

**Terapia adjuvante com uso de solução fisiológica ozonizada em cão com  
trombocitopenia persistente - relato de caso**

**Adjuvant therapy using ozonated saline in a dog with persistent thrombocytopenia -  
case report**

**Terapia adyuvante con solución salina ozonizada en un perro con trombocitopenia  
persistente: reporte de un caso**

Recebido: 01/08/2020 | Revisado: 04/08/2020 | Aceito: 08/08/2020 | Publicado: 14/08/2020

**Bruna Pereira Gonçalves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5727-4780>

Universidade de Vassouras, Brasil

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

**Larissa Magalhães de Castro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5967-4793>

Universidade de Vassouras, Brasil

E-mail: [larissa\\_mindu@hotmail.com](mailto:larissa_mindu@hotmail.com)

**Helena Gomes Ferreira Pinto**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5576-7848>

Universidade Federal Fluminense, Brasil

E-mail: [hferreira@id.uff.br](mailto:hferreira@id.uff.br)

**Mário dos Santos Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-2200>

Universidade de Vassouras, Brasil

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

**Resumo**

Objetiva-se com este trabalho a descrição do aumento plaquetário em um cão com trombocitopenia persistente, quando este foi submetido à ozonioterapia adjuvante, fazendo-se correlação dos efeitos desse gás sobre o metabolismo e sua mobilização celular. A trombocitopenia caracteriza-se por alteração hematológica, com redução do número de plaquetas do sangue. Há diversas doenças relacionadas às trombocitopenias, dentre elas podemos citar hemoparasitoses, onde a trombocitopenia aparece como resultado da hipoplasia megacariocítica, ou por causas imunitárias, relacionada a presença de anticorpos

antiplaquetários, que causam destruição acelerada de plaquetas pelos macrófagos do sistema mononuclear fagocitário. Diversas terapias podem ser instituídas, de acordo com sua causa base. Contudo, existem poucas descrições da associação de terapias adjuvantes, como por exemplo, o uso do ozônio como forma terapêutica. O ozônio (O<sub>3</sub>), têm se mostrado promissor no uso medicinal, sendo empregado no tratamento de diversas doenças, dentre elas as de caráter hematológico, necessitando de novos estudos para sua validação e comprovação científica. Um paciente canino, com 10 meses de idade, foi atendido com suspeita de hemoparasitose, apresentando histórico de contato com ectoparasitas e inapetência. Os sinais clínicos observados foram mucosas hipocoradas e epistaxe. Foi instituído o tratamento, com uso de antibiótico à base de doxiciclina, por período de 28 dias, além de transfusão sanguínea e uso de eritropoetina, porém sem sucesso. Diante deste quadro, optou-se pela instituição da ozonioterapia adjuvante, por meio da infusão de solução fisiológica ozonizada, por via intravenosa. Passados 15 dias da associação, o paciente obteve melhora do quadro de trombocitopenia persistente, evidenciada após realização de novos exames, bem como melhora clínica dos sinais antes apresentados.

**Palavras-chave:** Cães; Eriquiose; Ozonioterapia; Terapia adjuvante.

### **Abstract**

The aim of this paper is to describe the platelet increase in a dog with persistent thrombocytopenia, when it was subjected to adjuvant ozone therapy, correlating the effects of this gas on metabolism and its cellular mobilization. Thrombocytopenia is characterized by hematological changes, with a reduction in the number of platelets in the blood. There are several diseases related to thrombocytopenia, among them we can mention hemoparasitosis, where thrombocytopenia appears as a result of megakaryocytic hypoplasia, or due to immune causes, related to the presence of antiplatelet antibodies, which cause accelerated destruction of platelets by macrophages of the phagocytic mononuclear system. Several therapies can be instituted, according to their underlying cause. However, there are few descriptions of the association of adjuvant therapies, such as the use of ozone as a therapeutic form. Ozone (O<sub>3</sub>) has been shown to be promising in medicinal use, being used in the treatment of several diseases, including those of a hematological nature, requiring further studies for its validation and scientific proof. A 10-month-old canine patient was seen with suspected hemoparasitosis, with a history of contact with ectoparasites and lack of appetite. The clinical signs observed were pale mucous membranes and epistaxis. Treatment was instituted, using doxycycline-based antibiotics, for a period of 28 days, in addition to blood transfusion and use of

erythropoietin, but without success. In view of this situation, we opted for the institution of adjuvant ozone therapy, through the infusion of ozonated saline solution, intravenously. After 15 days of association, the patient improved his persistent thrombocytopenia, evidenced after new tests, as well as clinical improvement of the signs previously presented.

**Keywords:** Dogs; Ozonotherapy; Ehrlichiosis; Adjuvant therapy.

### **Resumen**

El objetivo de este trabajo es describir el aumento de plaquetas en un perro con trombocitopenia persistente, cuando fue sometido a ozonoterapia adyuvante, correlacionando los efectos de este gas sobre el metabolismo y su movilización celular. La trombocitopenia se caracteriza por cambios hematológicos, con una reducción del número de plaquetas en la sangre. Existen varias enfermedades relacionadas con la trombocitopenia, entre ellas podemos mencionar la hemoparasitosis, donde la trombocitopenia aparece como consecuencia de hipoplasia megacariocítica, o por causas inmunes, relacionadas con la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, que provocan la destrucción acelerada de las plaquetas por macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. Se pueden instituir varias terapias, según su causa subyacente. Sin embargo, existen pocas descripciones de la asociación de terapias adyuvantes, como el uso del ozono como forma terapéutica. El ozono (O<sub>3</sub>) ha demostrado ser prometedor en uso medicinal, siendo utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades, incluidas las de naturaleza hematológica, que requieren más estudios para su validación y prueba científica. Se consultó a un paciente canino de 10 meses con sospecha de hemoparasitosis, con antecedente de contacto con ectoparásitos y falta de apetito. Los signos clínicos observados fueron mucosas pálidas y epistaxis. Se instauró tratamiento con antibióticos a base de doxiciclina, por un período de 28 días, además de transfusión de sangre y uso de eritropoyetina, pero sin éxito. Ante esta situación, optamos por la institución de la ozonoterapia adyuvante, mediante la infusión de solución salina ozonizada, por vía intravenosa. A los 15 días de asociación, el paciente mejoró su trombocitopenia persistente, evidenciada tras nuevas pruebas, así como mejoría clínica de los signos presentados previamente.

**Palabras clave:** Perros; Ehrlichiosis; Ozonoterapia; Terapia adyuvante.

## 1. Introdução

Trombocitopenia é uma alteração hematológica, em que ocorre à redução do número de plaquetas do sangue (Cheville, 2009). Há diversas etiologias relacionadas às trombocitopenias, dentre elas podemos citar as hemoparasitoses, como a *Ehrlichia canis*, que cursa com trombocitopenia decorrente do resultado da hipoplasia megacariocítica, tendo a redução do tempo viável das plaquetas (Sangioni & Botton, 2017). Este fator ocorre em virtude de alterações imunomediadas e inflamatórias, além da modificação nos mecanismos de coagulação (Sangioni & Botton, 2017). Outras causas de trombocitopenia, envolve a ação do sistema imune, que está associada com presença de anticorpos antiplaquetários, cursando com destruição acelerada de plaquetas pelos macrófagos do sistema mononuclear fagocitário, tendo como fatores de base as doenças autoimunes sistêmicas (Bacal, et al., 2011).

De acordo com a afecção de base da trombocitopenia, o tratamento envolve uso de antibióticos específicos, imunomoduladores e corticoesteróides (Gough, 2009). Diante de terapias que se tornam insuficientes, diversos recursos adjuvantes se tornam cada vez mais aplicados na medicina veterinária visando a possibilidade de otimizar os tratamentos, antes insuficientes. Dentre as terapias empregadas, a ozonioterapia têm sido cada vez mais utilizada de forma medicinal no tratamento de diversas afecções de caráter inflamatório e infeccioso (Anzolin & Bertol, 2018), variando quanto a via de aplicação, de acordo com a enfermidade a ser tratada (Bocci, 2018), dentre as quais destacam-se, a via retal, intradiscal, intramuscular, intracavitária, intravaginal, intrauretral, vesical, subcutânea e intravenosa, bem como por acesso endovenoso do fluido ozonizado (Shen, et al., 2017). Para obtenção do ozônio, utiliza-se um aparelho gerador de ozônio, tendo o oxigênio como substrato. Essa substância (O<sub>3</sub>), deverá ser homogeneizada com a solução de escolha para aplicação, como solução fisiológica (NaCl 0,9%) e sangue total do paciente, ou a ser transfundido, obedecendo a quantidade proporcional de mistura (Bocci, et al., 2011).

Desta forma, objetiva-se com este trabalho a correlação do aumento plaquetário em um cão com trombocitopenia persistente, quando submetido à ozonioterapia, relacionando os efeitos desse gás sobre o metabolismo e sua mobilização celular.

## **2. Metodologia**

Os dados apresentados no presente relato foram autorizados pela tutora do paciente, para fins de divulgação científica e acadêmica, que os disponibilizou por meio de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O estudo de casos clínicos, bem como o acompanhamento do seu desfecho, baseia-se em coleta dos dados do histórico do paciente, com seu uso e interpretação. Seus detalhes, bem como a evolução do mesmo, têm como objetivo de descrever ocorrência, evolução e desfecho atípica para uma determinada doença e/ou tratamento, podendo auxiliar em futuros estudos nos casos clínicos e fenômenos similares, caracterizando-se por uma análise de natureza qualitativa (Pereira, et al., 2018).

Deste modo, nota-se a importância da compilação e registro, bem como o caráter investigativo do clínico de pequenos animais, prevendo possibilidades de divulgação para comunidade acadêmica (Kienle & Kiene, 2011), sendo capaz de promover troca de informações e preencher informações que podem auxiliar o meio científico.

Diante disto, o presente relato foi descrito, seguindo a ordem cronológica de ocorrência dos fatos, e obtidos por meio da compilação dos dados dos prontuários médicos do paciente, com destaque para a evolução do tratamento, após a instituição de terapia adjuvante, observada por meio do acompanhamento dos atendimentos.

## **3. Relato de Caso**

Foi atendido, em uma clínica veterinária do município de Três Rios-RJ, um cão, com 10 meses de idade, da raça chow-chow, pesando 18,2 kg, com suspeita principal de hemoparasitose, especificamente erliquiose canina. A suspeita deu-se por meio da coleta de informações e do levantamento do histórico de presença prévia de ectoparasitas relatado pelo tutor, bem como o relato de inapetência e os sinais clínicos de mucosas hipocoradas e epistaxe, obtidos pela anamnese.

Durante a avaliação física, por meio da visualização das mucosas aparentes, observou-se que o paciente apresentava-as hipocoradas, com tempo de preenchimento capilar (TPC) de 4 segundos, e presença, no momento desta avaliação, de sangramento pelas narinas, corroborando com o quadro de epistaxe descrito pelo tutor. O animal apresentava elevação da temperatura corporal, com 40,3°C, frequência cardíaca e respiratória dentro dos parâmetros normais para a espécie (90 BPM ref.: 70-120 BPM e 20 MRM ref.: 15-30 MRM,

respectivamente). Na ausculta cardíaca e pulmonar não houve achados compatíveis com possíveis alterações.

Procedeu-se a coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais, que reforçaram a suspeita clínica inicial, pela apresentação de trombocitopenia  $140 \times 10^3/\mu\text{L}$  (ref.:  $175-500 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), anemia normocítica normocrômica com CHGM de 33% (ref.: 32-36%) e VCM 63,3fl (ref.: 60-77 fl), e neutrofilia relativa 79% (ref.: 60-77%) e valores absolutos dentro da normalidade com  $8.137 \mu\text{L}$  (ref.:  $3000-11500 \mu\text{L}$ ), nos achados hematológicos. As dosagens de bioquímica sérica para avaliação hepática e renal não apresentaram alterações, estando os valores dentro dos parâmetros de normalidade para a espécie e idade.

Diante dos achados, foi instituído o tratamento presuntivo para hemoparasitose, com uso de antibiótico à base de doxiciclina (10mg/kg, SID), por 28 dias. Foi realizada também transfusão sanguínea, como observado na Figura 1, e quatro aplicações de 0,4 ml de eritropoetina com intervalo de 7 dias entre elas, por via subcutânea, a fim de melhorar a resposta quanto à anemia, na estimulação dos precursores da medula óssea para as células vermelhas.

**Figura 1:** Paciente canino, chow-chow, com 10 meses, durante procedimento de transfusão sanguínea, após resultados laboratoriais indicarem anemia e trombocitopenia.



Fonte: Arquivo Pessoal (2019).

Passados 28 dias do tratamento, e repetidos as avaliações clínicas, compreendidas ao histórico, anamnese e exame físico associado aos complementares, tais como hemograma, o paciente não obteve a melhora esperada, optando-se desta forma pela associação da ozonioterapia, por meio da infusão de 250 ml de solução fisiológica (NaCl a 0,9%) em

temperatura ambiente, ozonizada através de um circuito fechado, durante 4 minutos, com o equipo fazendo ponte entre o soro e o equipamento gerador de ozônio do modelo O&L1.5RM<sup>®</sup> (Ozone&Life<sup>®</sup>, São José dos Campos, SP, Brasil), representado na Figura 2.

**Figura 2:** Aparelho gerador de ozônio, da marca Ozone&Life, modelo O&L 1.5RM, utilizado para ozonização do fluido a ser administrado no paciente, por via intravenosa.



Fonte: Arquivo Pessoal (2019).

Após a realização do procedimento de ozonização, o fluido foi infundido diretamente por via intravenosa, em aplicação única, além de 20 ml de gás na concentração de 13 $\mu$ g/ml, por via retal. Após 15 dias da última aplicação da associação terapêutica, o paciente foi submetido à realização de novo hemograma, onde as plaquetas obtiveram aumento significativo, passando de 140x10<sup>3</sup>/  $\mu$ L, para 280x10<sup>3</sup>/ $\mu$ L, ficando dentro da faixa de referência para a espécie, com remissão do quadro de trombocitopenia persistente. Após a terapia realizada ocorreu também a remissão da epistaxe, mucosas ficaram normocoradas, o apetite normalizado e melhora da disposição, havendo a normalização dos parâmetros avaliados no exame clínico.

#### 4. Discussão

A trombocitopenia, pode ter diversas causas, como as já citadas hemoparasitoses e doenças de curso imune (Bacal, et al., 2016). Pela investigação clínica de contato com carrapatos, aliado aos sinais apresentados de forma aguda como hipertermia, anorexia, perda

de peso, petéquias e epistaxe, estabeleceu-se tratamento com vias de combater possível hemoparasitose (Sangioni & Botton, 2017). O presente caso apresentou-se a forma clássica da doença causadas por ectoparasitos em pequenos animais, com destaque para anemia hemolítica detectada em exame, que corroboram para processo infeccioso. Além disso, o fato de não ter sido utilizado imunostimulante e, ou, corticoesteróide, embasam o diagnóstico presuntivo de hemoparasitose, sem associação imunogênica, vez que a melhora clínico-laboratorial pôde ser evidenciada (Gough, 2009).

A eficácia do tratamento dependerá do prognóstico estabelecido, uma vez que animais diagnosticados ainda na fase aguda terão uma resposta terapêutica melhor do que os animais já em quadros crônicos (Souza, et al., 2012), como o paciente relatado neste trabalho. O tratamento, embora ainda com ampla aceitação no meio acadêmico tendo por base o grupo das tetraciclina, vêm mostrando fragilidade, principalmente aliado ao fato da resistência bacteriana pelo uso incorreto, justificando o fato de apresentações clínicas decorrente hemoparasitoses, cada vez mais agressivas (Villegas-Peres, et al., 2019) e com a necessidade do clínico de pequenos animais instituir terapias mais agressivas para sua consolidação, fazendo-se um adendo para as terapias adjuvantes, caso este que foi fator marcante para aplicação da técnica de ozonioterapia no paciente em questão.

Após a instituição do tratamento adjuvante com ozonioterapia, houve aumento significativo na contagem de plaquetas, assim como descrito por Garcia e colaboradores (2010). De acordo com Hernández & González (2001) o ozônio age reduzindo a adesão plaquetária, atua como analgésico, anti-inflamatório e estimulante do sistema retículo-endotelial, Haddad (2009). Sabe-se que o ozônio pode ter associação positiva para o aporte de oxigênio e metabolismo celular (Haddad, 2006). Além disso, segundo a Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOZ), uma das características do ozônio é sua ação moduladora, relacionando-se ao processo de hematopoiese e impedindo a formação de agregados plaquetários, podendo, desta forma, explicar o aumento plaquetário após a terapia neste paciente.

Não obstante a isso, a ozonização do sangue melhora a reperfusão capilar e, ainda, ajuda no controle dos radicais livres. Para estimulação do sistema imunológico, no presente protocolo utilizou-se concentrações entre 10 µg/ml a 20 µg/ml, por via retal, uma vez que estudos apontam melhora da absorção pela mucosa intestinal, facilitando a resposta terapêutica em associação com o protocolo intravenoso. (Anzolin & Bertol, 2018), justificando o fato de melhora clínica significativa do paciente após revisão, onde este se mostrou mais disposto e ativo, com normalização dos parâmetros avaliados.



De acordo com o descrito por Guerra, et al., (1999), o ozônio possui efeitos bactericida, fungicida, viricida e melhora a circulação sanguínea, semelhante ao observado no paciente citado neste relato. Konrad (2008) descreve que o ozônio, além dos efeitos antes descritos, possui ação oxidante. Estes dados reforçam o estabelecimento da estimulação da circulação sanguínea periférica do paciente, avaliado por meio da normalização do tempo de preenchimento capilar. Seus efeitos sobre a circulação sanguínea trazem como justificativa a recomendação no tratamento de distúrbios circulatórios e para ativação de mecanismos precursores de revitalização do organismo como um todo, como a degradação de radicais livres (Matos Neto, et al., 2012).

O tratamento com o ozônio também aumenta a flexibilidade dos eritrócitos, facilitando a passagem destes através de vasos sanguíneos e capilares e como consequência melhora o oxigênio tecidual, favorecendo a distribuição de novas hemáceas para a perfusão dos tecidos e órgãos (Vilegas-Perez, et al., 2019). Esse fato pôde ser comprovado com a melhora da epistaxe e reperusão capilar, levando em conta a coloração das mucosas e não ocorrência de sangramento espontâneo na consulta de revisão, baseado ainda na possível reversão de hipóxia eminente, de acordo com a gravidade do quadro clínico (Elvis & Ekta, 2011).

O sangue possui grande potencial antioxidante, neutralizando parte do ozônio por antioxidantes livres, já a parte não neutralizada reage com os ácidos graxos poli-insaturados, continuando seu efeito, e desta forma se tornando disponível para sua ação terapêutica. Esse fato pode ser comprovado por um estudo realizado por Bocci et al., (2011), que demonstra, no caso de associação em mistura de sangue, O<sub>2</sub> e O<sub>3</sub>, ocorre extinção total do ozônio em alguns minutos, e o oxigênio satura completamente a hemoglobina. Isto pode estar relacionado ao paciente, no sentido de sua recuperação significativamente mais rápida, aliado ainda a ação antibiótica, e distribuição com maior eficácia para metabolização celular e seu princípio ativo e local de ação, resultando em recuperação evidentemente satisfatória com a retomada dos níveis séricos da faixa vermelha.

Por ser uma técnica relativamente acessível e barata, assim como descrito por Morette (2011) e Haddad (2009), existe uma boa aceitação dos tutores, inclusive no presente caso, para esta terapia complementar, se tornando viável, principalmente por possibilitar um melhor prognóstico para o paciente, atentando ao fato da indicação nos casos da cronicidade e persistência de algumas afecções, como terapias para promover a cicatrização de ferimentos, hemoterapias e controle de distúrbios sistêmicos de curso inflamatório e/ou infeccioso (Shein, et al., 2017), como o ocorrido. A preocupação para seu uso indiscriminado deve ser um fator a ser levado em consideração na indicação terapêutica.

A melhora da disposição e atividade do paciente podem estar relacionadas também ao aumento das enzimas antioxidantes no organismo, em especial no fígado e rins, bem como a ativação da imunoestimulação por ação linfocitária intra-hepática (Elvis & Ekte, 2011). Outro ponto, é a melhora do apetite, de modo que o gás ozônio produz efeito estimulante do metabolismo e atua como normalizador da flora intestinal (Léon-Fernández, et al., 2016), justificando o fato do paciente apresentar boa recuperação ao quadro de inapetência e prostração. Levando-se em conta o agente etiológico em questão, o efeito bactericida proporcionado pelo gás, resultando no ataque direto de microrganismos com a oxidação do material biológico, têm destaque na possibilidade de contribuir com a ação antibiótica do fármaco (Morette, 2011).

A técnica e uso da ozonioterapia, embora ainda em fase de creditação e comprovação científica, vêm demonstrando resultados promissores acerca de sua aplicação de maneira adjuvante, sendo evidente a necessidade de estudos que possam determinar padronização da técnica, levando-se em conta as doses e vias de utilização em cada indicação clínica.

## 5. Considerações Finais

Por meio dos dados obtidos com este relato, levando-se em conta a luz do conhecimento frente ao uso da ozonioterapia de forma medicinal, pode-se concluir que a utilização terapêutica de solução fisiológica ozonizada adjuvante, por meio de aplicação única, auxiliou para o aumento plaquetário no paciente em questão, frente a trombocitopenia persistente.

Fica o registro que após análise dos resultados obtidos por evidências dos achados clínicos e laboratoriais, comparados em momentos distintos, de alguma forma a ozonioterapia contribuiu para a melhora do paciente.

## Referências

ABOZ (2020). Associação Brasileira de Ozonioterapia. Recuperado de <https://www.aboz.org.br/veterinaria/>.

Anzolin, P. A. & Bertol, C. D. (2018). Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: a systematic review. *Brazilian Journal Pain*, 1(2),171-175.

Bacal, N. S., Guerra, C. C. C., Rosenfeld, L. G. M., Hamerschlag, N., Lazaro, R. J., Takiri, I, Y., Ioshida, M. R., Nozawa, S. T., Kanayama, R. H. & Guerra, J. C. C. (2011). Plaquetopenias: diagnóstico usando citometria de fluxo e anticorpos antiplaquetas, *Einstein*, 9(2),130-134.

Bocci, V. A. (2018). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives Medical Research*, 37(4),425-435.

Bocci, V., Zanardi, I. & Travagli, V. (2011). Oxygen/ozone as medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. *Medical Gas Research*, 1(1), 6-15.

Cheville, N. F. (2009). *Introdução à patologia veterinária*. São Paulo: Manole, 3<sup>o</sup>ed. 344p.

Elvis, A. M. & Ekta, J. S. (2011). Ozone therapy: a clinical review. *Journal National Science Biological Medicine*, 2(1),66-70.

Garcia, C. A., Berbert, R. P., Rodrigues, G. M., Nascimento, F. G. O., Cipriano, L. F. & Violatti, I. C. A. (2010). The use of ozonated major autohemotherapy in canine ehrlichiosis' treatment: case report. *Revista CENIC. Ciências Biológicas*, 41(1),1-7, 2010.

Gough, A. (2009). *Achados Laboratoriais*. In: Gough, A. Diagnóstico diferencial na medicina veterinária, São Paulo: Roca, 1<sup>o</sup> edição, 312-314.

Haddad, M. A., Souza, M. V., Hincapie, J. J., Ribeiro Junior, J. I. & Benjamin, L. A. (2009). Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia*, 61(3), 539-546.

Haddad, M. A. (2006). Dissertação. *Efeitos da ozonioterapia sobre parâmetros clínicos, hematológicos, e da bioquímica sanguínea em equinos*. Universidade Federal de Viçosa, 134p.

Hernández, O. & González, R. (2001). Ozonoterapia En Úlceras flebostáticasin: *Revista Cubana de Cirugía*, 40(2), 123-129.

Jericó, M. M., Neto, J. P. A. & Kogika, M. M. (2019). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro: Roca, 508p.

Kahn, C. M. & Line, S. (2013). *Manual Merck de Veterinária*. São Paulo: Roca, (10a ed.), 824-828.

Kienle, G. S. & Kiene, H. (2011). Como escrever um relato de caso. *Arte Médica Ampliada*, 31(2),1-4.

Kornad, H. (2020). Ozônio medicinal. *Ozone clinic*. Recuperado de <http://www.ozonio.med.br/>.

León-Fernandez, O. S., Viebahn-Haensler, R., Cabreja, G. L., Espinosa, I. S., Matos, Y. H. & Roche, L. D. (2016). Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Pharmacology*, 789(1), 313-318.

Matos Neto, A., et al. (2012). Ozonioterapia no tratamento de ferida infectada - relato de caso. *Journal Brasileiro de Ciência Animal*, 5(10), suppl.10-12.

Morette, D. F. (2011). Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em *Medicina Veterinária*) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu. *Principais aplicações terapêuticas da ozonioterapia*, 1-19.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. p. Recuperado de [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1)

Sangioni, L. A. & Botton, S. A. (2017). *Riquétsias In*: Monteiro, S. G. Parasitologia na Medicina Veterinária. Rio de Janeiro: Roca, (2a ed.), 167-178.

Shen, L., Yuan, T., Chen, S., Xie, X. & Zhang, C. (2017). The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic

review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthophedy Surgery Research*, 12(16), 1-12.

Souza, D. M. B., et al. (2012). Elriquiose transmitida aos cães pelo carrapato marrom (*Rhipicephalus sanguineus*). *Ciência. Veterinária tropical*. 15(30), 21-31.

Villegas-Perez, S. L., Ojeda-Chia, L. M., Rodriguez-Vivas, R. I., Esteve-Gasen, M. D., Perez, A. A. & Modarelli, L. J. (2019). Ehrlichia canis in dogs of Mexico: Prevalence, incidence, co-infection and factors associated. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 67(1), 1-6.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Bruna Pereira Gonçalves – 35%

Larissa Magalhães de Castro – 15%

Helena Gomes Ferreira Pinto – 15%

Mário dos Santos Filho – 35%