

## Ozonioterapia: terapia adjuvante no tratamento da osteoartrite de joelho

Ozoniotherapy: adjuvant therapy in the treatment of knee osteoarthritis

Ozonoterapia: terapia adyuvante en el tratamiento de la artrosis de rodilla

Recebido: 25/02/2022 | Revisado: 05/03/2022 | Aceito: 14/03/2022 | Publicado: 21/03/2022

**Thiago Correia da Silva Rezzo**

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

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [thiagorezzo@gmail.com](mailto:thiagorezzo@gmail.com)

**Yuri Victor Barbosa Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3297-0119>

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [yurifisiocenter@hotmail.com](mailto:yurifisiocenter@hotmail.com)

**Carla Roberta Tim**

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

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [carla.tim@universidadebrasil.edu.br](mailto:carla.tim@universidadebrasil.edu.br)

**Cintia Cristina Santi Martignago**

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

Indústria Brasileira de Equipamentos Eletromédicos, Brasil

E-mail: [csantimartignago@yahoo.com.br](mailto:csantimartignago@yahoo.com.br)

**Rafael Bastos Silva**

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

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [rafaelbastosilva@yahoo.com.br](mailto:rafaelbastosilva@yahoo.com.br)

**Lívia Assis Garcia**

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

Universidade Brasil, Brasil

E-mail: [livia.assis@universidadebrasil.edu.br](mailto:livia.assis@universidadebrasil.edu.br)

### Resumo

A osteoartrite do joelho (OAJ) é uma das doenças articulares degenerativa que causa dor, comprometimento funcional e da qualidade de vida que esta associada a impacto econômico significativo. A ozonioterapia (OT) tem sido sugerida na prática clínica como uma terapia promissora e adjuvante à reabilitação clínica devido aos resultados favoráveis no tratamento de doenças articulares, como a OAJ. Assim, o propósito deste estudo é apresentar, por meio de uma revisão narrativa, uma compreensão das evidências atuais disponíveis sobre a importância clínica da inclusão da OT no tratamento da OAJ. 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 exerce efeitos positivos na redução do nível de dor, melhoram a funcionalidade e a qualidade de vida de pacientes com OAJ devido sua capacidade de modular o processo inflamatório articular e atuar vias de inibição endógena do controle da dor. Ademais, os autores apoiam que a OT terapia pode ser particularmente importante para pacientes sofrem efeitos adversos à terapia medicamentosa e/ou que não são candidatos à cirurgia. Assim, pode-se sugerir a OT como um método adjuvante à reabilitação e eficaz no tratamento de doenças inflamatórias crônico degenerativas articulares visto que é um método minimamente invasivo e apresenta custos relativamente baixos. Entretanto, faz-se necessário a realização de estudos clínicos controlados e randomizados com intuito de elucidar protocolos ideais de tratamento para serem utilizados com segurança na prática clínica.

**Palavras-chave:** Osteoartrite do joelho; Ozônio; Dor; Capacidade física; Qualidade de vida.

### Abstract

Knee osteoarthritis (KOA) is one of the degenerative joint diseases that causes pain, functional impairment and quality of life that is associated with a significant economic impact. Ozone therapy (OT) has been suggested in clinical practice as a promising therapy and adjunct to clinical rehabilitation due to favorable results in the treatment of joint diseases such as KOA. Thus, the purpose of this study is to present, through a narrative review, an understanding of the current evidence available on the clinical importance of including OT in the treatment of KOA. The bibliographic databases of PubMed/MEDLINE, Virtual Health Library (VHL), Web of Science and SciELO were used. Based on peer-reviewed studies, the studies analyzed demonstrate that OT exerts positive effects in reducing the level of pain, improving functionality and quality of life in patients with KOA due to its ability to modulate the joint inflammatory process and act on pathways. endogenous inhibition of pain control. Furthermore, the authors support that OT therapy may be particularly important for patients experiencing adverse drug therapy effects and/or who are

not candidates for surgery. Thus, OT can be suggested as an adjuvant method for rehabilitation and effective in the treatment of chronic degenerative inflammatory joint diseases, as it is a minimally invasive method and has relatively low costs. However, it is necessary to carry out controlled and randomized clinical studies in order to elucidate ideal treatment protocols to be used safely in clinical practice.

**Keywords:** Knee osteoarthritis; Ozone; Pain; Physical capacity; Quality of life.

### Resumen

La artrosis de rodilla (ARO) es una de las enfermedades articulares degenerativas que provoca dolor, deterioro funcional y calidad de vida que se asocia a un importante impacto económico. La ozonoterapia (OT) se ha sugerido en la práctica clínica como una terapia prometedora y un complemento de la rehabilitación clínica debido a los resultados favorables en el tratamiento de enfermedades articulares como la KOA. Por lo tanto, el propósito de este estudio es presentar, a través de una revisión narrativa, una comprensión de la evidencia actual disponible sobre la importancia clínica de incluir TO en el tratamiento de KOA. 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 tiene efectos positivos en la reducción del nivel de dolor, mejorando la funcionalidad y la calidad de vida en pacientes con KOA debido a su capacidad para modular el proceso inflamatorio articular y actuar sobre las vías endógenas. inhibición del control del dolor. Además, los autores apoyan que la terapia OT puede ser particularmente importante para los pacientes que 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 adyuvante para la rehabilitación y eficaz en el tratamiento de enfermedades articulares inflamatorias crónico degenerativas, ya que es un método mínimamente invasivo y tiene costos relativamente bajos. Sin embargo, es necesario realizar estudios clínicos controlados y aleatorizados para dilucidar los protocolos de tratamiento ideales para ser utilizados con seguridad en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Artrosis de rodilla; Ozono; Dolor; Capacidad física; Calidad de vida.

## 1. Introdução

A osteoartrite de joelho (OAJ) é uma doença articular crônica do joelho, definida pela degeneração progressiva dos componentes da matriz extracelular da cartilagem articular que resulta em deterioração da superfície articular, inflamação dos tecidos periarticulares (ligamentos periarticulares, capsulas, membrana sinovial e meniscos) e remodelamento do osso subcondral (Hulshof et al., 2019; Visuri et al., 2016)

É uma doença de etiologia multifatorial e os fatores risco mais correlacionados com o desenvolvimento da OAJ idade, sexo, sobrepeso/obesidade, traumas articulares/lesões esportivas (e a consequente instabilidade articular e frouxidão muscular), certas ocupações que colocam estresse repetitivo em uma determinada articulação, genética, deformidades ósseas, doença metabólica e distúrbios endócrinos (Li et al., 2019; Magnusson et al., 2019)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (relatório WHO/EDM/PAR/2004.71), a OAJ é a principal causa de incapacidade crônica globalmente em indivíduos com mais de 70 anos e foi designada como “doença prioritária”. Ainda, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2017) relata que a OAJ afeta uma proporção considerável de idosos com idade superior a 60 anos e a maior incidência é no sexo feminino e em indivíduos com sobrepeso. Conaghan (2013), haviam previamente relatado que a maioria das OAJ acometem mulheres, sendo então o gênero um fator significativo para a doença. O estudo de Silverwood et al. (2015) relata que o risco de desenvolver OAJ é duas vezes maior em indivíduos com sobrepeso em comparação com aqueles com índice de massa corporal normal. Ainda, Driban et al. (2020) pontuam que esportes que apresentam como gesto esportivo, o giro, saltos e mudança de direção, faz com que esses atletas sejam mais propícios a adquirirem cargas de forças no joelho, quando acumuladas ao longo dos anos, essas forças podem promover um desgaste da cartilagem articular, e o desenvolvimento da OAJ.

Assim, a OAJ gera um ônus financeiro para o sistema de saúde pública, pois existem custos referentes as medicações, reabilitação e exames laboratoriais e radiológicos assim como com as doenças associadas (Ariani et al., 2019). Não há estimativas atualizadas do custo econômico global da OAJ, embora uma análise de 1997 dos custos econômicos dos distúrbios musculoesqueléticos nos 5 países industrializados do mundo (Austrália, Canadá, França, Reino Unido e Estados Unidos), na qual a OAJ foi o mais comum desses distúrbios, constatando-se uma tendência crescente de custos que, até então, atingiam

entre 1% e 2,5% do produto interno bruto desses países. Mesmo que um relatório atualizado da carga econômica global tivesse sido publicado mais recentemente, sem dúvida subestimaria a verdadeira carga de custos para os sistemas de saúde e assistência social do mundo (Laires et al., 2018; Mobasheri & Batt, 2016)

A cartilagem articular é um tecido conjuntivo com característica flexível e mecanicamente compatível, localizado na extremidade dos ossos longos, nas articulações e no disco intervertebral. Sua principal função é fornecer uma superfície lisa e lubrificada para articulação e facilitar a transmissão de cargas com baixo coeficiente de atrito (Sophia Fox et al., 2009). O tecido cartilaginoso é continuamente remodelado ao longo da vida, sendo os condrócitos, as células responsáveis por substituir as macromoléculas da matriz extracelular degradada por componentes recém-sintetizados (destaque para proteoglicanos e colágeno do tipo II), embora se reconheça que este é um processo excepcionalmente lento em adultos (Otero et al., 2012).

Embora a cartilagem articular possa tolerar uma quantidade significativa de estresse físico intenso e repetitivo, ela manifesta-se limitada para o reparo, até mesmo uma lesão pequena, por ser um tecido avascular e hipocelular (Sophia Fox et al., 2009). Essa característica torna as articulações mais vulneráveis a processos degenerativos e ao desenvolvimento de OAJ. Embora o mecanismo fisiopatológico da OAJ ainda seja completamente desconhecido, acredita-se que as forças biomecânicas em níveis inadequados de estresse na articulação associada à baixa atividade metabólica dos condrócitos e a inflamação tenha uma relação direta com a progressão da doença (Mobasheri & Batt, 2016).

Com a progressão da doença, os exames de imagem apontam alterações morfológicas características de degeneração dos constituintes articulares, fibrilações e microfissuras da cartilagem, assim como o remodelamento do osso subcondral e presença de osteófitos marginais (Goldring & Goldring, 2004). Clinicamente, os sintomas da OAJ incluem dor, edema, rigidez, limitação da amplitude de movimento, diminuição na força muscular e progressiva perda funcional (Jones et al., 2012).

A gestão dos tratamentos para OAJ ainda é controversa e visam redução da dor e melhora da funcionalidade (Huang et al., 2018). As estratégias farmacológicas se concentram no alívio da dor (medicamentos modificadores dos sintomas) ou na modificação da doença subjacente com o uso de medicamentos modificadores da osteoartrite (DMOADs). Os medicamentos mais comumente prescritos para o alívio da dor são os anti-inflamatórios clássicos (AINEs) e inibidores da ciclooxigenase-2 (COXIBs) com índices terapêuticos estreitos e início de ação relativamente baixos em comparação com as injeções de esteroides intra-articulares (OO et al., 2018). Ainda, com relação aos DMOADs que visam retardar ou interromper a progressão da destruição da cartilagem articular ou condroproteção, até o momento, não são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) (Le Graverand-Gastineau, 2009). Com relação ao tratamento cirúrgico, além de ser doloroso, muitas vezes é insatisfatório. É relatado que 40% dos pacientes descrevem dor pós-operatória persistente após artroplastia total do joelho (Paredes-Carnero et al., 2018; Wylde et al., 2011). Embora os experimentos com técnicas de engenharia de tecidos tenham apresentado resultados e progressos promissores, o reparo da cartilagem, traduzindo-o na prática clínica, continua sendo um desafio (Xiang et al., 2020). Atualmente existe uma discrepância na literatura referente ao melhor tratamento para a OAJ que tenha a capacidade de retardar a progressão estrutural relacionada à doença. Dessa forma, os principais objetivos do tratamento conservador são proporcionar alívio sintomático, melhorar a função articular e retardar a intervenção cirúrgica (Benner et al., 2019).

Nesse cenário, as opções de tratamento conservador e minimamente invasivos são extremamente importantes para o manejo do tratamento da OAJ. Muitos autores relataram os benefícios de diferentes programas de exercício físico, (Goh et al., 2019; assim como o interesse na aplicação da terapia com ozônio esse campo aumentou consideravelmente nos últimos anos (Messier et al., 2021; Nelligan et al., 2021; Sconza et al., 2020; Whittaker et al., 2021).

Os programas de exercícios terapêuticos devem concentrar-se no fortalecimento muscular, principalmente do músculo quadríceps e outros componentes que favorecem a estabilidade do joelho, como glúteo máximo, médio e mínimo, cuja fraqueza contribui para a lesão adicional (Juhl et al., 2014). Além disso, a acuidade proprioceptiva é reduzida nesses

indivíduos, indicando que os exercícios proprioceptivos devem ser indicados e eficazes o suficiente para fazer parte das abordagens multimodais da OAJ (Kuru Çolak et al., 2017; Van der Esch et al., 2007).

É importante ressaltar que a hipoalgesia induzida por um programa de exercício pode ser mais variável nas populações que apresentam dor crônica, como é o caso da OAJ, sendo que a resposta pode variar desde a diminuição da sensibilidade à dor, permanecer inalterada ou, em alguns casos, até aumentando em resposta ao exercício (Rice et al., 2019). Sabe-se que 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 (Whittaker et al., 2021). Nesta situação, a adesão por um programa multidisciplinar, que incorporam diferentes estratégias terapêuticas com objetivo de otimizar os benefícios induzido pelo exercício podem ser estratégias terapêuticas promissoras e, portanto, devem ser testadas (Bannuru et al., 2019). Dentro dessas estratégias, destaca-se atualmente a OT na reabilitação clínica (Noori-Zadeh et al., 2019; Sconza et al., 2020).

O potencial terapêutico do gás ozônio ( $O_3$ ), denominado de OT vem sendo evidenciado desde o século 19, na descontaminação e reparo de feridas gravemente infectadas e, desde então o ozônio tem sido usado como agente terapêutico para tratar uma variedade de doenças, com efeitos colaterais mínimos documentados (Bocci et al., 2009; Bocci & Valacchi, 2013; Bocci et al., 2011; Di Paolo et al., 2004)

O  $O_3$  é uma molécula instável com propriedades alótropas composta por três átomos de oxigênio (O), 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 & Valacchi, 2013; Bocci et al., 2011). A OT emprega a mistura gasosa de  $O_2$  medicinal e  $O_3$  que, em dosimetria apropriada possui potencial terapêutico em diferentes campos médicos (Bocci et al., 2011; Schwartz et al., 2010). Pode ser administrada de maneira local através de água, óleo e gás  $O_2/O_3$ ; e sistêmica, insuflação retal onde o gás é introduzido por meio de um cateter anal e auto-hemoterapia maior ou menor (Bocci, 2006).

Estão crescendo, em número e abrangência de pesquisa, estudos que investigam os efeitos da OT no funcionamento biológico, com a finalidade de melhor compreender os mecanismos básicos de ação que sustentam seus efeitos locais e sistêmicos da terapia (Akkawi, 2020; de Sire et al., 2021). A literatura atual fundamenta que a OT possui propriedades antimicrobianas (inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários), modula processos inflamatórios, ocasiona ações antioxidantes, analgésica, imunomodulatória e angiogênica, o que sustenta suas várias e heterogêneas aplicações clínicas que atualmente são vistas na prática clínica em diversos países (Chirumbolo et al., 2021; Smith et al., 2017).

A OT tem efeitos positivos no tratamento de diversos distúrbios musculoesqueléticos e articulares (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 artrite reumatóide, síndrome da articulação facetária lombar, bursite subacromial, bursite do quadril, capsulite adesiva do ombro, hérnia de disco, distúrbio da articulação temporomandibular e osteoartrite (Babaei-Ghazani et al., 2019; de Sire et al., 2021; Seyam et al., 2018; Ulusoy et al., 2019).

Dentro deste contexto, o objetivo deste estudo é proporcionar uma compreensão das evidências atuais disponíveis a respeito das implicações clínicas da OT como adjuvante no tratamento da OAJ.

## 2. Metodologia

Consiste em uma revisão narrativa da literatura, 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 OAJ foram incluídos nesta revisão, independentemente de seus desenhos, assim como os principais estudos que descreveram os mecanismos de ação da terapia. Artigos duplicados ou com textos incompletos, não foram utilizados no estudo.

O processo de busca foi realizado de forma independente por dois revisores (LA. e T.R). 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 publicados até 10 de janeiro de 2022 e as principais palavras-chave utilizadas para a revisão foram: Ozonioterapia; Ozônio; Osteoartrite; Osteoartrite de joelho. Nenhuma limitação de idioma foi aplicada.

### 3. 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 OAJ. Os principais resultados desse trabalho mostram que a OT promove efeitos favoráveis na redução do nível de dor, funcionalidade e qualidade de vida de pacientes com DLC.

**Quadro 1** - Artigos selecionados para estudo.

AUTOR PRINCIPAL /ANO	METODOLOGIA DO ESTUDO	OBJETIVO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Akkawi, 2020	Revisão narrativa	Relatar os conceitos atuais da utilidade clínica da terapia com O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> para diferentes distúrbios musculoesqueléticos.	Foi confirmado que a injeção de O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> é eficaz para o tratamento de curto prazo (1-3 meses) de pacientes com osteoartrite leve a moderado e superior aos tratamentos com placebo e corticosteróides.
Babaei-Ghazeni et al., 2019	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia de uma única injeção de ozônio com a de um corticosteroide no tratamento do impacto do ombro.	Observou-se melhora na pontuação da escala analógica visual entre os pacientes que receberam ozônio e, durante o mesmo intervalo, a dor dos pacientes piorou ligeiramente no grupo de corticosteróides.
Bhatia et al., 2016	Ensaio clínico prospectivo multicêntrico, de braço único	Avaliar a segurança e eficácia do tratamento com oxigênio-ozônio administrado por meio de um novo dispositivo portátil gerador de ozônio para melhorar a dor e a função em pacientes com hérnia de disco.	Em 1, 6 e 12 meses após o tratamento, os pacientes experimentaram melhorias significativas na dor e na função, bem como diminuição significativa do uso de medicação analgésica.
de Sire et al., 2021	Revisão narrativa	Retratar o estado da arte sobre os mecanismos de ação, segurança e eficácia da terapia com O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> no cenário complexo do manejo de distúrbios musculoesqueléticos.	Terapia com O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> em diferentes modalidades de administração (insuflação retal e auto-hemotransfusão) poderia ter um papel na gestão multidisciplinar complexa de pacientes com fibromialgia como uma intervenção complementar. No entanto, investigações adicionais incluindo amostras mais amplas devem ser realizadas no futuro para melhor abordar esta questão.
Duymus et al., 2017	Ensaio clínico randomizado	Comparar a eficácia do tratamento em três grupos de pacientes com osteoartrite de joelho (OAJ) que receberam injeção intra-articular de plasma rico em plaquetas (PRP), ácido hialurônico (AH) ou gás ozônio.	O PRP foi mais bem-sucedido do que as injeções de AH e ozônio, pois a aplicação sozinha foi suficiente para fornecer pelo menos 12 meses de atividades de vida diária sem dor.
Feng et al., 2017	Ensaio clínico randomizado	Avaliar o efeito da injeção intra-articular de ozônio medicinal administrado no joelho de pacientes com osteoartrite e compará-lo com o uso de celecoxib e glucosamina por via oral.	Após o tratamento, os escores de Lysholm aumentaram significativamente (p<0,05), mas no grupo de ozônio, melhorou mais rapidamente.
Hashemi et al., 2015	Ensaio clínico randomizado	Comparar o efeito da injeção intra-articular de ozônio e esteroides na melhora da cicatrização clínica e celular da osteoartrite do joelho	O ozônio intra-articular induz uma melhora significativamente mais longa de dor e incapacidade na osteoartrose do joelho em comparação com a injeção de esteróides.
Huang et al., 2018	Revisão narrativa	Discutir terapias com potenciais efeitos modificadores da doença na osteoartrite. Foram avaliados ensaios clínicos de medicamentos modificadores da doença osteoartrite (DMOADs), e abordagens não farmacológicas.	As evidências permanecem escassas e ensaios clínicos robustos são necessários para avaliar se essas intervenções retardam a progressão da doença estrutural na osteoartrite.
Lopes de Jesus et al., 2017	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Determinar a eficácia das injeções de oxigênio-ozônio na osteoartrite do joelho em relação à redução da dor, melhora funcional da articulação e qualidade de vida.	Após 8 semanas de tratamento, o ozônio foi mais eficaz que o placebo. Eventos adversos ocorreram em 3 pacientes (2 no grupo placebo e 1 no grupo ozônio) e incluíram apenas acidentes de punção.
Manoto et al., 2018	Revisão narrativa	Relatar os efeitos da O <sub>3</sub> no tratamento de lesões articulares.	A terapia de O <sub>3</sub> é eficaz no tratamento de lesões articulares de cartilagem na OAJ. O <sub>3</sub> inibe o meio inflamatório que danifica a matriz da cartilagem e induz a apoptose dos condrócitos na OA.

Mishra et al., 2011	Estudo prospectivo randomizado, controlado, duplo-cego, cruzado	Avaliar os efeitos do ozônio intra-articular e da metilprednisolona intra-articular em 3 e 6 meses.	Ozônio intra-articular é definitivamente útil para reduzir a dor, rigidez, incapacidade. A terapia com ozônio intra-articular tem melhor eficácia do que a metilprednisolona intra-articular.
Noori-Zadeh et al., 2019	Revisão sistemática e meta-análise	Avaliar a eficácia da terapia de ozônio intra-articular para alívio da dor em indivíduos com OAJ.	A análise primária para a hipótese principal descobriu que o tamanho do efeito combinado ponderado para o impacto da terapia de ozônio intra-articular na redução da dor foi considerado estatisticamente significativo.
Noori-Zadeh et al., 2019	Revisão sistemática e meta-análise e diferença média padronizada (SMD)	Avaliar a eficácia da terapia de ozônio intra-articular para alívio da dor em indivíduos com OAJ.	A terapia com ozônio intra-articular é uma forma eficaz para o manejo da dor crônica na OAJ.
Paolucci et al., 2021	Estudo prospectivo, observacional de caso-controle.	Examinar os efeitos redutores da dor de injeções intra-articulares de oxigênio-ozônio (O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> ) e vibração focal mecânica (mFV) versus injeções de O <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> isoladas em pacientes com osteoartrite de joelho.	Todas as pontuações melhoraram ao longo do tempo em comparação com a linha de base e foram mantidas mesmo 1 mês após o tratamento. Nenhum evento adverso ocorreu.
Sconza et al., 2020	Revisão sistemática	Revisar a literatura disponível sobre a aplicação da oxigenoterapia (OOT) no tratamento da osteoartrite de joelho (OAJ) para entender seu potencial terapêutico e compará-lo com outras opções de tratamento conservador.	OOT provou ser uma abordagem segura com efeitos encorajadores no controle da dor e na recuperação funcional a curto e médio prazo.
Vaillant et al., 2013	In Vivo	Investigar os efeitos da terapia com ozônio no edema das articulações, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo na poliartrite crônica induzida por injeção de parede celular bacteriana (PG/PS) in vivo.	O tratamento com ozônio administrado por via intra-articular na artrite induzida por PG/PS melhorou o processo inflamatório.
Zhang et al., 2010	Revisão sistemática	Atualizar as evidências de terapias disponíveis no tratamento da osteoartrite de quadril e joelho.	A publicação de uma grande quantidade de novas evidências de pesquisa resultou em mudanças na relação risco-benefício calculada para alguns tratamentos para osteoartrite.

Fonte: Autores.

Como mencionando anteriormente, OAJ está associada à inflamação crônica que causa danos oxidativos persistentes, resultando em dor e incapacidade com alto impacto econômico e social em muitos países desenvolvidos (Hafez, et al., 2013; Hinman et al., 2020).

Diferentes opções de tratamento para a OAJ estão disponíveis, entretanto elas ainda não são conclusivas e apresentam várias limitações e efeitos adversos (Huang et al., 2018; Xiang et al., 2020). Como opções de tratamento não farmacológico e não invasivo para OAJ, as diretrizes como a American College of Rheumatology (ACR) e Osteoarthritis Research Society International (OARSI) recomendam o exercício físico e, atualmente a OT vem sendo recomendada na prática da reabilitação clínica (Akkawi, 2020; de Sire et al., 2021; Noori-Zadeh et al., 2019; Sconza et al., 2020; Zhang et al., 2010) .

Clinicamente, os indivíduos com OAJ estudo apresentavam dor em nível nas articulações acometidas, limitação funcional e baixa qualidade de vida. De acordo com Hawker (2019), a dor no joelho é o principal sintoma clínico da OAJ e causa limitações funcionais, fadiga, perda de independência, características depressivas que pioram com o tempo e eventualmente levam à incapacidade, Dessa forma, o alívio da dor nas disfunções articulares continua sendo uma necessidade médica primária (Huang et al., 2018).

No presente estudo foi possível evidenciar que diversos estudos clínicos obtiveram resultados satisfatórios na redução da dor após tratamento da OAJ com OT (Duymus et al., 2017; Feng & Beiping, 2017; Hashemi et al., 2017; Manoto et al., 2018; Mishra et al., 2011; Noori-Zadeh et al., 2019; Paolucci et al., 2021; Vaillant et al., 2013). Nestes estudos os autores relatam que o O<sub>3</sub>, na maioria da vezes administrado intra-articular, proporcionou a alívio da dor, rigidez articular, da funcionalidade e da qualidade física, inclusive quando comparada a outras terapêuticas medicamentosas (Feng & Beiping, 2017; Fernández-Cuadros, 2016; Manoto et al., 2018; Mishra et al., 2011). Lopes de Jesus et al., (2017) investigaram os efeitos de 20 ug/mL de ozônio administrado intra-articular em pacientes com OAJ por 8 semanas e confirmam os uma eficácia significativamente maior do alívio da dor, funcionalidade e qualidade de vida. Mishra et al. (2011) compararam os efeitos de 3 meses de OT (30 ug/mL) e corticosteroide em idosos com OAJ e a OT mostrou maior taxa de sucesso no alívio de dor, na

rigidez, incapacidade física e qualidade de vida quando comparado ao tratamento medicamentoso. Resultados semelhantes foram observados por Hashemi et al. (2017) e Babaei-Ghazani et al. (2019), que também confirmaram uma evolução significativamente melhor do tratamento da OT quando comparado a corticosteróides.

Está bem-conceituado que a dor é um sintoma comum relacionado à processos inflamatórios crônicos. Indivíduos com dor crônica frequentemente apresentam níveis alterados de marcadores inatos e adaptativos da função imune, como o do sistema complemento, fator de necrose tumoral todo tipo  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL) do tipo IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, interferon do tipo  $\delta$  (INF- $\delta$ ), proteína C reativa, fatores que correlacionam com estresse oxidativo tecidual elevado. Ainda, esses fatores estimulam a migração adicional de células inflamatórias para o foco da lesão, as quais tendem a produzir quantidades excessivas de outros mediadores inflamatórios, tais como as ciclooxigenases do tipo 2 (COX-2), prostaglandina E2, óxido nítrico (NO) e outros radicais livres e citocinas inflamatórias adicionais, diretamente correlacionados com o quadro algico (Rajeevan et al., 2015). Ademais, é mostrado que os marcadores anti-inflamatórios podem estar reduzidos em indivíduos que apresentam dores crônicas (Allen et al., 2015). Assim, o estresse oxidativo crônico desempenha papel importante na OAJ de modo que a supressão do dano oxidativo pode ser um alvo de terapia importante (Liu-bryan et al., 2014; Borrelli et al., 2015)

Sugere-se que, por meio de estresses oxidativos leves repetidos, a OT poderia induzir a regulação positiva do fator nuclear derivado de eritrócito 2e Nrf2, que conseqüentemente transcreverá diferentes AREs. Nrf2 desempenha um papel importante nas vias de sinalização intracelular da inflamação e, essa estimulação poderá resultar em uma melhor resposta ao estresse oxidativo, característica presente em doenças inflamatórias crônicas (Sagai & Bocci, 2011; Smith et al., 2017), como é o caso da OAJ. O estudo conduzido por Li et al. (2019) mostraram que a ativação da sinalização Nrf2-antioxidante pode atenuar o fator de transcrição nuclear Kappa Beta, NF- $\kappa$ B, um regulador chave da resposta inflamatória e conseqüente disfunções degenerativas articulares. 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 (Di Filippo et al., 2008). Da mesma forma, baixas doses de O<sub>3</sub>, como o utilizado no presente estudo (20  $\mu$ g/mL), 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 de inibição endógena de controle de dor (opióides endógenos) (Barragán-Mejía et al., 2002; Bhatia et al., 2019; Moreno Fernández et al., 2019; Vélez, 2014).

Assim, a melhora no quadro algico nos estudos que usaram OT no tratamento da OAJ podem ser atribuídas às propriedades moduladoras do processo inflamatório e produção endógena de neurotransmissores opióides ocasionado pela aplicação de O<sub>3</sub> em pontos específicos do joelho. Portanto, essa terapia pode ser uma das intervenções não farmacológicas recomendadas como complemento para o tratamento da OAJ, visto que a atenuação da dor é um fator determinante para a recuperação funcional.

Cabe destacar que os autores não relataram complicações maiores ou eventos adversos graves durante o tratamento com a OT. Sendo assim, a utilização da OT associado à reabilitação física, poderiam ser impostos como modalidades terapêuticas para o tratamento da OAJ, visto que é um método minimamente invasivo e apresenta custos relativamente baixos. Entretanto, existe a necessidade da realização de estudo clínico controlado e randomizado de longo prazo, como follow ups previamente definido, e para que possa ser esclarecido com exatidão o potencial terapêutico dessa modalidade proposta para o tratamento da OAJ a longo prazo.

#### **4. Considerações Finais**

Os resultados do presente estudo demonstram que a OT exerce efeitos positivos na redução da dor, funcionalidade,

capacidade física e qualidade de vida de pacientes com OAJ e apoiam que essa modalidade pode ser particularmente importante para pacientes que sofrem com efeitos adversos à terapia medicamentosa e/ou que não são candidatos à cirurgia. Assim pode-se sugerir a OT como importante intervenção adjunta à protocolos de reabilitação para o tratamento da OAJ.

## Referências

- Akkawi, I. (2020). Ozone therapy for musculoskeletal disorders: Current concepts. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 91(4).
- Ariani, A., Manara, M., Fioravanti, A., Iannone, F., Salaffi, F., Ughi, N., & Scire, C. (2019). The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. *Reumatismo*, 71(S1), 5-21.
- 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 (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) vs corticosteroid injection in patients with shoulder impingement. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 98(11), 1018-1025.
- Bannuru, R. R., Osani, M., Vaysbrot, E., Arden, N., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S., & Bhandari, M. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 27(11), 1578-1589.
- Barragán-Mejía, M. G., Castilla-Serna, L., Calderón-Guzmán, D., Hernández-Islas, J. L., Labra-Ruiz, N. A., Rodríguez-Pérez, R. A., & Santamaría-Del Angel, D. (2002). Effect of nutritional status and ozone exposure on rat brain serotonin. *Archives of medical research*, 33(1), 15-19.
- Benner, R. W., Shelbourne, K. D., Bauman, S. N., Norris, A., & Gray, T. (2019). Knee Osteoarthritis: Alternative Range of Motion Treatment. *The Orthopedic clinics of North America*, 50(4), 425-432. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2019.05.001>
- 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. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 30(5), 752-760.
- Bocci, V., Borrelli, E., Travagli, V., & Zanardi, I. (2009). The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Medicinal research reviews*, 29(4), 646-682.
- Bocci, V., & Valacchi, G. (2013). Free radicals and antioxidants: how to reestablish redox homeostasis in chronic diseases? *Current Medicinal Chemistry*, 20(27), 3397-3415.
- Bocci, V., Zanardi, I., & Travagli, V. (2011). Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 11(2), 73-82.
- Bocci, V. A. (2006). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of medical research*, 37(4), 425-435.
- Borrelli, E., Alexandre, A., Iliakis, E., Alexandre, A., & Bocci, V. (2015). Disc herniation and knee arthritis as chronic oxidative stress diseases: the therapeutic role of oxygen ozone therapy. *J Arthritis*, 4(3), 161.
- Chirumbolo, S., Valdenassi, L., Simonetti, V., Bertossi, D., Ricevuti, G., Franzini, M., & Pandolfi, S. (2021). Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19. *International immunopharmacology*, 96, 107777.
- Conaghan, P. G. (2013). Parallel evolution of OA phenotypes and therapies. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(2), 68-70.
- de Sire, A., Agostini, F., Lippi, L., Mangone, M., Marchese, S., Cisari, C., & 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.
- Di Filippo, C., Marfella, R., Capodanno, P., Ferraraccio, F., Coppola, L., Luongo, M., & Rossi, F. (2008). Acute oxygen-ozone administration to rats protects the heart from ischemia reperfusion infarct. *Inflammation Research*, 57(10), 445-449.
- Di Paolo, N., Bocci, V., & Gaggiotti, E. (2004). Ozone therapy. *The International journal of artificial organs*, 27(3), 168-175.
- Driban, J. B., Harkey, M. S., Barbe, M. F., Ward, R. J., MacKay, J. W., Davis, J. E., & Lo, G. H. (2020). Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review. *BMC musculoskeletal disorders*, 21(1), 1-11.
- Duymus, T. M., Mutlu, S., Dernek, B., Komur, B., Aydogmus, S., & Kesiktaş, F. N. (2017). Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*, 25(2), 485-492.
- Feng, X., & Beiping, L. (2017). Therapeutic efficacy of ozone injection into the knee for the osteoarthritis patient along with oral celecoxib and glucosamine. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(9), UC01.
- Fernández-Cuadros, M. E. (2016). *Ozone fundamentals and effectiveness on Knee pain: Chondromalacia and Knee Osteoarthritis*. LAP LAMBERT Academic Publishing.
- Goh, S. L., Persson, M., Stocks, J., Hou, Y., Welton, N. J., Lin, J., Hall, M. C., Doherty, M., & Zhang, W. (2019). Relative Efficacy of Different Exercises for Pain, Function, Performance and Quality of Life in Knee and Hip Osteoarthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 49(5), 743-761. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01082-0>
- Goldring, S. R., & Goldring, M. B. (2004). The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 427, S27-S36.



- Hafez, A. R., Al-Johani, A. H., Zakaria, A. R., Al-Ahaideb, A., Buragadda, S., Melam, G. R., & Kachanathu, S. J. (2013). Treatment of knee osteoarthritis in relation to hamstring and quadriceps strength. *Journal of physical therapy science*, 25(11), 1401–1405. <https://doi.org/10.1589/jpts.25.1401>
- Hashemi, M., Khameneh, S. M. H., Dadkhah, P., & Mohajerani, S. A. (2017). Effect of intraarticular injection of ozone on inflammatory cytokines in knee osteoarthritis. *Journal of Cellular and Molecular Anesthesia*, 2(2), 37-42.
- Hinman, R. S., Campbell, P. K., Lawford, B. J., Briggs, A. M., Gale, J., Bills, C., Kasza, J., Harris, A., French, S. D., Bunker, S. J., Forbes, A., & Bennell, K. L. (2020). Does telephone-delivered exercise advice and support by physiotherapists improve pain and/or function in people with knee osteoarthritis? Telecare randomised controlled trial. *British journal of sports medicine*, 54(13), 790–797. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2019-101183>
- Hawker, G. A. (2019). Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*, 37(Suppl 120), 3-6.
- Huang, Z., Ding, C., Li, T., & Yu, S. P.-C. (2018). Current status and future prospects for disease modification in osteoarthritis. *Rheumatology*.
- Hulshof, C. T., Colosio, C., Daams, J. G., Ivanov, I. D., Prakash, K., Kuijter, P. P., & van der Molen, H. F. (2019). WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of exposure to occupational ergonomic risk factors and of the effect of exposure to occupational ergonomic risk factors on osteoarthritis of hip or knee and selected other musculoskeletal diseases. *Environment international*, 125, 554-566.
- Jones, A., Silva, P., Silva, A., Colucci, M., Tuffanin, A., Jardim, J., & Natour, J. (2012). Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(2), 172-179.
- Juhl, C., Christensen, R., Roos, E. M., Zhang, W., & Lund, H. (2014). Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis & rheumatology*, 66(3), 622-636.
- Kuru Çolak, T., Kavlak, B., Aydoğdu, O., Şahin, E., Acar, G., Demirbüken, İ., & Polat, M. G. (2017). The effects of therapeutic exercises on pain, muscle strength, functional capacity, balance and hemodynamic parameters in knee osteoarthritis patients: a randomized controlled study of supervised versus home exercises. *Rheumatology international*, 37(3), 399-407.
- Laires, P. A., Canhão, H., Rodrigues, A. M., Eusébio, M., Gouveia, M., & Branco, J. C. (2018). The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study. *BMC Public Health*, 18(1), 1-12.
- Le Graverand-Gastineau, M.-P. H. (2009). OA clinical trials: current targets and trials for OA. Choosing molecular targets: what have we learned and where we are headed? *Osteoarthritis and cartilage*, 17(11), 1393-1401.
- Li, J.-S., Tsai, T.-Y., Clancy, M. M., Li, G., Lewis, C. L., & Felson, D. T. (2019). Weight loss changed gait kinematics in individuals with obesity and knee pain. *Gait & posture*, 68, 461-465.
- Liu-Bryan, R., & Terkeltaub, R. (2015). Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 11(1), 35–44. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.162>
- Lopes de Jesus, C. C., Dos Santos, F. C., de Jesus, L. M. O. B., Monteiro, I., Sant’Ana, M. S. S. C., & Trevisani, V. F. M. (2017). Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS one*, 12(7), e0179185.
- Magnusson, K., Turkiewicz, A., & Englund, M. (2019). Nature vs nurture in knee osteoarthritis—the importance of age, sex and body mass index. *Osteoarthritis and cartilage*, 27(4), 586-592.
- Manoto, S. L., Maepa, M. J., & Motaung, S. K. (2018). Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi journal of biological sciences*, 25(4), 672-679.
- Messier, S. P., Mihalko, S. L., Beavers, D. P., Nicklas, B. J., DeVita, P., Carr, J. J., & Bennell, K. L. (2021). Effect of high-intensity strength training on knee pain and knee joint compressive forces among adults with knee osteoarthritis: the start randomized clinical trial. *Jama*, 325(7), 646-657.
- Mishra, S. K., Pramanik, R., Das, P., Das, P. P., Palit, A. K., Roy, J., & Halder, R. N. (2011). Role of intra-articular ozone in osteo-arthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *Ind J Phys Med Rehabil*, 22(2), 65-69.
- Mobasher, A., & Batt, M. (2016). An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(5-6), 333-339.
- Moreno Fernández, A. M., Macías García, L., Valverde Moreno, R., Ortiz, T., Fernández Rodríguez, A., Moliní Estrada, A., & De-Miguel, M. (2019). Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 44 (3), 244-249.
- Nelligan, R. K., Hinman, R. S., Kasza, J., Crofts, S. J., & Bennell, K. L. (2021). Effects of a self-directed web-based strengthening exercise and physical activity program supported by automated text messages for people with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 181(6), 776-785.
- Noori-Zadeh, A., Bakhtiyari, S., Khooz, R., Haghani, K., & Darabi, S. (2019). Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in medicine*, 42, 240-247.
- Otero, M., Favero, M., Dragomir, C., Hachem, K. E., Hashimoto, K., Plumb, D. A., & Goldring, M. B. (2012). Human chondrocyte cultures as models of cartilage-specific gene regulation. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 806, 301–336. [https://doi.org/10.1007/978-1-61779-367-7\\_21](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-367-7_21)
- Paolucci, T., Agostini, F., Bernetti, A., Paoloni, M., Mangone, M., Santilli, V., & Saggini, R. (2021). Integration of focal vibration and intra-articular oxygen-ozone therapy in rehabilitation of painful knee osteoarthritis. *Journal of International Medical Research*, 49(2), 0300060520986705.
- Paredes-Carnero, X., Escobar, J., Galdo, J., & Babé, J. (2018). Total knee arthroplasty for treatment of osteoarthritis associated with extra-articular deformity. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 9(2), 125-132.

- Peralta, C., Xaus, C., Barrons, R., Leon, O. S., Gelpí, 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.
- Rice, D., Nijs, J., Kosek, E., Wideman, T., Hasenbring, M. I., Koltyn, K., & 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.
- Sagai, M., & Bocci, V. (2011). Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress? *Medical gas research*, 1(1), 1-18.
- Schwartz, A., Martínez Sánchez, G., Sabbah, F., & Avilés, M.H. (2020). International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3). Madrid Declaration on Ozone Therapy. (3a ed.), *Madrid (SPA)*: ISCO3, 103.
- Sconza, C., Respizzi, S., Virelli, L., Vandenbulcke, F., Iacono, F., Kon, E., & Di Matteo, B. (2020). Oxygen–ozone therapy for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 36(1), 277-286.
- 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.
- Silverwood, V., Blagojevic-Bucknall, M., Jinks, C., Jordan, J., Protheroe, J., & Jordan, K. (2015). Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, 23(4), 507-515.
- 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.
- Sophia Fox, A. J., Bedi, A., & Rodeo, S. A. (2009). The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports health*, 1(6), 461-468.
- 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.
- Vaillant, J. D., Fraga, A., Díaz, M. T., Mallok, A., Viebahn-Hänsler, R., Fahmy, Z., & Fernández, O. S. L. (2013). Ozone oxidative postconditioning ameliorates joint damage and decreases pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress in PG/PS-induced arthritis in rats. *European journal of pharmacology*, 714(1-3), 318-324.
- Van der Esch, M., Steultjens, M., Harlaar, J., Knol, D., Lems, W., & Dekker, J. (2007). Joint proprioception, muscle strength, and functional ability in patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 57(5), 787-793.
- Vélez, B. P. L. (2014). Ozone therapy, a supplement for patients with fibromyalgia. *Ozone Therapy Global Journal*, 4(1), 39-49.
- Visuri, T., Mäkelä, K., Pulkkinen, P., Artama, M., & Pukkala, E. (2016). Long-term mortality and causes of death among patients with a total knee prosthesis in primary osteoarthritis. *The Knee*, 23(1), 162-166.
- Whittaker, J., Truong, L., Dhiman, K., & Beck, C. (2021). Osteoarthritis year in review 2020: Rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis and cartilage*, 29(2), 190-207.
- Wylde, V., Hewlett, S., Learmonth, I. D., & Dieppe, P. (2011). Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *PAIN®*, 152(3), 566-572.
- Xiang, A., Deng, H., Cheng, K., Liu, H., Lin, L., Qu, X., & Shen, X. (2020). Laser photobiomodulation for cartilage defect in animal models of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers in medical science*, 35(4), 789-796.
- Zhang, W., Nuki, G., Moskowitz, R., Abramson, S., Altman, R., Arden, N., & Doherty, M. (2010). OARSIS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and cartilage*, 18(4), 476-499.