOSKI, 2004). Na medicina veterinária, possíveis aplicações incluem lesões relacionadas à síndrome de reperfusão tecidual, feridas por mordedura, envenenamento, necrose, pós-operatório de enxertos e retalhos, queimaduras, feridas ósseas e choque hemorrágico (LEVITAN et al., 2021).

Durante o tratamento hiperbárico, o aumento da pressão atmosférica resulta em uma maior densidade do gás oxigênio devido à redução de seu volume, o que, por sua vez, aumenta sua concentração e facilita sua absorção nos alvéolos pulmonares. O uso de oxigênio puro altera a maneira como ele se difunde nos tecidos. A inalação de oxigênio sob pressão elevada aumenta ainda mais a pressão do oxigênio disponível, promovendo uma maior difusão no sangue. Além disso, o aumento da pressão parcial do oxigênio também aumenta sua capacidade de solubilidade, resultando em uma concentração maior nos tecidos (HARDY; THOM; NEUMANN, 2008).

A fisiopatogenia do tratamento de feridas está em constante estudo. Um dos efeitos observados do ambiente de hiperoxia é a vasoconstrição generalizada, que reduz o edema e melhora a perfusão, resultando na diminuição da dor. Além disso, ocorre um aumento dos fatores estimulantes da proliferação de fibroblastos, angiogênese e deposição de colágeno. O aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) pode ser benéfico em níveis moderados, agindo como mensageiro no processo de transcrição e estimulando a produção de fatores que modulam a inflamação. Em alta concentração, o oxigênio possui efeitos bacteriostáticos, bactericidas e antifúngicos, agindo diretamente sobre microrganismos anaeróbios e aumentando a capacidade de ação dos leucócitos, além de modular o processo imunológico (AL-WAILI; BUTLER, 2006;

THACKHAM; MCELWAIN; LONG, 2008; EGGLETON; BISHOP; SMERDON, 2015; SUREDA et al., 2016; LEVITAN et al., 2021).

Contudo, é fundamental enfatizar que o uso indiscriminado da terapia hiperbárica pode acarretar em riscos, como barotraumas que resultam em lesões nos tímpanos e pulmões, além de toxicidade após exposição prolongada a altas concentrações de oxigênio. É relevante salientar que, na medicina veterinária, ainda não há consenso sobre protocolos terapêuticos estabelecidos, destacando a necessidade de novos estudos para sua padronização (AMARAL et al., 2021).

OZONIOTERAPIA

O gás ozônio (O₃) é uma molécula instável com alto poder oxidativo, incolor e com odor característico. Sua formação ocorre através de descargas elétricas que quebram uma molécula comum de O₂, liberando um átomo de O para se ligar formando O₃. Devido às suas propriedades antimicrobianas, cicatrizantes e imunoestimulantes, a ozonioterapia é utilizada em muitos campos, como no tratamento de água, higienização de alimentos, antissepsia em hospitais e como tratamento adjuvante em diversas enfermidades. Na medicina humana e animal, a ozonioterapia tem sido estudada para o tratamento de feridas, lesões dermatológicas, distúrbios musculares, doenças do trato urinário, infecções, doenças inflamatórias, odontologia e como adjuvante no tratamento de pacientes oncológicos (HAYASHI; FRIOLANI, 2018; GAYON-AMARO; FLORES-COLIN, 2019; PETEOACÁ et al., 2020).

Para a produção do gás, são utilizados aparelhos ozonizadores feitos com materiais resistentes à degradação pelo ozônio, como polietileno, polipropileno, teflon, alumínio anodizado, aço inoxidável, cerâmica e vidro. Além disso, materiais adjuvantes aos tratamentos, como seringas e bolsas, também devem ser feitos de materiais resistentes ao ozônio. O gás deve ser utilizado imediatamente, pois é muito reativo e instável, sendo rapidamente transformado em O₂, com uma meia-vida de cerca de 40 minutos em temperatura ambiente (HAYASHI; FRIOLANI, 2018).

As vias de administração da ozonioterapia são variadas, podendo ser subcutânea, intramuscular, intravenosa, intra-articular, retal, intra-vaginal, auto-hemoterapia ozonizada e tópica. A auto-hemoterapia busca os efeitos sistêmicos da ozonioterapia e consiste na ozonização de uma quantidade de sangue venoso retirado do paciente, seguido

da sua reintrodução intravenosa ou intramuscular, utilizando técnicas assépticas adequadas. O gás ozônio também pode ser administrado diretamente nas vias intramuscular e intra-articular ou por insuflação via retal e intra-vaginal (PETEOACĂ et al., 2020).

No tratamento tópico de feridas, o ozônio pode ser aplicado utilizando veículos como solução de água ou óleo ozonizado, ou aplicando o gás diretamente sobre a lesão com o uso de uma bolsa. O óleo ozonizado é produzido através do borbulhamento contínuo do gás. Quando o óleo entra em contato com a pele, o ozônio é liberado, e seus efeitos terapêuticos ocorrem, atuando na desinfecção da ferida e acelerando o processo de cicatrização. Armazenado sem contato com a luz e em local refrigerado, possui validade de até um ano (FERREIRA et al., 2013; MARCHESINI; RIBEIRO, 2020).

Ao entrar em contato com o tecido, o ozônio oxida diversas substâncias, produzindo espécies reativas de oxigênio (ERO) e produtos oxidantes lipídicos (POL), que são responsáveis pelas ações bioquímicas do O₃. As EROs atuam de forma imediata e desaparecem rapidamente, enquanto os POLs são distribuídos, atuando de forma mais sistêmica. O peróxido de hidrogênio é a principal ERO produzida, desempenhando diversos efeitos celulares, atuando como sinalizador intracelular e interagindo com diversas células do sangue. Ele atua na glicólise, aumentando a formação de ATP, e no transporte de oxigênio para dentro das células, aumentando a atividade de plaquetas e liberando autacóides e fatores de crescimento, favorecendo o reparo tecidual. Atua em neutrófilos e leucócitos, estimulando a síntese de interleucinas e citocinas, favorecendo a modulação do sistema imune. Já os POLs atuam estimulando a sinalização de mecanismos antioxidativos, podendo aumentar a liberação de células-tronco, favorecendo a cicatrização de tecidos (HAYASHI; FRIOLANI, 2018).

A ação antimicrobiana do ozônio tem potencial microbicida, bactericida, vermícida, fungicida e parasiticida. Sua ação ocorre pela oxidação e degradação da parede celular, alterando a permeabilidade e levando à lise. Ao adentrar na célula, também atua na oxidação de aminoácidos e ácidos nucleicos. A ação cicatrizante ocorre pela migração de fibroblastos e aumento da síntese de colágeno. A ação imunoestimulante ocorre pelo estímulo à síntese de anticorpos, ativação de macrófagos e linfócitos T. O ozônio tem papel direto na mediação da inflamação, atuando na produção de citocinas e inibindo a formação do ácido araquidônico e a síntese de prostaglandinas, bloqueando a inflamação

e promovendo analgesia e redução da inflamação desde a primeira aplicação em feridas agudas e crônicas (KOZAT; OKMAN, 2019).

O tratamento com ozônio possui baixos riscos quando realizado corretamente. Existem algumas preocupações ao se utilizar a técnica, como evitar concentrações elevadas e tempo de exposição excessiva. Não é indicado manter em contato com as superfícies em tratamento por mais de 30 minutos, nem realizar a inalação direta do gás, pois possui efeito tóxico no trato respiratório, podendo levar a irritação de mucosas, dores de cabeça, náuseas e colapso pulmonar. O uso excessivo da técnica no tratamento de feridas pode levar à lesão do epitélio, retardando a cicatrização. Algumas contraindicações também incluem pacientes com hipertireoidismo, uma vez que o ozônio pode estimular a produção de hormônios tireoidianos, e não é indicado para pacientes diabéticos, com distúrbios de coagulação, anemias severas e hemorragias ativas, pois a ação rápida do processo oxidativo favorece a ocorrência de distúrbios de coagulação (MARCHESINI; RIBEIRO, 2020).

Embora existam respostas clínicas positivas para diversas condições, a ozonioterapia ainda levanta muitos questionamentos. A maioria dos estudos sugere sua utilização como alternativa de abordagem para patologias específicas ou como uso coadjuvante terapêutico. Realizada de forma criteriosa, há baixos riscos em sua aplicação, mas ainda carecem de estudos mais amplos e específicos, principalmente na área veterinária (PETEOACĂ et al., 2020).

Nos últimos anos, a ozonioterapia tem sido amplamente aplicada no tratamento de feridas, com resultados eficazes. Embora sua origem remonte à Primeira Guerra Mundial, sua popularização ocorreu recentemente. Consiste na aplicação de gás ozônio (O₃), que age por oxidação, resultando em efeitos imunomoduladores, anti-inflamatórios, analgésicos e antissépticos em dosagens terapêuticas (LIMA; FELIX; CARDOSO, 2021).

Observa-se que o ozônio pode aumentar os níveis de vários fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento transformador- β (TGF- β), interleucina-8 (IL-8), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), otimizando o processo de reparação tecidual. Além disso, minimiza os efeitos do processo inflamatório ao melhorar a perfusão tecidual da região. Outro efeito positivo para o tratamento de feridas é sua ação antibacteriana e antifúngica pelo estresse oxidativo causado nesses microrganismos. Pesquisas indicaram que a aplicação direta de ozônio na pele por até 20

minutos, com uma concentração aproximada de $0,90 \mu\text{g mL}^{-1}$ em uma câmara, não resulta em efeitos prejudiciais. No entanto, não é recomendado o uso do ozônio na região da cabeça e do pescoço (ZHANG et al., 2014).

Para o tratamento de feridas, as vias tópica e subcutânea são as mais utilizadas, onde o gás é aplicado ao redor da área afetada. Estudos sobre a terapia com ozônio para o tratamento de feridas têm mostrado benefícios em diversas espécies, incluindo aves, répteis, equinos, cães, gatos e pequenos mamíferos silvestres, além de humanos (JARAMILLO et al., 2020; TEODORO et al., 2023).

TERAPIA COM ULTRASSOM

O ultrassom consiste em ondas sonoras com frequência acima da capacidade de audição humana (20 kHz), geradas pela passagem de corrente alternada por um transdutor com efeito piezoelétrico. Quando aplicado ao tecido, o ultrassom desencadeia forças micromecânicas em nível celular e molecular, resultando em uma variedade de efeitos terapêuticos que contribuem para a cicatrização de feridas. Essa terapia é utilizada há muitos anos com resultados positivos no tratamento de feridas, destacando-se pela capacidade de penetração profunda no leito da ferida e direcionamento altamente preciso, sem evidências de efeitos adversos significativos (HART, 1998; YADOLLAHPOUR et al., 2014).

O ultrassom requer um meio de transmissão, como água, solução salina, gel ou plástico filme, para garantir o contato entre a cabeça do transdutor e a ferida, uma vez que não se propaga no ar. Durante a aplicação, é essencial movimentar continuamente o transdutor em movimentos circulares sobre a lesão para evitar a formação de ondas estacionárias, que podem aumentar a intensidade total e resultar em danos nos tecidos circundantes (HART, 1998).

Os parâmetros do ultrassom terapêutico, como frequência da onda (Hz), intensidade (W/cm^2), tipo de pulso (contínuo ou intermitente), duração e frequência dos tratamentos, variam de acordo com a aplicação clínica. Embora não haja protocolos padronizados, resultados terapêuticos positivos têm sido observados com intensidades entre $0,5$ e 3 W/cm^2 e frequências entre 1 a 3.3 MHz , dependendo das características do tecido e da profundidade de penetração necessária (HART, 1998; HESS; HOWARD; ATTINGER, 2003; YADOLLAHPOUR et al., 2014).

Os efeitos terapêuticos do ultrassom podem ser térmicos ou não térmicos, dependendo da intensidade aplicada. Intensidades mais altas resultam em efeitos térmicos, como aumento do fluxo sanguíneo e extensibilidade do colágeno, enquanto intensidades mais baixas produzem efeitos não térmicos, que incluem a cavitação e o *microstreaming* (HESS; HOWARD; ATTINGER, 2003; ALKAHTANI et al., 2017).

A cavitação e o *microstreaming* são dois mecanismos fundamentais do ultrassom não térmico. Na cavitação, ocorre a formação de bolhas microscópicas nos tecidos, que se expandem e comprimem devido à variação de pressão, gerando um fluido circundante estável. Já no *microstreaming*, a variação de pressão distorce a membrana celular, aumentando sua permeabilidade e influenciando na atividade intracelular (HANKS; SPODNICK, 2005; ALKAHTANI et al., 2017; CHANG; PERRY; CROSS, 2017; KOTRONIS; PRASHANTH, 2020).

A terapia com ultrassom no tratamento de feridas apresenta resultados promissores na medicina humana, porém há escassez de estudos na medicina veterinária, dificultando a definição de protocolos de tratamento. Embora os mecanismos de ação do ultrassom ainda necessitem de melhor compreensão, seu uso adequado, seguindo as recomendações, é considerado seguro e pode ser benéfico para o tratamento de feridas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os tratamentos de feridas com nanopartículas, terapia hiperbárica, ozônio e ultrassom são abordagens promissoras na medicina contemporânea. As nanopartículas oferecem novas perspectivas na dermatologia, proporcionando soluções inovadoras para pacientes com feridas de difícil cicatrização. A terapia hiperbárica demonstra eficácia no tratamento de feridas crônicas, oferecendo benefícios significativos devido à sua capacidade de aumentar a perfusão tecidual e promover a cicatrização. Por sua vez, a ozonioterapia e o ultrassom se destacam pela ação antimicrobiana e anti-inflamatória, respectivamente, mostrando-se terapias promissoras para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com feridas. Apesar dos desafios e da necessidade de mais estudos para compreender completamente seu potencial terapêutico, essas modalidades terapêuticas representam avanços importantes na busca por melhores tratamentos para feridas.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam sua sincera gratidão à CAPES pela concessão da bolsa de estudo por meio do programa CAPES/PROSUP. Além disso, gostariam de agradecer à Universidade de Uberaba por fornecer a infraestrutura necessária e financiar o projeto de pesquisa que deu origem ao presente trabalho. A colaboração e apoio dessas instituições foram fundamentais para o desenvolvimento e conclusão deste estudo

REFERÊNCIAS

- ALKAHTANI S. A. et al. Ultrasound-based Techniques as Alternative Treatments for Chronic Wounds: A Comprehensive Review of Clinical Applications. **Cureus**, v. 9, n. 12, p. e1952, 2017.
- AL-WAILI N. S.; BUTLER G. J. Effects of Hyperbaric Oxygen on Inflammatory Response to Wound and Trauma: Possible Mechanism of Action. **The Scientific World Journal**, v. 6, p. 425–441, 2006.
- AMARAL, B.P. et al. Hyperbaric oxygen therapy in wound healing in mice. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 73, n. 2, p. 361-366, 2021.
- CHANG Y.-J. R.; PERRY J.; CROSS K. Low-Frequency Ultrasound Debridement in Chronic Wound Healing: A Systematic Review of Current Evidence. **Plastic Surgery**, v. 25, n. 1, p. 21–26, 2017.
- CHEN, H. et al. Removal of copper ions by a biosorbent. **Cinnamomum camphora leaves powder**, v. 177, p. 228–p236, 2009.
- CHEN, J. et al. Composite of silver nanoparticles and photosensitizer leads to mutual enhancement of antimicrobial efficacy and promotes wound healing. **Chemical Engineering Journal**, v. 374, p. 1373– 1381, 2019.
- DeLOUISE, L. A. Applications of Nanotechnology in Dermatology. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 132, n. 302, p. 964-975, 2012.
- DIN, M. I.; REHAN, R. Synthesis, Characterization, and Applications of Copper Nanoparticles. **Analytical Letters**, v. 50, n. 1, p. 50–62, 2017.
- DOWLING, A., et al. **Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties**. A Report by The Royal Society & The Royal Academy of Engineering, London. 2004.
- EGGLETON P.; BISHOP A.; SMERDON G. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic wound management: current evidence. **Chronic Wound Care Management and Research**, v. 2, p. 81-93, 2015.

FERREIRA S. et al. Ozonioterapia no controle da infecção em cirurgia oral. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 34, n. 1, p. 36–38, 2013.

GAYON-AMARO S. G.; FLORES-COLIN E. Ozone applications in veterinary oncology. **Journal of Ozone Therapy**, v. 3, n. 4, p. 18-19, 2019.

GOPPE, N. V et al. Quantitative Determination of Skin Penetration of PEG-Coated CdSe Quantum Dots in Dermabraded but not Intact SKH-1 Hairless Mouse Skin. **Toxicological Science**, v. 111, n. 1, p. 37-48, 2009.

GRASSESCHI, D.; SANTOS, D. P. Plasmonic nanomaterials: Part I. Fundamentals of nanoparticle spectroscopy and its relation with the sers effect. **Química Nova**, v. 43, n. 10, p. 1463-1481, 2020.

GRASSI, L. T.; GRASSI, V. M. T. Silver nanoparticle action on wound healing: a systematic review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 58109-58131, 2021.

HANKS J.; SPODNICK G. Wound Healing in the Veterinary Rehabilitation Patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, n. 6, p. 1453–1471, 2005.

HARDY K.; THOM S. R.; NEUMANN T. **Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy**. 1 ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008.

HART J. The use of ultrasound therapy in wound healing. **Journal of Wound Care**, v. 7, n. 1, p. 25–28, 1998.

HAYASHI M. P.; FRIOLANI M. Aplicabilidade clínica cirúrgica da ozonioterapia em pequenos animais: revisão de literatura. **Unimar Ciência**, v. 27, n. 1-2, p.88-100, 2018.

HESS C. L.; HOWARD M. A.; ATTINGER C. E. A Review of Mechanical Adjuncts in Wound Healing: Hydrotherapy, Ultrasound, Negative Pressure Therapy, Hyperbaric Oxygen, and Electrostimulation. **Annals of Plastic Surgery**, v. 51, n. 2, p. 210–218, 2003

JARAMILLO, F. M. et al. Effects of transrectal medicinal ozone in horses - clinical and laboratory aspects. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 72, n. 1, p. 56–64, 2020.

KAUR, J. et al. ZnO Nanoparticles of Rubia cordifolia Extract Formulation Developed and Optimized with QbD Application, Considering Ex Vivo Skin Permeation, Antimicrobial and Antioxidant Properties. **Molecules**, v. 27, n. 1450, p. 1-16, 2022.

KOTRONIS G.; VAS P. R. J. Ultrasound Devices to Treat Chronic Wounds: The Current Level of Evidence. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 19, n. 4, p. 341-349, 2020.

KOZAT S.; OKMAN E. N. Has Ozone Therapy a Future in Veterinary Medicine? **Journal of Animal Husbandry and Dairy Science**, v. 3, n. 3, p. 25-34, 2019.

LEVITAN D. M et al. Rationale for hyperbaric oxygen therapy in traumatic injury and wound care in small animal veterinary practice. **Journal of Small Animal Practice**, v. 62, n. 9, p. 719–729, 2021.

LI, Y.; et al. Injectable Hydrogel Based on Defect-Rich Multi-Nanozymes for Diabetic Wound Healing via an Oxygen Self-Supplying Cascade Reaction. **Small**, v. 18, n. 18, 2022.

LIMA, M.; FELIX, E.; CARDOSO, A. Aplicações e implicações do ozônio na indústria, ambiente e saúde. **Química Nova**, v. 44, n. 9, p. 1151-1158, 2021.

MARCHESINI B. F.; RIBEIRO S. B. Efeito da ozonioterapia na cicatrização de feridas. **Fisioterapia Brasil**, v. 21, n. 3, p. 281–288, 2020.

MOHSENI, M. et al. comparative study of wound dressings loaded with silver sulfadiazine and silver nanoparticles: In vitro and in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 564, p. 350–358, 2019.

NG, N.S. et al. The antimicrobial properties of some copper(II) and platinum(II) 1,10-phenanthroline complexes. **Dalton Transactions**, v. 42, n. 9, p. 3196-209, 2013.

NIINIKOSKI J. H. A. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. **World Journal of Surgery**, v. 28, p. 307-311, 2004.

PETEOACĂ, A. et al. The use of ozone therapy in veterinary medicine: A systematic review. **AgroLife Scientific Journal**, v. 9, n. 2, p. 226-239, 2020.

SILVA, M. M. P. et al. Utilização de nanopartículas no tratamento de feridas: revisão sistemática. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 51, n. 0, 8 jan. 2018.

SUREDA A. et al. Antioxidant Response of Chronic Wounds to Hyperbaric Oxygen Therapy. **PLOS ONE**, v. 11, n. 9, p.e. 0163371, 2016.

TAO, B. et al. Copper nanoparticles-embedded hydrogel for killing bacteria and promoting wound healing with photothermal therapy. **Journal of Materials Chemistry**, v. 4, n.1, p. 4-16, 2019.

TEODORO, A. N. et al. Ozônio no tratamento de ferida em gambá de orelha branca “Didelphis albivents”. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 51, p. 875, 2023.

THACKHAM J. A.; MCELWAIN D. L. S.; LONG R. J. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: A review. **Wound Repair and Regeneration**, v. 16, n. 3, p. 321–330, 2008.

WALI, N.; SHABBIR, A.; ABBAS, N.; NAQVI, S. Z. H. Synergistic efficacy of colistin and silver nanoparticles impregnated human amniotic membrane in a burn wound infected rat model, **Scientific reports**, v. 12, n. 6414, 2022.

WOKOVICH, A. M. et al. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, p. 1-8, 2006.

YADOLLAHPOUR, A. et al. Ultrasound Therapy for Wound Healing: A Review of Current Techniques and Mechanisms of Action. **Journal of Pure and Applied Microbiology**, v. 8, p. 4071-4085, 2014.

ZHANG, J. et al. Increased Growth Factors Play a Role in Wound Healing Promoted by Noninvasive Oxygen-Ozone Therapy in Diabetic Patients with Foot Ulcers. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, p. 273475, 2014.