

Potencial terapêutico da ozonioterapia como adjuvante na reabilitação da dor lombar crônica

Therapeutic potential of ozone therapy as an adjuvant in the rehabilitation of chronic low back pain

Potencial terapéutico de la ozonoterapia como coadyuvante en la rehabilitación del dolor lumbar

Recebido: 24/02/2022 | Revisado: 04/03/2022 | Aceito: 12/03/2022 | Publicado: 20/03/2022

Rafael Bastos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6042-9544>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: rafaelbastosilva@yahoo.com.br

Carla Roberta Tim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4745-9375>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: carla.tim@universidadebrasil.edu.br

Thiago Rezzo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-7688>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: thiagorezzo@gmail.com

Jynani Pichara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-5858>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: jynanimg@hotmail.com

Cintia Cristina Santi Martignago

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3980-6354>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: c.martignago@ibramed.com.br

Lívia Assis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-3375>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: livia.assis@universidadebrasil.edu.br

Resumo

A dor lombar crônica (DLC) é um dos distúrbios musculoesqueléticos mais comuns, prevalente em todo mundo e uma das principais causas de incapacidade e danos à qualidade de vida, representando significativo ônus econômico. A ozonioterapia (OT) tem sido sugerida na prática clínica como uma terapia adjuvante à reabilitação e promissora devido aos resultados positivos para o tratamento de diversas doenças crônicas, incluindo a DLC. Assim, o propósito deste estudo é apresentar e compreender, por meio de uma revisão narrativa, as evidências atuais disponíveis sobre o potencial terapêutico da OT no tratamento da DLC. As bases de dados bibliográficas do *PubMed/MEDLINE*, Biblioteca virtual da saúde (*BVS*), *Web of Science* e *SciELO* foram utilizadas. Com base nos estudos revisados por pares, os estudos analisados demonstram que a OT é uma abordagem promissora pois exerce efeitos positivos na redução do nível de dor, incapacidade e qualidade de vida de pacientes com DLC por um período de curto e médio prazo, visto que o gás é capaz de modular processos inflamatórios, possui ação antioxidante e influenciar a vias de opióides endógenos. Ainda, os autores apoiam sua utilização como terapia adjunta no tratamento da DLC e que a terapia poderia ser particularmente relevante para pacientes que não respondem à terapia medicamentosa, sofrem efeitos adversos à terapia medicamentosa e/ou que não são candidatos à cirurgia. Assim, pode-se sugerir a OT como um método complementar à reabilitação no tratamento da DLC visto que é uma técnica que apresenta custos relativamente baixos, além de ser minimamente invasivo e bem tolerado. Entretanto, faz-se necessários ensaios clínicos controlados e randomizados com a finalidade de elucidar protocolos ideias de aplicação, visto que a literatura ainda é escassa dentro deste cenário.

Palavras-chave: Dor lombar crônica; Tratamento; Ozônio; Reabilitação; Dor.

Abstract

Chronic low back pain (CLBP) is one of the most common musculoskeletal disorders, prevalent worldwide and one of the main causes of disability and damage to quality of life, representing a significant economic burden. Ozone therapy (OT) has been suggested in clinical practice as an adjunct therapy to rehabilitation and promising due to the positive

results for the treatment of several chronic diseases, including DLC. Thus, the purpose of this study is to present and understand, through a narrative review, the current evidence available on the therapeutic potential of OT in the treatment of CLBP. The bibliographic databases of PubMed/MEDLINE, Virtual Health Library (VHL), Web of Science and SciELO were used. Based on the peer-reviewed studies, the analyzed studies demonstrate that OT is a promising approach as it exerts positive effects in reducing the level of pain, disability and quality of life of patients with CLD for a short and medium term period, since the gas is capable of modulating inflammatory processes, has antioxidant action and influences endogenous opioid pathways. Furthermore, the authors support its use as adjunctive therapy in the treatment of CLD and that the therapy could be particularly relevant for patients who do not respond to drug therapy, experience adverse drug therapy effects, and/or who are not candidates for surgery. Thus, OT can be suggested as a complementary method to rehabilitation in the treatment of CLBP, since it is a technique that has relatively low costs, in addition to being minimally invasive and well tolerated. However, controlled and randomized clinical trials are needed in order to elucidate ideal application protocols, since the literature is still scarce within this scenario.

Keywords: Chronic low back pain; Treatment; Ozone; Rehabilitation; Pain.

Resumen

El dolor lumbar crónico (DLC) es uno de los trastornos musculoesqueléticos más comunes, prevalente a nivel mundial y una de las principales causas de discapacidad y deterioro de la calidad de vida, representando una importante carga económica. La ozonoterapia (OT) ha sido sugerida en la práctica clínica como una terapia adjunta a la rehabilitación y prometedora debido a los resultados positivos para el tratamiento de varias enfermedades crónicas, incluida la DLC. Por lo tanto, el propósito de este estudio es presentar y comprender, a través de una revisión narrativa, la evidencia actual disponible sobre el potencial terapéutico de la TO en el tratamiento del CLBP. Se utilizaron las bases de datos bibliográficas de PubMed/MEDLINE, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Web of Science y SciELO. Con base en los estudios revisados por pares, los estudios analizados demuestran que la TO es un enfoque prometedor ya que ejerce efectos positivos en la reducción del nivel de dolor, la discapacidad y la calidad de vida de los pacientes con EPC a corto y mediano plazo, ya que el gas es capaz de modular los procesos inflamatorios, tiene acción antioxidante e influye en las vías opioides endógenas. Además, los autores respaldan su uso como terapia adyuvante en el tratamiento de la EPC y que la terapia podría ser particularmente relevante para los pacientes que no responden a la terapia con medicamentos, experimentan efectos adversos de la terapia con medicamentos y/o que no son candidatos para la cirugía. Por lo tanto, la TO puede sugerirse como un método complementario a la rehabilitación en el tratamiento del CLBP, ya que es una técnica que tiene costos relativamente bajos, además de ser mínimamente invasiva y bien tolerada. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos controlados y aleatorizados para dilucidar los protocolos ideales de aplicación, ya que la literatura aún es escasa en este escenario.

Palabras clave: Lumbalgia crónica; Tratamiento; Ozono; Rehabilitación; Dolor.

1. Introdução

A dor lombar crônica (DLC) é uma doença muito comum, definida como dor na região lombossacra da coluna com duração maior que 3 meses, geralmente acompanhada de tensão e/ ou rigidez muscular e pode estar associada ou não à irradiação para membros inferiores (Urits et al., 2019; Vlaeyen et al., 2018). É uma condição complexa e multifatorial que pode ou não ter características de limitar a amplitude de movimento (ADM) do paciente (Nijs et al., 2015).

Estatísticas mostram que a DLC é o distúrbio musculoesquelético mais comum para o atendimento médico, e estima-se que quase todas as pessoas terão dor lombar pelo menos uma vez na vida (Gbs, 2017). Na maioria dos casos (60-80%), nenhuma causa específica é diagnosticada e a dor é atribuída à tensão muscular ou ligamentar (classificada como inespecífica) e em apenas uma pequena proporção (5-15%) relacionam-se com causas degenerativas e lesões de disco (Costa et al., 2009). Ainda, a DLC de intensidade severa relatada representa 5 a 8% dos indivíduos acometidos, representando impacto significativo no estado clínico dos pacientes e consequências socioeconômicas de saúde pública relevantes (Carey et al 2000).

A gestão terapêutica da DLC é variável, incluindo cirurgia, terapias medicamentosas, juntamente com intervenções não médicas, como terapia por exercícios, manipulação, acupuntura, tratamentos elétricos e intervenções cognitivo-comportamentais (Leung et al., 2008; Kirkley et al., 2008). A alta prevalência da DLC e seus impactos mostram a importância de pesquisas com a intenção de desenvolver e/ou investigar estratégias de tratamento para essa condição clínica.

Durante os últimos anos, muitos ensaios clínicos randomizados foram publicados para o manejo terapêutico da DLC (Corp et al., 2021; Marienke et al., 2010). Diretrizes de reabilitação mostram que o exercício é considerado um componente importante e eficaz no controle da dor crônica, visto que exerce uma série de benefícios potenciais, incluindo a melhoria da função física e do humor, bem como a diminuição do risco de doenças secundárias de saúde (Rice et al., 2019). Destaca-se a importância dos exercícios de fortalecimento, resistência e coordenação do tronco na melhora do quadro algico (Owen et al., 2020; Macedo et al., 2009). Embora o exercício regular tenha muitos benefícios em pessoas com dores crônicas, a resposta da dor ao exercício pode ser variável nessas populações, particularmente nos estágios iniciais do treinamento, onde exacerbações de dor de curto prazo podem ocorrer em algumas pessoas, podendo ser uma barreira importante para a adesão (Rice et al., 2019). Dentro deste cenário, há a necessidade de combiná-la com outras modalidades terapêuticas de caráter multidisciplinar.

Atualmente, o interesse na aplicação da terapia com ozônio (O₃), conhecida como ozonioterapia (OT) aumentou consideravelmente no campo da reabilitação de distúrbios musculoesqueléticos, por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, bem tolerado e de baixo custo. Apesar de seu uso difundido na prática clínica comum, os mecanismos de ação do gás ainda estão sendo compreendidos, embora suas propriedades químicas pareçam desempenhar um papel central em exercer seus efeitos positivos em diferentes disfunções musculoesqueléticas (Paoloni et al., 2009; De Sire et al., 2019; Babaei-Ghaezeni et al., 2019; Melchionda et al., 2012; Raeissadat et al., 2018; Ulusoy et al., 2019).

Estudos recentes sugerem a terapia com O₃ como uma opção terapêutica eficaz no manejo da DLC (Paoloni et al., 2009; de Sire et al., 2019; de Sire et al., 2021). Dentro deste contexto, o objetivo deste estudo é proporcionar uma compreensão das evidências atuais disponíveis do potencial terapêutico da OT como adjuvante no tratamento da DLC.

2. Referencial Teórico

Em 1989, Van Tulder definiu a DLC como dor na região lombossacra da coluna (dor abaixo da 12^a costela e acima das pregas glúteas inferiores) com duração maior que 12 semanas, que pode ou não ser irradiada para outros locais e geralmente está associada à limitação da ADM (Urits et al., 2019; Vlaeyen et al., 2018).

A DLC afeta uma proporção considerável da população, sendo a queixa musculoesquelética mais comum na população em geral, e estima-se que mais de dois terços dos indivíduos experimentam a DLC durante algum momento da vida normal (Gdb, 2017). Essa condição é acompanhada por deficiência e afastamento do trabalho e impõe significativo impacto físico, psicológico e socioeconômico (Marinho et al., 2018).

A etiopatologia da DLC comumente é conceituada como um resultado de causas mecânicas e não está relacionada a uma condição subjacente, como fraturas, neoplasias ou infecção (Nijs et al., 2015). Muitas vezes, considera-se que a DLC seja o resultado de degeneração do disco, entorse ou distensão musculoesquelética ou de distúrbios associados ao movimento ou posição da coluna vertebral. Entretanto, as causas da DLC podem ser decorrentes de processos nociceptivos, neuropáticos ou psicológicos, ou uma combinação deles (Nijs et al., 2015).

A gravidade dos sintomas é variável, sendo que alguns são autolimitados, outros requerem terapia e outros demandam de atendimento de emergência (Gdb 2019).

De acordo com Petersen et al. (2017), o manejo terapêutico da DLC depende de sua etiologia, duração da dor, presença de radiculopatia, bem como dos achados de radiologia ou exame físico. Ainda, de acordo com Brinjikji et al., (2015) o diagnóstico diferencial tem um papel fundamental para alcançar o sucesso terapêutico. Entretanto, muitas vezes os achados de diagnóstico por imagem, como imagem de ressonância magnética, muitas vezes não se correlacionam com os sintomas subjetivos de lombalgia (Bellomo, 2020).

A gestão dos tratamentos para DLC ainda é controversa (Corp et al., 2021). Em uma grande porcentagem dos casos é difícil obter diagnóstico definitivo da origem da dor, sendo a erradicação completa da dor raramente é alcançada na maioria das intervenções. A terapia medicamentosa e a cirurgia devem ser evitadas, se possível, devido ao risco de efeitos colaterais negativos. Muitos estudos demonstraram que a terapia medicamentosa para os distúrbios da dor pode criar problemas adversos e o mesmo pode ser dito da cirurgia (Leung et al., 2008; Kirkley et al., 2008), visto que fenômenos de adesão, cicatrizes pós-cirúrgicas e fibrose, podem exigir nova intervenção cirúrgica, que por sua vez pode produzir sintomatologia aguda com instabilidade da coluna (Li et al., 2014).

Em uma revisão sistemática realizada por van Marienke et al. (2010) analisaram 83 ensaios clínicos sobre fisioterapia e reabilitação para DLC e o autores sugerem o tratamento multidisciplinar como métodos eficazes na redução da DLC. Nesse contexto, faz-se necessário o gerenciamento complexo de deficiências funcionais e sequelas incapacitantes relacionadas DLC. Nesse cenário, as opções de tratamento conservador e minimamente invasivos são extremamente importantes para o manejo do tratamento da DLC. Muitos autores relataram redução significativa da dor com exercício físico em quadros dolorosos agudos e crônicos (Vallone et al., 2014; Alayat et al., 2014; Momenzadeh et al., 2012; Conte et al., 2009) assim como o interesse na aplicação da terapia com O₃ neste campo aumentou consideravelmente nos últimos anos (Magalhães et al., 2011; Costa et al., 2018; Barbosa et al., 2020).

O exercício físico é considerado um componente eficaz e importante do controle da dor crônica e está bem estabelecido que o treinamento físico proporciona alívio da dor decorrentes de distúrbios musculoesquelético (RICE et al., 2019). De acordo com Pedersen e Saltin (2015), o exercício resulta em uma série de benefícios potenciais, incluindo a melhoria da função física, humor e diminui os riscos de doenças secundárias de saúde, incluindo cardiovasculares, metabólicos, ossos e doenças neurodegenerativas.

Há um número substancial e crescente de evidências de que o treinamento de exercícios pode fornecer alívio da dor em muitas condições diferentes de dor crônica, incluindo fibromialgia e dor crônica generalizada (Bjdone et al., 2017), osteoartrite (OA) (Nguyen et al., 2016) dor neuropática (Dixit et al., 2014) e dor lombar crônica (Hayden et al., 2005).

A terapia com exercícios é amplamente utilizada como tratamento para a DLC (Hayden et al., 2005) e várias revisões sistemáticas têm apoiado o papel do exercício em pacientes com DLC (van Tulder et al., 1997; Carter e Lord, 2002; Hayden et al., 2005).

É reconhecido que os músculos abdominais, extensores dorsais e músculos glúteos tendem a ser fracos em pacientes com DLC e isso pode causar sobrecarga espinhal significativa. Ainda, pacientes com DLC também apresentam rigidez dos isquiotibiais e extensores do quadril, o que pode prejudicar ainda mais a biomecânica espinhal (Macedo et al., 2009).

Desta forma, diretrizes atuais recomendam exercícios de fortalecimento e flexibilidade da musculatura lombar são, portanto, importantes para uma coluna lombar saudável (Hayden et al., 2005). Ainda, exercícios de mobilidade, coordenação, estabilização abdominal, lombar e pélvica, exercícios posturais, exercícios respiratórios e protocolo de aquecimento, também estão sendo implementados em programas de exercícios (Vallone et al., 2014; Alayat et al., 2014; MOMENZADEH et al., 2012; Conte et al., 2009). Ainda, os exercícios domésticos combinados com a supervisão do terapeuta também foram identificados como a estratégia eficaz para pacientes com DLC (Hayden et al., 2005).

Em populações saudáveis e sem dor, uma única sessão de exercício aeróbico ou de resistência geralmente leva à hipotalgesia induzida por exercício, uma redução generalizada da dor e da sensibilidade à dor que ocorre durante o exercício e por algum tempo depois. Em contraste, a hipotalgesia induzida por exercício é mais variável nas populações de dor crônica, variando desde a diminuição da sensibilidade à dor, permanecer inalterada ou, em alguns casos, até aumentando em resposta ao exercício (TOUR et al., 2017). A exacerbação da dor com exercícios pode ser uma barreira importante para a adesão, precipitando um ciclo de inatividade física que pode levar ao agravamento a longo prazo da dor e da incapacidade (Rice et al.,

2019; Chenot et al., 2017; Chiarotto et al., 2019). Nesta situação, alguns outros métodos foram recomendados, como um programa multidisciplinar onde as terapias combinadas podem ser medidas alternativas para otimizar a hipoalgesia induzida por exercício (Rice et al., 2019).

Atualmente, vem se destacando o uso da ozonioterapia (OT) na reabilitação clínica de (Magalhães et al., 2011; Costa et al., 2018; Barbosa et al., 2020).

Em 1785 médico e físico holandês, Martins Van Marum mencionou as primeiras evidências sobre a existência do ozônio (O_3) ao observar que as descargas elétricas advindas de uma tempestade exalavam um odor diferenciado. Somente em 1840 um químico-físico alemão, Friedrich Christian Schönbein, provou que as descargas elétricas ao entrarem em contato com o O_2 , originavam um gás de coloração azulada e odor singular, denominando-o de gás ozônio, do grego *ozein* (Bocci, 2002; Bocci & Valacchi, 2013). O O_3 está presente na natureza na estratosfera, mas também pode ser produzido artificialmente submetendo o oxigênio diatômico (O_2) a uma descarga elétrica de alta voltagem (Bocci, 2006; Bocci, 2012).

O ozônio é uma molécula inorgânica com propriedades alótropos consistindo em três átomos de oxigênio (O_2), sendo a terceira potência oxidante (BOCCI et al., 2011). É produzido a partir de moléculas de O_2 através de fontes básicas de energia, incluindo eletrólise química, descargas elétricas e radiação da luz ultravioleta (UV) (Bocci et al., 2009; Bocci 2006; Bocci, 2012).

Desde o período da I Guerra mundial (1916), o potencial terapêutico do gás ozônio (O_3), denominado de OT vem sendo evidenciado na descontaminação e reparo de feridas infectadas (Di Paolo et al., 2004). Desde então, a terapia que emprega uma mistura gasosa de O_2 medicinal/ O_3 começou a ser testada e aprovada pela comunidade médica com efeitos colaterais mínimos documentados e alguns achados clínicos interessantes que sugerem um papel terapêutico significativo em diferentes campos médicos (Bocci, 2011; Schwartz & Sanchez, 2012).

O primeiro gerador de O_3 foi patenteado por Nikola Tesla, seguido posteriormente pela introdução de geradores de O_3 específicos e certificados permitiu os quais misturam de O_2 medicinal e O_3 (no mínimo, 95% O_2 e não mais que 5% O_3) com concentrações precisas a fim de evitar a toxicidade induzida pelo estresse oxidativo excessivo relacionado à alta reatividade do O_3 (Elvis & Ekta, 2011).

Os estudos de pesquisa sobre os efeitos da OT no funcionamento biológico estão crescendo em número e abrangência a fim de melhor compreender os mecanismos básicos de ação que sustentam seus efeitos sistêmicos no sangue e nos tecidos humanos (de Sire et al., 2021; Akkawi, 2009). Vários artigos apoiam que a OT ocasiona efeitos antimicrobianos (inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários), modulação inflamatória, ações antioxidantes, analgésica, imunomodulatória e angiogênica, o que sustenta suas várias e heterogêneas aplicações clínicas que atualmente vêm sendo utilizada em diversos países (Smith et al., 2017; de Sire et al., 2021).

A OT mostra-se ter efeitos promissores no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos (Paoloni et al., 2009; De Sire et al., 2019). Foi relatado que o uso OT reduz significativamente os níveis de dor em condições agudas e crônicas, como como artrite reumatóide, síndrome da articulação facetária lombar, bursite subacromial, síndrome do túnel do carpo, osteoartrite, bursite do quadril, capsulite adesiva do ombro, hérnia de disco e distúrbio da articulação temporomandibular, assim como a DLC (Magalhães et al., 2011; Melchionda et al., 2012; Costa et al., 2018; Raeissadat et al., 2018; Babei-Ghazeni et al., 2019; Ulusoy et al., 2019; Bonetti et al., 2020; Migliorini et al., 2020; Dal Fior et al., 2020; Barbosa et al., 2020).

3. Metodologia

Consiste em uma revisão narrativa da literatura, de caráter qualitativo, descritivo exploratório, que é um tipo de estudo apropriado para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado da arte" de um determinado assunto, sobre ponto de vista

teórico ou contextual. Constituem, basicamente, de análise da literatura publicada de artigos de revistas impressas e/ou eletrônicas, na interpretação e análise crítica pessoal dos autores, permitindo assim, a aquisição e atualização do conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo (Macedo et al., 2020). Todos os estudos e relatórios primários que avaliaram os efeitos da ozonioterapia na dor lombar foram incluídos nesta revisão, independentemente de seus desenhos, assim como os principais estudos que descreveram os mecanismos de ação da terapia. Devido à novidade do projeto e aos poucos dados disponíveis sobre o assunto, não foram aplicados critérios de exclusão para evitar a falta de dados e maximizar a abrangência da pesquisa.

O processo de busca foi realizado de forma independente por dois revisores (L.A. e R.A.). As bases de dados bibliográficas consultadas foram *PubMed/MEDLINE*, Biblioteca Virtual de Saúde (*BVS*), *Web of Science e SciELO*. A busca se deu por artigos baseados em evidências publicados até 10 de janeiro de 2021 e as principais palavras-chave utilizadas para a revisão foram: Ozonioterapia; Ozônio; Dor lombar; Dor lombar crônica. Nenhuma limitação de idioma foi aplicada.

4. Resultados e Discussão

O presente estudo teve a intenção de mostrar as evidências atuais disponíveis a respeito das implicações clínicas da OT como adjuvante no tratamento da DLC. Os principais resultados desse trabalho mostram que a OT promove efeitos positivos na redução do nível de dor, incapacidade e qualidade de vida de pacientes com DLC.

Como descrito anteriormente, a DLC é um dos distúrbios musculoesqueléticos mais comuns frequentemente associado a limitações funcionais e se tornou um grande problema de saúde pública em todo mundo. Os tratamentos farmacológicos e/ou cirúrgico frequentemente estão associados a efeitos adversos. Como opções de tratamento não farmacológico para DLC, as diretrizes recentes recomendam o exercício físico (Rice et al., 2019) e, atualmente a OT vem sendo utilizada na prática da reabilitação clínica (Migliorini et al. 2020). Embora existam comprovações dos efeitos positivos da OT no tratamento de distúrbios musculoesqueléticos (Paoloni et al., 2009; de Sire et al., 2019; de Sire et al., 2021) há uma carência na literatura de estudos abordam o potencial terapêutica da OT como adjuvante à reabilitação.

A presente revisão observou que nos últimos anos existe um interesse crescente da comunidade científica em estudar o uso da OT para o tratamento de doenças musculoesqueléticas (Paoloni et al., 2009; de Sire et al., 2019; de Sire et al., 2021)

Clinicamente, os pacientes dos artigos com DLC que foram submetidos ao tratamento de OT apresentavam dor moderada e incapacidade funcional, sendo as avaliações conduzidos através da Escala Visual Analógica (VAS) e questionários clínicos de Índice de Incapacidade de *Oswestry* (ODI) e *Japanese Orthopedic Association* (JOA). Foi possível observar também escores de ressonância magnética níveis séricos de IL-6, IgM, IgG e atividade de SOD por ensaio imunoenzimático (ELISA) também foram observados (Niu et al., 2018).

De acordo com Urits et al., (2019), a DLC promovendo uma condição grave e debilitante, com redução significativa da função física, estado emocional e qualidade de vida. Segundo Associação Internacional para o Estudo da Dor, (2020), a mesma é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial do tecido. Dessa forma, o alívio da dor nas disfunções da coluna continua sendo uma necessidade médica primária não atendida, principalmente devido à etiopatologia da doença pois poderá haver muitas causas subjacentes e, frequentemente, nenhuma causa específica é encontrada (Gbd, 2019). Os resultados dos estudos avaliados no presente estudo são positivos na eficácia do OT na redução da dor e na melhoria do estado funcional dos pacientes com lombalgia (Clavo et al., 2003; Bonetti et al., 2020; Migliorini et al., 2020; Dal Fior et al., 2020; Barbosa et al., 2017; Paoline et al., 2009; Arena et al., 2008; Rahimzabeh et al., 2018).

Ainda, é amplamente aceito que a dor é um sintoma comum relacionado à processos inflamatórios. Diversas pesquisas mostram que a dor crônica frequentemente apresentam níveis alterados de marcadores inatos e adaptativos da função imune, como o sistema complemento, fator de necrose tumoral todo tipo α (TNF- α), interleucinas do tipo IL-11, IL- 6, IL-8, interferon do tipo δ (INF- δ), proteína C reativa, aumentando o estresse oxidativo tecidual. Ainda, essas citocinas estimulam a migração de células inflamatórias para o local da lesão, as quais tendem a produzir quantidades excessivas de outros mediadores inflamatórios (ciclooxigenases do tipo 2 [COX-2], prostaglandina E2, óxido nítrico, radicais livres e outras citocinas inflamatórias), responsáveis por desencadear o quadro álgico e, conseqüentemente as incapacidades funcionais e cinesiofobia (Rajeevan et al., 2015).

Foi possível verificar no estudo atual que diversos autores sugerem a OT no manejo de doenças comuns da coluna vertebral justificado pela redução da sintomatologia dolorosa e melhora da funcionalidade. Uma recente revisão sistemática realizada por Migliorini et al. (2020) destacou os efeitos promissores em termos de redução da dor e melhora funcional. Inclusive, pode-se identificar que trabalhos realizados em pacientes com DLC mostraram boas perspectivas para os tratamentos conservadores de hérnia de disco (Clavo et al., 2003; Bonneti et al., 2020; Migliorini et al., 2020; Dal Fior et al., 2020; Barbosa et al., 2017; Apuzzo et al., 2014; Niu et al., 2018). Supõe-se que o principal mecanismo de ação do gás O₃, quando administrado intradiscal, esteja na sua ação oxidante capaz de quebrar as cadeias de glicosaminoglicanos no núcleo pulposo, reduzir sua capacidade de reter água, diminuindo assim a tamanho da porção herniada e conseqüentemente a sintomatologia dolorosa do paciente (Smith et al., 2017). Niu et al., 2018 mostraram resultados promissores usando uma abordagem intradiscal ozônio medicinal em comparação com o tratamento medicamentoso convencional. Os autores descrevem que as concentrações mais baixas de O₃ (20 e 40 $\mu\text{g/ml}$) reduziram a expressão de IL-6, IgG e IgM no soro, apresentando efeitos analgésicos e anti-inflamatórios, enquanto concentrações mais altas (60 $\mu\text{g /ml}$) podem aumentar sua expressão, apresentando, portanto, efeitos pró-inflamatórios correlacionados com o aumento da dor percebida pelos pacientes. Cabe destacar que a técnica intradiscal consiste em injeções guiadas por raios X de altas concentrações de O₃ visando reduzir a pressão intradiscal através da lise de glicosaminoglicanos, redução de proteoglicanos e desidratação do disco, sendo realizada estritamente por profissionais habilitados para administração por essa via.

Ainda, a OT também pode ser capaz ativar uma cascata que irá modular o processo inflamatório e liberação de substâncias algogênicas. Este é o raciocínio por trás as aplicações da OT nos músculos paravertebrais correspondentes à região da hérnia de disco (de Sire et al., 2021). Atualmente, na prática clínica essa é a técnica mais utilizada para tratar pacientes com dor lombar. Paoloni et al., (2009) demonstraram que as injeções paravertebrais de O₃ são seguras e eficazes no alívio da dor na melhora da funcionalidade em comparação ao grupo controle.

Ainda, referente à estudos de revisões, Magalhaes et al. (2011) realizaram uma revisão sistemática a fim de verificar a eficácia das OT na DLC devido a hérnias de disco. Os autores concluíram que a terapia foi capaz de produzir resultados positivos e baixas taxas de morbidade quando aplicada por via percutânea para o tratamento de DLC. Costa et al. 2018 conduziram outra revisão sistemática com o objetivo de investigar a eficácia e a segurança da OT em pacientes com DLC com hérnia de disco lombar. Foi verificado que a OT proporcionou uma redução consistente da dor e poucos eventos adversos, entretanto, foi relatado que a maioria dos estudos revisados eram de baixa qualidade metodológica. Recentemente, Barbosa et al. (2020) realizaram uma revisão com objetivo de avaliar a eficácia e a ocorrência de eventos adversos do OT no tratamento DLC. Os autores concluíram que o uso da OT, via intramuscular-paravertebral, pode ser sugerida como uma intervenção eficaz e segura, especialmente quando comparada à cirurgia.

O mecanismo de ação terapêutico proposto pelos autores avaliadores, refere-se à OT ocasionar um estresse oxidativo leves repetidos, que poderia induzir a ativação do fator de transcrição mediador do fator nuclear 2 relacionado ao fator eritróide

2 (Nrf2), um importante fator que estimula a transcrição de elementos de resposta antioxidante (ERA) (Sagai & Bocci 2011). Isso poderia resultar em uma melhora na ativação de enzimas antioxidantes importantes, atenuando o estresse oxidativo, comum na maioria das doenças inflamatórias crônicas (Smith et al., 2017; Sagai & Bocci, 2011). Curiosamente, o Nrf2 também parece desempenhar um papel importante nas vias de sinalização intracelular da inflamação. O estudo conduzido por Li et al. (2008) mostraram que a ativação da sinalização Nrf2-antioxidante pode atenuar o fator de transcrição nuclear, NF- κ B, um regulador chave da resposta inflamatória e consequente disfunções muscular.

Além disso, um estudo em modelo experimental evidenciou que a resposta inflamatória foi atenuada pela supressão de mediadores inflamatórios cruciais e citocinas envolvidas no processo inflamatório como o TNF- α , IL-6 e IL-8 (di Filippo et al. 2008). Da mesma forma, baixas doses de O₃ também podem ter um papel na regulação da síntese de prostaglandinas, na liberação de bradicinina e no aumento da secreção de macrófagos e leucócitos (Peralta et al., 2000).

Adicionalmente, a OT pode desempenhar um papel fundamental não apenas no controle da inflamação, mas também na percepção nociceptiva, ativando vias inibidoras de inibição endógena de controle de dor (opióides endógenos) (Orakdogan et al., 2016; Bhatia et al., 2016; Barragán-Mejía et al., 2002; Moreno-Fernández et al., 2019; Vélez et al., 2014).

Outrossim, há fortes evidências de que OT promove efeitos terapêuticos em tecidos hipóxicos. O estudo de Giunta et al., 2001, demonstrou que a OT pode alterar o nível de oxigenação nos músculos em repouso medindo diretamente a pressão do oxigênio e os efeitos do O₃ são mediados pela rápida oxidação de substâncias do sangue, melhorando a reologia do sangue e flexibilidade da membrana eritrocitária, favorecendo à redistribuição do fluxo sanguíneo, aumentando da liberação de oxigênio para os tecidos.

Assim, a melhora no quadro algico observado nos estudos que realizaram tratamento da DLC com OT, podem ser atribuídas às propriedades moduladora do processo inflamatório, produção endógena de neurotransmissores opióides e aumento do fluxo sanguíneo muscular ocasionado pela aplicação de O₃, associado com os efeitos positivos decorrente da reabilitação física. Portanto, essa terapia pode ser uma das intervenções não farmacológicas recomendadas como complemento para o tratamento da DLC.

Com relação aos parâmetros de tratamento referente ao uso da OT na DLC, em termos de concentração, volume, técnicas de aplicação, duração e tempo de tratamento, Sconza et al., 2021 descrevem em seu estudo de revisão sistemática enfatizam que os parâmetros foram muito variáveis. Os volumes e as concentrações de O₃ injetado foram muito diferentes, variando de 3 a 20 mL e de 10 a 60 μ g/mL, respectivamente. Quanto aos métodos de administração do gás, foi injetado por via intradiscal, intraforaminal e paravertebral, Os protocolos de tratamento foram muito diferentes quanto ao número de aplicações e frequência o que dificulta uma análise comparativa dos estudos.

Ainda, cabe destacar o estudo de Arena et al., 2008 que documentaram que a integração de OT com TENS, magnetoterapia por biorressonância e reabilitação postural foi capaz de garantir uma maior manutenção da melhora de pacientes acometidos por doença degenerativa lombar, destacando a importância de terapias multidisciplinares a serem utilizadas durante a reabilitação.

Sendo assim, a utilização da OT como terapia adjuvante à reabilitação, poderia ser indicado no tratamento da DLC, visto que é um método minimamente invasivo e também apresenta custos relativamente baixos. Ressalta-se que efeitos adversos ou complicações maiores não foram relatados pelos autores.

5. Considerações Finais

É possível concluir com o presente estudo que a OT exerce resultados favoráveis na melhora do nível de dor e incapacidade em pacientes que apresentam DLC. Nenhum efeito adverso foi observado nos estudos analisados. Os resultados

deste estudo apoiam a OT como importantes intervenções adjuntas à reabilitação para o tratamento da DLC. Entretanto, é afirmado a necessidade da realização de estudos clínico controlado e randomizado de longo prazo, como *follow ups* previamente definido, com o propósito de esclarecer os parâmetros dosimétricos ideais e o potencial terapêutico dessa modalidade propostas para o tratamento da DLC.

Referências

- Akkawi I. (2020). Ozone therapy for musculoskeletal disorders Current concepts. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 91(4), e2020191. <https://doi.org/10.23750/abm.v9i1i4.8979>
- Alayat, M. S., Atya, A. M., Ali, M. M., & Shosha, T. M. (2014). Long-term effect of high-intensity laser therapy in the treatment of patients with chronic low back pain: a randomized blinded placebo-controlled trial. *Lasers in medical science*, 29(3), 1065–1073. <https://doi.org/10.1007/s10103-013-1472-5>
- Apuzzo, D., Giotti, C., Pasqualetti, P., Ferrazza, P., Soldati, P., & Zucco, G. M. (2014). An observational retrospective/horizontal study to compare oxygen-ozone therapy and/or global postural re-education in complicated chronic low back pain. *Functional neurology*, 29(1), 31–39.
- Arena, M., Savoca, G., & Lednyiczky, G. (2008) Percutaneous Paravertebral Infiltration of O2-O3, Bioresonance Magnetotherapy, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Psychosomatic Postural Rehabilitation in the Treatment of Degenerative Joint Disease of the Lumbar Spine with Functional Insufficiency of the Vertebral Motor Unit. *Int J Ozone Therapy* 7: 29-36.
- Babaei-Ghazani, A., Fadavi, H. R., Eftekharsadat, B., Ebadi, S., Ahadi, T., Ghazaei, F., & Khabbaz, M. S. (2019). A Randomized Control Trial of Comparing Ultrasound-Guided Ozone (O2-O3) vs Corticosteroid Injection in Patients With Shoulder Impingement. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 98(11), 1018–1025. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001240>
- Barbosa, D. C., Ângelos, J., Macena, G., Magalhães, F., & Fonoff, E. T. (2017). Effects of ozone on the pain and disability in patients with failed back surgery syndrome. *Revista da Associação Médica Brasileira (1992)*, 63(4), 355–360. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.04.355>
- Barragán-Mejía, M. G., Castilla-Serna, L., Calderón-Guzmán, D., Hernández-Islas, J. L., Labra-Ruiz, N. A., Rodríguez-Pérez, R. A., & Angel, D. S. (2002). Effect of nutritional status and ozone exposure on rat brain serotonin. *Archives of medical research*, 33(1), 15–19. [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(01\)00345-9](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(01)00345-9)
- Bellomo, R. G., Paolucci, T., Giannandrea, N., Pezzi, L., & Saggini, R. (2020). Ozone Therapy and Aquatic Rehabilitation Exercises to Overcome the Lumbar Pain Caused by Facet Joint Syndrome - Case Report. *International medical case reports journal*, 13, 171–176. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S247697>
- Bhatia, A., Munk, P., Lee, D., Elias, G., Murphy, K. (2019) Percutaneous Ozone Treatment for Herniated Lumbar Discs: 1-Year Follow-up of a Multicenter Pilot Study of a Handheld Disposable Ozone-Generating Device. *J. Vasc. Interv. Radiol*, 30, 752–760.
- Bidonde, J., Busch, A. J., Schachter, C. L., Overend, T. J., Kim, S. Y., Góes, S. M., Boden, C., & Foulds, H. J. (2017). Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6(6), CD012700. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012700>
- Bocci, V. (2012) How a calculated oxidative stress can yield multiple therapeutic effects. *Free Radic. Res*, 46, 1068–1075.
- Bocci, V. (2002) *Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Evaluation*; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands.
- Bocci V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*, 37(4), 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.08.006>
- Bocci, V., & Valacchi, G. (2013). Free radicals and antioxidants: how to reestablish redox homeostasis in chronic diseases? *Current medicinal chemistry*, 20(27), 3397–3415. <https://doi.org/10.2174/0929867311320270005>
- Bonetti, M., Zambello, A., Princiotta, C., Pellicanò, G., Della Gatta, L., & Muto, M. (2020). Non-discogenic low back pain treated with oxygen-ozone: outcome in selected applications. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 34(4 Suppl. 1)
- Carey, T. S., Garrett, J. M., & Jackman, A. M. (2000). Beyond the good prognosis. Examination of an inception cohort of patients with chronic low back pain. *Spine*, 25(1), 115–120. <https://doi.org/10.1097/00007632-200001010-00019>
- Carter, I. R., & Lord, J. L. (2002). Clinical inquiries. How effective are exercise and physical therapy for chronic low back pain? *The Journal of family practice*, 51(3), 209.
- Chenot, J. F., Greitemann, B., Kladny, B., Petzke, F., Pflingsten, M., & Schorr, S. G. (2017). Non-Specific Low Back Pain. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(51-52), 883–890. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0883>
- Chiarotto, A., Maxwell, L. J., Ostelo, R. W., Boers, M., Tugwell, P., & Terwee, C. B. (2019). Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *The journal of pain*, 20(3), 245–263. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.07.009>
- Clavo, B., Pérez, J. L., López, L., Suárez, G., Lloret, M., Rodríguez, V., Macías, D., Santana, M., Morera, J., Fiuza, D., Robaina, F., & Günderoth, M. (2003). Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 9(2), 251–256. <https://doi.org/10.1089/10755530360623365>

- Corp, N., Mansell, G., Stynes, S., Wynne-Jones, G., Morsø, L., Hill, J. C., & van der Windt, D. A. (2021). Evidence-based treatment recommendations for neck and low back pain across Europe: A systematic review of guidelines. *European journal of pain (London, England)*, 25(2), 275–295. <https://doi.org/10.1002/ejp.1679>
- Costa, L. O., Maher, C. G., Latimer, J., Ferreira, P. H., Ferreira, M. L., Pozzi, G. C., & Freitas, L. M. (2008). Clinimetric testing of three self-report outcome measures for low back pain patients in Brazil: which one is the best?. *Spine*, 33(22), 2459–2463. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181849dbe>.
- Dal Fior, S., Gaido, C., Carnino, I., Gamna, F., Busso, C., Massazza, G., & Minetto, M. A. (2020). Clinical predictors of response to ozone therapy for treatment of discogenic and non-discogenic low back pain. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 34(3), 1223–1228. <https://doi.org/10.23812/19-564-L-36>
- de Sire, A., Baricich, A., Minetto, M. A., Cisari, C., & Invernizzi, M. (2019). Low back pain related to a sacral insufficiency fracture: role of paravertebral oxygen-ozone therapy in a paradigmatic case of nociplastic pain. *Functional neurology*, 34(2), 119–122.
- de Sire, A., Agostini, F., Lippi, L., Mangone, M., Marchese, S., Cisari, C., Bernetti, A., & Invernizzi, M. (2021). Oxygen-Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. *Biomolecules*, 11(3), 356. <https://doi.org/10.3390/biom11030356>
- Di Filippo, M., Sarchielli, P., Picconi, B., & Calabresi, P. (2008). Neuroinflammation and synaptic plasticity: theoretical basis for a novel, immune-centred, therapeutic approach to neurological disorders. *Trends in pharmacological sciences*, 29(8), 402–412. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.06.005>
- Di Paolo, N., Bocci, V., Gaggiotti, E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs*. 2004 Mar;27(3):168-75. 10.1177/039139880402700303. PMID: 15112882.
- Dixit, S., Maiya, A., & Shastry, B. (2014). Effect of aerobic exercise on quality of life in population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a single blind, randomized controlled trial. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 23(5), 1629–1640. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0602-7>
- Elvis, A. M., & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: A clinical review. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 2(1), 66–70. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.82319>
- GBD 2016 Brazil Collaborators (2018). Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 392(10149), 760–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31221-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31221-2)
- GBS 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858.
- Giunta, R., Coppola, A., Luongo, C., Sannarino, A., Guastafierro, S., Grassia, A., Giunta, L., Mascolo, L., Tirelli, A., & Coppola, L. (2001). Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Annals of hematology*, 80(12), 745–748. <https://doi.org/10.1007/s002770100377>
- Hayden, J. A., van Tulder, M. W., Malmivaara, A. V., & Koes, B. W. (2005). Meta-analysis: exercise therapy for nonspecific low back pain. *Annals of internal medicine*, 142(9), 765–775. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-9-200505030-00013>
- Kirkley, A., Birmingham, T. B., Litchfield, R. B., Giffin, J. R., Willits, K. R., Wong, C. J., Feagan, B. G., Donner, A., Griffin, S. H., D'Ascanio, L. M., Pope, J. E., & Fowler, P. J. (2008). A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *The New England journal of medicine*, 359(11), 1097–1107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708333>
- Li, W., Khor, T. O., Xu, C., Shen, G., Jeong, W. S., Yu, S., & Kong, A. N. (2008). Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NFkappaB-inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochemical pharmacology*, 76(11), 1485–1489. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.07.017>
- Macedo, L. G., Maher, C. G., Latimer, J., & McAuley, J. H. (2009). Motor control exercise for persistent, nonspecific low back pain: a systematic review. *Physical therapy*, 89(1), 9–25. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080103>
- Magalhaes, F. N., Dotta, L., Sasse, A., Teixeira, M. J., & Fonoff, E. T. (2012). Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain physician*, 15(2), E115–E129.
- Melchionda, D., Milillo, P., Manente, G., Stoppino, L., & Macarini, L. (2012). Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 26(3), 467–474.
- Migliorini, F., Maffulli, N., Eschweiler, J., Bestch, M., Tingart, M., & Baroncini, A. (2020). Ozone injection therapy for intervertebral disc herniation. *British medical bulletin*, 136(1), 88–106. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldaa032>
- Momenzadeh, S., Kiabi F. H., Moradkhani, M, et al. (2012) Low level laser therapy (LLLT) combined with physical exercise, a more effective treatment in low back pain. *J Lasers Med Sci* 3:67–70.
- Moreno-Fernández, A., Macías-García, L., Valverde-Moreno, R., Ortiz, T., Fernández-Rodríguez, A., Molini-Estrada, A., & De-Miguel, M. (2019). Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta reumatologica portuguesa*, 44(3), 244–249.
- Nguyen, C., Lefèvre-Colau, M. M., Poiradeau, S., & Rannou, F. (2016). Rehabilitation (exercise and strength training) and osteoarthritis: A critical narrative review. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(3), 190–195. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.02.010>
- Nijs, J., Apeldoorn, A., Hallegraef, H., Clark, J., Smeets, R., Malfliet, A., Girbes, E. L., De Koning, M., & Ickmans, K. (2015). Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain physician*, 18(3), E333–E346.

- Niu, T., Lv, C., Yi, G., Tang, H., Gong, C., & Niu, S. (2018). Therapeutic Effect of Medical Ozone on Lumbar Disc Herniation. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 1962–1969. <https://doi.org/10.12659/msm.903243>.
- Owen, P. J., Miller, C. T., Mundell, N. L., Verswijveren, S., Tagliaferri, S. D., Brisby, H., Bowe, S. J., & Belavy, D. L. (2020). Which specific modes of exercise training are most effective for treating low back pain? Network meta-analysis. *British journal of sports medicine*, 54(21), 1279–1287. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-100886>
- Paoloni, M., Di Sante, L., Cacchio, A., Apuzzo, D., Marotta, S., Razzano, M., Franzini, M., & Santilli, V. (2009). Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine*, 34(13), 1337–1344. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181a3c18d>
- Peralta, C., Xaus, C., Bartrons, R., Leon, O. S., Gelpi, E., & Roselló-Catafau, J. (2000). Effect of ozone treatment on reactive oxygen species and adenosine production during hepatic ischemia-reperfusion. *Free radical research*, 33(5), 595–605. <https://doi.org/10.1080/1071576000301121>
- Petersen, T., Laslett, M., & Juhl, C. (2017). Clinical classification in low back pain: best-evidence diagnostic rules based on systematic reviews. *BMC musculoskeletal disorders*, 18(1), 188. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1549-6>
- Raeissadat, S. A., Rayegani, S. M., Sadeghi, F., & Rahimi-Dehgolan, S. (2018). Comparison of ozone and lidocaine injection efficacy vs dry needling in myofascial pain syndrome patients. *Journal of pain research*, 11, 1273–1279. <https://doi.org/10.2147/JPR.S164629>
- Rahimzadeh, P., Imani, F., Ghahremani, M., & Faiz, S. (2018). Comparison of percutaneous intradiscal ozone injection with laser disc decompression in discogenic low back pain. *Journal of pain research*, 11, 1405–1410. <https://doi.org/10.2147/JPR.S164335>
- Rajeevan, M. S., Dimulescu, I., Murray, J., Falkenberg, V. R., & Unger, E. R. (2015). Pathway-focused genetic evaluation of immune and inflammation related genes with chronic fatigue syndrome. *Human immunology*, 76(8), 553–560. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.06.014>
- Rice, D., Nijs, J., Kosek, E., Wideman, T., Hasenbring, M. I., Koltyn, K., Graven-Nielsen, T., & Polli, A. (2019). Exercise-Induced Hypoalgesia in Pain-Free and Chronic Pain Populations: State of the Art and Future Directions. *The journal of pain*, 20(11), 1249–1266. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.03.005>
- Sagai, M., & Bocci, V. (2011). Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress?. *Medical gas research*, 1, 29. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-29>.
- Schwartz-Tapia, A., Martínez-Sánchez, G., Sabah, F. Madrid Declaration on Ozone Therapy. Madrid: International Scientific Committee of Ozone Therapy; *Aepromo*: vol.50, Madrid, Spain, 2015.
- Sconza, C., Leonardi, G., Kon, E., Respizzi, S., Massazza, G., Marcacci, M., & Di Matteo, B. (2021). Oxygen-ozone therapy for the treatment of low back pain: a systematic review of randomized controlled trials. *European review for medical and pharmacological sciences*, 25(19), 6034–6046. https://doi.org/10.26355/eurrev_202110_26881
- Seyam, O., Smith, N. L., Reid, I., Gandhi, J., Jiang, W., & Khan, S. A. (2018). Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Medical gas research*, 8(3), 103–110. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.241075>
- Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. A. (2017). Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gas research*, 7(3), 212–219. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>
- Ulusoy, G. R., Bilge, A., & Öztürk, Ö. (2019). Comparison of corticosteroid injection and ozone injection for relief of pain in chronic lateral epicondylitis. *Acta orthopaedica Belgica*, 85(3), 317–324.
- Urits, I., Burshtein, A., Sharma, M., Testa, L., Gold, P. A., Orhurhu, V., Viswanath, O., Jones, M. R., Sidransky, M. A., Spektor, B., & Kaye, A. D. (2019). Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Current pain and headache reports*, 23(3), 23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>
- Vallone, F., Benedicenti, S., Sorrenti, E., Schiavetti, I., & Angiero, F. (2014). Effect of diode laser in the treatment of patients with nonspecific chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Photomedicine and laser surgery*, 32(9), 490–494. <https://doi.org/10.1089/pho.2014.3715>
- Van Tulder, M. W., Koes, B. W., Metsemakers, J. F., & Bouter, L. M. (1998). Chronic low back pain in primary care: a prospective study on the management and course. *Family practice*, 15(2), 126–132. <https://doi.org/10.1093/fampra/15.2.126>
- Van Middelkoop, M., Rubinstein, S. M., Verhagen, A. P., Ostelo, R. W., Koes, B. W., & van Tulder, M. W. (2010). Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 24(2), 193–204. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.01.002>
- Vélez, B.P.(2014). Ozone therapy, a supplement for patients with fibromyalgia. *Ozone Ther. Glob. J*, 4, 39–49.
- Vlaeyen, J., Maher, C. G., Wiech, K., Van Zundert, J., Meloto, C. B., Diatchenko, L., Battié, M. C., Goossens, M., Koes, B., & Linton, S. J. (2018). Low back pain. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0052-1>
- Wewege, M. A., & Jones, M. D. (2021). Exercise-Induced Hypoalgesia in Healthy Individuals and People With Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of pain*, 22(1), 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.04.003>