FRANCISCO NEUTON DE OLIVEIRA MAGALHÃES

**Epiduroscopia e ozonioterapia no tratamento da
síndrome dolorosa pós-laminectomia: estudo
comparativo, aleatorizado, duplamente encoberto
e controlado por placebo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Erich Talamoni Fonoff

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010. A
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**SÃO PAULO
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Magalhães, Francisco Neuton de Oliveira

Epiduroscopia e ozonioterapia no tratamento da síndrome dolorosa pós-laminectomia : estudo comparativo, aleatorizado, duplamente encoberto e controlado por placebo / Francisco Neuton de Oliveira Magalhães. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.

Orientador: Erich Talamoni Fonoff.

Descritores: 1.Dor lombar 2.Síndrome pós-laminectomia 3.Dor pós-operatória
4.Ozônio 5.Endoscopia/métodos

USP/FM/DBD-335/14

"Ele não sabia que era impossível. Foi lá e fez."

Jean Cocteau 1889/1963

"Nunca imaginei que pudesse chegar tão longe."

Minha querida mãe (*in memoriam*)

DEDICATÓRIA

A DEUS, pela vida e pela família que tenho.

Aos meus queridos pais, **D. Anita** (*in memoriam*) e **Sr. Deusdeth** que por amor e sacrifício me deram a educação como herança mais valiosa que possibilitou-me chegar neste momento tão importante da minha vida.

À minha esposa **Maria dos Remédios** pela ajuda, pela compreensão e, sobretudo, pela paciência de suportar minha ausência durante a realização deste trabalho. Sou grato pelo seu amor, incentivo e apoio.

À minha filha, **Letícia Maria** que este trabalho sirva de estímulo para continuar lutando pelos seus ideais e me perdoe pelos longos momentos de ausência.

Aos meus sogros, **D. Maria José** e **Sr. Francisco**, pela segunda família que ganhei e pelo apoio que recebi.

À minha tia, **D. Nenen**, pela valiosa ajuda durante minha educação básica.

Aos meus familiares de Quixadá - CE, que me perdoem pela distância e pela privação do convívio durante todos estes anos.

Ao meu compadre, amigo, irmão e grande incentivador desta caminhada, **Rivelino**.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. *Manoel Jacobsen Teixeira*, pela confiança e oportunidade de realizar este trabalho e pelos seus ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Erich Fonoff pela dedicação, paciência e pelo compromisso na orientação deste trabalho.

À Dr^a. *Lin Tchia Yengi*, pelas valiosas sugestões na realização desta tese.

Ao Prof. Dr. *Daniel Ciampi*, pelas valiosas sugestões acrescentadas.

Ao Prof. Dr. *Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho*, pelos ensinamentos recebidos durante a residência de Neurocirurgia, como mestre e como médico.

Ao Dr. *Arthur Ungaretti*, por ter me ensinado a técnica da epiduroscopia.

Aos colegas do Grupo de Dor, Dr^a. *Massako Okada*, Dr. *Joaci*, Dr^a. *Helena Hideko* e Dr^a. *Telma Zaka*, pelo companheirismo e amizade.

Aos colegas residentes e estagiários de Neurocirurgia, que me auxiliaram no ambulatório e nos procedimentos cirúrgicos.

Às enfermeiras Sandra e Jaqueline, do Centro Cirúrgico do Instituto de Psiquiatria pela valiosa contribuição na randomização e no cegamento dos participantes deste estudo.

À equipe de técnicos e auxiliares de enfermagem do Centro Cirúrgico do Instituto de Psiquiatria, pela apoio durante os procedimentos cirúrgicos.

À psicóloga *Mariana Fillipe*, pela avaliação psicológica dos pacientes.

À Dr^a. *Luciana Dotta* e ao Dr. *André Sassi*, pelo auxílio na revisão bibliográfica.

Aos pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que concordaram em participar do trabalho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referencias: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2012.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 Primário	11
2.2 Secundários	11
3 REVISÃO DA LITERATURA	12
3.1 Síndrome Dolorosa Pós-Laminectomia	13
3.1.1 Conceito	13
3.1.2 Etiologia	14
3.1.3 Fisiopatologia	15
3.1.4 Tratamento da Síndrome Dolorosa Pós-Laminectomia.....	18
3.2 Endoscopia espinal	21
3.2.1 Conceito	21
3.2.2 Histórico	22
3.2.3 Evolução da técnica e eficácia	25
3.2.4 Indicações da endoscopia espinal	26
3.2.5 Contraindicações	27
3.2.6 Complicações.....	28
3.2.7 Tipos de Endoscópios	29
3.3 Drogas utilizadas no espaço epidural por meio da endoscopia espinal.....	31
3.3.1 Corticosteróides	32
3.3.2 Anestésicos locais.....	33
3.3.3 Solução salina a 0,9 ou 10%	33
3.3.4 Outras substâncias.....	34
3.4 Ozônio	35
3.4.1 Propriedades físico-químicas do ozônio.....	36
3.4.2 Geração do ozônio para uso médico.....	37
3.4.3 Mecanismo de ação do ozônio.....	38
3.4.4 Estudos clínicos utilizando ozônio no tratamento da dor lombar	44
3.4.5 Complicações.....	55
4 MÉTODOS	58
4.1 Tipo de Estudo	59
4.2 Coleta de Dados.....	59

4.3	Comitê de Ética e Financiamento.....	60
4.4	Critérios de Inclusão.....	60
4.5	Critérios de Exclusão.....	62
4.6	Definição dos Grupos.....	63
4.7	Processo de Aleatorização (Randomização).....	63
4.8	Mascaramento dos Grupos.....	64
4.9	Recrutamento de Pacientes e Aderência ao Estudo.....	65
4.10	Variáveis e Níveis de Mensuração.....	66
4.11	Instrumentos de Mensuração.....	69
4.11.1	Questionário de avaliação das características sociodemográficas e clínicas.....	70
4.11.2	Inventário breve de dor.....	71
4.11.3	Questionário de dor de McGill.....	72
4.11.4	Questionário DN4.....	74
4.11.5	Questionário de seguimento de dor neuropática - NPSI.....	74
4.11.6	WHOQOL-BREF.....	75
4.11.7	Questionário de incapacidade (Oswestry Disability Index).....	76
4.11.8	Questionário de Roland-Morris.....	77
4.11.9	Inventário de depressão de Beck.....	77
4.11.10	Quantificação das medicações requeridas pelos pacientes - (<i>Medication Quantification Scale</i> - MQS).....	79
4.12	Exames de laboratório e de imagem.....	80
4.13	Avaliação da segurança clínica da aplicação do gás ozônio no espaço epidural.....	80
4.14	Cronograma de avaliações.....	81
4.14.1	Avaliação pré-intervenção.....	81
4.14.2	Avaliação pós-intervenção.....	81
4.15	Técnica cirúrgica aplicada.....	82
4.16	Cegamento do estudo.....	87
4.17	Equipamentos utilizados no procedimento.....	88
4.18	Análise dos dados.....	88
4.18.1	Tamanho da amostra.....	89
4.18.2	Casuística.....	91
5	RESULTADOS.....	98
5.1	Estudo das variáveis nos grupos (epiduroscopia com oxigênio (EPO ₂) versus epiduroscopia com ozônio (EPO ₃).....	99
5.2	Regressões lineares multivariadas para as variações: EVA, ODI, MQS, Roland-Morris, WHOQOL-Bref, McGill, DN4, inventário de depressão de Beck e médias do IMG-P e do IMG- A segundo as variáveis independentes.....	101
5.3	Estudo entre os subgrupos (substância aplicada versus litígio) para EVA, ODI, MQS e média dos domínios do WHOQOL-Bref.....	106
5.3.1	Estudo da EVA segundo a avaliação e os grupos (CD-HC- FMUSP - 2014).....	106
5.3.2	Estudo da ODI segundo a avaliação e os grupos (CD-HC- FMUSP - 2014).....	109
5.3.3	Estudo do WHOQOL-Bref segundo a avaliação e os grupos (média dos domínios) CD-HC-FMUSP - 2014.....	114

5.4	Estudo da EVA segundo os subgrupos (substância aplicada e dor neuropática)	119
5.5	Complicações e/ou efeitos adversos registradas durante o estudo.....	121
6	DISCUSSÃO	122
7	CONCLUSÕES.....	150
8	ANEXOS.....	152
	APÊNDICES	216

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-HNE	- 4-hidroxi-2, 3 transnonenal
BPI	- Inventário Breve de Dor (<i>Brief Inventory of Pain</i>)
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CIDDCN/HC-FMUSP	- Centro Interdisciplinar de Dor da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
DL	- Dor lombar
DN	- Dor neuropática
DP	- Desvio padrão
ECR	- Ensaio clínico randomizado
EPO ₂ CL	- Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio
EPO ₂ SL	- Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio
EPO ₃ CL	- Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio
EPO ₃ SL	- Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio
EVA	- Escala Visual Analógica
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
H ₂ O ₂	- Peróxido de hidrogênio
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCIO	- Ácido hipoclorídico
HDL	- Hérnia de disco lombar
IASP	- <i>International Association for the Study of Pain</i>
ICD	- Índice de classificação de dor
IMG-A	- Escala de Impressão de melhora global - Versão do médico
IMG-P	- Escala de impressão de melhora global - versão do paciente
INSS	- Instituto Nacional de Seguridade Social
LCR	- Líquido cefalorraquidiano
LDLozn	- Proteínas de baixo peso molecular ozonizadas

LOPs	- Oxidação dos lipídios
MDA	- Malonyldialdeyde
MMII	- Membros inferiores
MPQ	- Questionário de dor McGill (<i>McGill Pain Questionnaire</i>)
MQS	- <i>Medication Quantification Scale</i>
NO	- Nitrogênio monóxido de carbono
NPSI	- Questionário de seguimento de dor neuropática
O=NOO-	- Peroxinitrito
O ₂ ⁻	- Anion superóxido
O ₂	- Oxigênio
O ₃	- Ozônio
ODI	- Índice de Incapacidade Oswestry (<i>Oswestry Disability Scale</i>)
p	- Grau de significância
PUFAs	- Ácidos graxos polinsaturados
RM	- Ressonância magnética
RMDQ	- <i>Roland-Morris Questionnaire</i>
R-OOH	- Hidroperóxidos
ROS	- Espécies reativas de oxigênio
SDPL	- Síndrome dolorosa pós-laminectomia lombar
SUS	- Sistema Único de Saúde
TC	- Tomografia computadorizada
TNF	- Fator de necrose tumoral
USPSTF	- <i>U.S. Preventive Services Task Force</i>
UV	- Radiação ultravioleta

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Etiologia da síndrome dolorosa pós-laminectomia.....	14
Quadro 2 - Evolução histórica da mieloscopia para adesiólise epidural	25
Quadro 3 - Resultados dos ensaios clínicos randomizados sobre ozonioterapia para dor lombar	46
Quadro 4 - Resultados dos estudos observacionais sobre ozonioterapia para dor lombar	52
Quadro 5 - Classificação das variáveis e níveis de mensuração, São Paulo, 2014.....	67

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Endoscópio Espinhal G. Schütze (KARL STORZ, Tuttlingen, Germany)	30
Figura 2 - Richard Wolf Gmb (Alemanha): É um endoscópio flexível com um comprimento de 700 mm e uma parte externa diâmetro de 2,5 mm, bem como 3,0 mm (9 F). Os endoscópios espinhais contêm um canal de trabalho com um diâmetro de 1,2 mm ou 1,5 milímetros. A extremidade distal pode ser desviada para cima até a 130° e para baixo, tanto quanto 160°	30
Figura 3 - Endoscópio espinhal Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Alemanha.....	31
Figura 4 - Endoscópio óptico de fibra flexível.....	31
Figura 5 - Mecanismo de ação do ozônio na dor lombar	41
Figura 6 - Anatomia do hiato sacral	84
Figura 7 - Introdução do cateter vídeo-guiado por dentro do hiato sacral	84
Figura 8 - Injetando o gás no espaço epidural	85
Figura 9 - Observa-se o cateter na espaço epidural lombar	85
Figura 10 - Introdução do cateter por dentro do hiato sacral, guiado por fluoroscopia	85
Figura 11 - Introdução do fio guia por dentro do hiato sacral	86
Figura 12 - Observa-se o cateter no espaço epidural sacral.....	86
Figura 13 - Raiz Nervosa e vaso sanguíneo	86
Figura 14 - Fibrose epidural	87
Figura 15 - Diagrama de fluxo dos pacientes.....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com os dados de caracterização sócio-demográfica, segundo os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)	93
Tabela 2 - Distribuição dos pacientes quanto à profissão, segundo os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)	94
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes quanto aos dados clínicos, segundo os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)	96
Tabela 4 - Estudo das variáveis dependentes segundo os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)	100
Tabela 5 - Resultados da regressão linear multivariada para a variação entre o pré-operatório e a avaliação com um ano das variáveis dependentes: EVA, ODI e MQS em relação às variáveis independentes com processo de seleção para $p < 0,10$ na saída, (CD-HC-FMUSP - 2014)	103
Tabela 6 - Resultados da regressão linear multivariada para a variação um ano e o pré-operatório da média dos domínios do WHOQOL-Bref em relação às variáveis independentes com processo de seleção para $p < 0,10$ na saída, (CD-HC-FMUSP - 2014)	104
Tabela 7 - Resultados da regressão linear multivariada para a variação entre o pré-operatório e a avaliação com um ano das variáveis dependentes: McGill total, dor neuropática e inventário de depressão de Beck (soma das questões) em relação às variáveis independentes com processo de seleção para $p < 0,10$ na saída, (CD-HC-FMUSP - 2014)	105
Tabela 8 - Resultados da regressão linear multivariada para as variáveis: médias do IMG-P e IMG-A entre os momentos avaliados em relação às variáveis independentes com processo de seleção para $p < 0,10$ na saída, (CD-HC-FMUSP - 2014)	106
Tabela 9 – Estatísticas da EVA, segundo a avaliação e o grupo (CD-HC-FMUSP - 2014)	108
Tabela 10 - Estatísticas da ODI segundo a avaliação e o grupo (CD-HC-FMUSP - 2014)	111

Tabela 11 - Estatísticas da MQS segundo a avaliação e o grupo (CD-HC-FMUSP - 2014)	113
Tabela 12 – Estatística da qualidade de vida (WHOQOL-Bref - média dos domínios) segundo a avaliação e o grupo (CD-HC- FMUSP - 2014)	116
Tabela 13 – Estatística da EVA segundo a avaliação e o grupo, avaliados pelo DN4 (CD-HC-FMUSP - 2014)	120
Tabela 14 - Efeitos colaterais e/ou complicações da epiduroscopia (CD-HC-FMUSP - 2014)	121

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Média da EVA segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014).....	109
Gráfico 2 - Média da ODI segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014).....	112
Gráfico 3 - Média da MQS segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014).....	114
Gráfico 4 - Média do WHOQOL-Bref (aspectos físicos) segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)	117
Gráfico 5 - Média do WHOQOL-Bref (Aspectos psicológicos) segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)	117
Gráfico 6 - Média do WHOQOL-Bref (Aspectos sociais) segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)	118
Gráfico 7 - Média do WHOQOL-Bref (Aspectos ambientais) segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)	118

RESUMO

Magalhães FNO. *Epiduroscopia e ozonioterapia no tratamento da síndrome dolorosa pós-laminectomia: estudo comparativo, aleatorizado, duplamente encoberto e controlado por placebo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

O presente estudo avaliou a eficácia e a segurança da ozonioterapia (versus placebo) aplicados no espaço epidural através da epiduroscopia (endoscopia espinhal) em pacientes com síndrome dolorosa pós-laminectomia lombar (SDPL) acompanhados há mais de seis meses em tratamento no Centro Interdisciplinar de Dor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Trata-se de um estudo piloto prospectivo, aleatorizado e duplamente encoberto. Os pacientes foram submetidos à epiduroscopia, utilizando-se um endoscópio espinhal introduzido através do hiato sacral, realizada a adesiólise mecânica e irrigação do espaço epidural com solução salina 0,9% e, no final, receberam o 20 mL (30µg/mL) da mistura O₂-O₃ (gás ozônio) ou o placebo (oxigênio a 100%) no espaço epidural lombar, mediante anestesia local e/ou sedação. Os pacientes foram avaliados antes do procedimento, com 24 horas, 30 dias, 3m, 6m e 12 meses após a intervenção por um pesquisador que não tinha conhecimento de qual produto fora injetado no espaço epidural lombar. Durante as avaliações, foram aplicadas as escalas de dor (EVA, McGill, DN4, NPSI, MQS e BPI), de qualidade de vida (WHOQO-Bref), inventário de depressão de Beck, IMG-P, e IMG-A e escalas de incapacidade física (Oswestry Disability Scale-ODI e Roland-Morris). Apenas um pesquisador manteve os dados em sigilo até o final do estudo. Foram estudados 43 pacientes, com idades entre 18 e 70 anos, divididos em subgrupos de acordo com a substância aplicada e a presença ou ausência de litígio trabalhista para análise dos dados. Vinte e três são do sexo masculino e 20 do sexo

feminino, com idade média de 47,59 anos. Utilizou-se análise estatística com regressão multivariada e observou-se que a presença das variáveis litígio trabalhista, substância aplicada e dor neuropática influenciaram significativamente os escores do grupo submetido à epiduroscopia com ozônio e sem litígio trabalhista em cada teste aplicado. Observamos punções durais sem manifestações clínicas e um paciente com queixa de cefaleia após o procedimento. Este estudo mostra que a epiduroscopia com ozônio em pacientes com SDPL é aparentemente segura e revela tendência de efeitos positivos no período de 12 meses de seguimento, especialmente em pacientes com dor não neuropática e sem litígio trabalhista.

Descritores: Dor lombar. Síndrome dolorosa pós-laminectomia. Dor pós-operatória. Ozônio. Endoscopia.

ABSTRACT

Magalhães FNO. *Epiduroscopy and ozone therapy in the treatment of failed back surgery syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

This study evaluated the efficacy and safety of ozone therapy (versus placebo) applied into the epidural space through epiduroscopy (spinal endoscopy) in patients with failed back surgery syndrome (FBSS). This is a prospective, randomized, placebo-controlled and double blind study. We studied 43 patients of both sexes between 18 and 70 years with chronic low back pain persisting after surgery in the lumbar spine and for at least six months at the Interdisciplinary Pain Center, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo. Patients underwent epiduroscopy, using a spinal endoscope inserted through the sacral hiatus, performed mechanical adhesiolysis and irrigation of the epidural space with saline 0.9% and in the end received 20 mL (30µg/mL) of the mixture O₂-O₃ (ozone gas) or placebo (100% oxygen) in the lumbar epidural space, using local anesthesia and/or light sedation. Patients were evaluated before the procedure, with 24 hours, 30 days, 3, 6 and 12 months after intervention by a researcher who was unaware of which product was injected into the lumbar epidural space. During the evaluations, we applied the pain scales (EVA, McGill, DN4, NPSI, MQS e BPI), quality of life scales (WHOQOL) and physical disability scales (ODI and Roland-Morris). Only one researcher kept the data undisclosed until the end of the study. We studied 43 patients who were divided into groups according to the applied substance for data analysis. Twenty three were male and 20 female, with mean age of 47.59 years. Multivariate regression analysis pointed that the observed variables "labor dispute" (worker's compensation), "substance applied" and neuropathic pain

influenced significantly the outcome of the group undergoing epiduroscopy with ozone and without litigation in each test. There were no side effects or complications observed. This study shows that epiduroscopy with ozone in patients with SDPL is apparently safe and trend reveals positive effects during the 12-month follow-up, especially in patients with non-neuropathic pain and without secondary compensations.

Descriptors: Low back pain. Failed back surgery syndrome. Pain, postoperative. Ozone. Endoscopy.

1 INTRODUÇÃO

Dor Lombar (DL) está entre as condições de saúde pública mais comuns que afetam a população mundial devido à sua importância clínica, social e econômica (Freynhagen *et al.*, 2006). Grande parte (70%) dos adultos sofre de lombalgia em algum momento de sua vida, com vários graus de intensidade dos sintomas. Além disso, 1,6% a 43% destes pacientes têm DL associada com ciatalgia (Kaki *et al.*, 2005). Nos Estados Unidos, a incidência de dor lombar crônica é de 15% a 45%, com uma prevalência de 30% (Freynhagen *et al.*, 2006). No Brasil, são raros os estudos de prevalência da dor lombar. Um estudo realizado no Rio Grande do Sul, encontrou uma prevalência de dor lombar crônica de 4,2% (Silva *et al.*, 2004). A maior parte das dores lombares persistentes não tem nenhuma causa reconhecível em estudos de imagem e é geralmente atribuída à tensão muscular ou lesões ligamentares (65% - 70%). Em 5% a 15% dos casos, a origem da dor lombar está relacionada com doença discal, em geral protrusões ou hérnias discais associados a degeneração das articulações vertebrais (Cohen *et al.*, 2005). A história natural da hérnia de disco é favorável; a norma é a melhora dos sintomas e grande parte dos episódios resolver-se espontaneamente ou após tratamentos conservadores. No entanto, estudos mostram que a dor lombar é, por vezes, ainda presente depois de longos períodos de tempo (pelo menos 12 meses) em 37% a 54% dos pacientes (Kaki *et al.*, 2005; Freynhagen *et al.*, 2006).

Cinco a 40% dos pacientes persistem com lombalgia crônica associada ou não à dor irradiada ou referida nos membros inferiores com intensidade igual ou superior à original, que persiste ou agrava-se a despeito do tratamento cirúrgico da hérnia de disco lombar (HDL), ou mesmo inicia a manifestação após a cirurgia, caracterizando-se como dor de difícil controle e incapacitante, o que configura a síndrome dolorosa pós-laminectomia lombar (SDPL) ou síndrome da falha da cirurgia da coluna lombar (Teixeira, 2006).

Segundo a Associação Internacional para Estudo da Dor (IASP - *International Association for the Study of Pain*), a SDPL é definida como “dor espinhal lombar de origem desconhecida na mesma localização da dor original” que persiste apesar das intervenções cirúrgicas ou que se instala após procedimentos realizados, na coluna vertebral lombar, destinadas a tratar dor originada nesta região (Teixeira, 2006). Apesar do termo “origem desconhecida”, em muitos casos a origem da dor é identificada. No entanto, o termo “pós-laminectomia” não é aceito universalmente, pois a síndrome pode ser desencadeada por outros tipos de cirurgia, com a finalidade de tratar lombalgia e lombociatalgia. Há controvérsias na literatura sobre a melhor denominação desta síndrome, pois há grande diversidade quanto à origem e natureza da dor assim como os tratamentos utilizados (Ullrich Jr., 2004). Para este trabalho adotamos convencionalmente este termo baseado no conceito da IASP.

Estudos provenientes de diversos autores, Slipman *et al.* (2002) e Waguespack *et al.* (2002), estabeleceram o diagnóstico etiológico em 95%

dos casos. Corroborando tais achados, outra casuística estudada no Brasil por Rodrigues *et al.* (2006) encontrou uma etiologia em 91,5% dos pacientes. A dor decorrente das intervenções cirúrgicas na coluna lombar é atribuída à presença de anormalidades teciduais junto ao acesso cirúrgico e que, muitas vezes, é representada pela presença de intensa formação de tecido fibrótico e aderências, pontos finais de um processo inflamatório crônico intrarraquiano, que são considerados um dos principais fatores causadores desta síndrome dolorosa, trazendo frequentemente significativa incapacidade funcional para estes pacientes (Teixeira, 2006).

Existem várias modalidades de tratamento dos pacientes com SDPL, desde medicação e reabilitação (conduta conservadora), estimulação elétrica da medula espinhal, reoperações com ou sem artrodeses vertebrais e procedimentos minimamente invasivos. Na última década, foram desenvolvidos vários procedimentos os quais podem permitir a aplicação direta de drogas nos nervos ou em outros tecidos relacionados à origem dos estímulos nociceptivos com o objetivo de diminuir ou eliminar as aderências (ou fibrose) e, assim, eliminar seu efeito deletério. Procedimentos como estes podem ser realizados não apenas por meio de técnicas percutâneas guiadas por tomografia ou por fluoroscopia como também por endoscopia espinhal (epiduroscopia). Este último consiste no uso de instrumento flexível provido de fibra óptica em seu interior que permite a visualização do espaço epidural lombar. Deste modo, é possível identificar fatores e anormalidades estruturais que podem ser relacionadas à presença ou perpetuação da dor, assim como promover a aplicação de medidas terapêuticas, como a injeção

de fármacos e lise de aderências fibróticas existentes após as intervenções cirúrgicas (Blomberg, 1985 e 1994; Slipman *et al.*, 2002; Waguespack *et al.*, 2002; Manchikanti e Singh, 2002; Ruetten *et al.*, 2002; Igarashi *et al.*, 2004). Este procedimento é denominado de adesiólise epidural (lise das aderências) seguida ou não da aplicação local de corticosteroides, anestésicos locais, hialuronidase, clonidina e outros analgésicos ou gás ozônio (Andreula *et al.*, 2004; Muto *et al.*, 2008). A endoscopia espinhal ainda permite a irrigação do espaço epidural com solução salina a 0,9% de modo a propiciar a visibilização apropriada do espaço epidural e de seus componentes (Richardson *et al.*, 2001, Muto *et al.*, 2008). Os corticosteroides reduzem o edema inflamatório no entorno das raízes nervosas e melhoram o fluxo sanguíneo intraneural (Muto *et al.*, 2008) com nível de evidência forte no alívio da dor em curto prazo e moderado em longo prazo quando aplicados em pacientes com dor lombar com ou sem irradiação para membros inferiores e na SDPL (Gillespie e MacKenzie, 2004, Merrill *et al.*, 2008). Os anestésicos locais induzem um bloqueio sensitivo além do componente neurovegetativo nos nervos e raízes que também melhoram a circulação para os elementos neurais possivelmente submetidos a isquemia (Igarashi *et al.*, 2004, Muto *et al.*, 2008, Merrill *et al.*, 2008, Sakai *et al.*, 2008).

Os tratamentos disponíveis para os pacientes com SDPL no Sistema Único de Saúde (SUS) incluem farmacoterapia, técnicas de reabilitação física, acupuntura, psicoterapia e, para um grupo reduzido de pacientes que têm acesso, a implante de estimulador medular e dispositivo de infusão

intratecal de fármacos. Estas últimas opções de tratamento estão acessíveis em alguns centros especializados de dor com longas filas de espera que podem demorar anos.

Nas duas últimas décadas, vários autores dedicaram-se a análise do ozônio como método terapêutico associado a técnicas minimamente invasivas tais como injeções paravertebrais, intradiskais e perforaminais (Muto *et al.*, 2008). Além do tratamento farmacológico oral e da reabilitação, a ozonioterapia tem emergido como uma alternativa ou opção de tratamento adicional para esses pacientes, particularmente na Europa (Bocci, 2006; Postacchini e Postacchini, 2011). Apesar da seu uso amplo para tratar uma variedade de condições, o ozônio permanece desconhecido para os médicos em geral. Ozônio (O₃) é uma forma alotrópica do oxigênio, primariamente conhecido por suas propriedades ecológicas, aplicação industrial e efeitos terapêuticos. Na atualidade ainda persistem questões concernentes a sua toxicidade potencial como um agente oxidante *versus* a sua relatada eficácia clínica. Vários mecanismos de ação foram propostos para explicar a eficácia do ozônio incluindo a terapia analgésica, anti-inflamatória e ação oxidante nos proteoglicanos (por exemplo, no núcleo pulposo). O ozônio medicinal é administrado sob a forma de uma mistura de oxigênio-ozônio (95% O₂ e 5% O₃) em concentrações não tóxicas, variando de 1 a 40 µg de ozônio por mL de oxigênio, por meio de vários métodos percutâneos (Bocci, 2006). Tais técnicas percutâneas foram aplicadas como um tratamento adjuvante para HDL e utilizadas em associação com injeções de ozônio demonstraram bons resultados (Postacchini e Postacchini, 2011). No entanto, a eficácia da

ozonioterapia para o tratamento da lombalgia ainda não foi demonstrada claramente, portanto é motivo de debate entre estudiosos no assunto.

Existem evidências científicas que apontam benefícios da endoscopia espinal no tratamento da dor lombar. Em 2009, uma revisão sistemática sobre adesiólise endoscópica no tratamento de pacientes com SDPL indicou nível de evidência II-1 e II-2 e grau de recomendação 1C/forte, com base nos critérios da *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) (Berg e Allan, 2001). Esta análise encontrou 13 estudos, porém apenas seis preenchem os critérios de inclusão, sendo cinco observacionais e um estudo randomizado. Não há estudos comparativos avaliando a eficácia da adesiólise mecânica de aderências isoladamente *versus* adesiólise com aplicação de anestésicos locais e corticosteróides ou outras substâncias a fim de avaliar a eficácia de medicamentos adicionais ou adjuvantes. A aplicação de anestésicos locais e corticosteróides foram utilizados após adesiólise espinal mecânica endoscópica em todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática; clonidina e hialuronidase bovina foram adicionalmente aplicadas em dois estudos com resultados variáveis (Hayek *et al.*, 2009).

A fim de investigar a eficácia e a segurança da ozonioterapia para este fim específico, realizamos uma revisão sistemática e meta-análise da literatura, com foco em estudos observacionais e ensaios-clínicos randomizados (ECR) em pacientes com dor lombar subaguda ou crônica (Magalhães *et al.*, 2012). Os dados obtidos a partir da revisão sistemática de oito estudos observacionais e da meta-análise de quatro ECR indicam um

nível de evidência II-3 para o ozônio aplicado intradiscalmente e II-1 para o ozônio aplicado no espaço paravertebral. Deste modo, o grau de recomendação foi 1C para o primeiro e 1B para o último (Magalhães *et al.*, 2012). Não foram encontrados estudos controlados pelo uso do placebo nas referidas revisões.

As principais limitações desta revisão foram a ausência de diagnóstico etiológico preciso da dor lombar e o uso rotineiro de vários agentes terapêuticos simultaneamente como, por exemplo, a associação entre anestésico local e corticosteróide, a solução salina em concentrações variadas e hialuronidase e/ou ozônio, o que dificulta a interpretação dos efeitos individuais desses agentes terapêuticos. Grande parte dos trabalhos incluiu grupos heterogêneos de pacientes com dor lombar, agrupando tanto pacientes com hérnia discal, doença degenerativa lombar, pacientes não-operados como também pacientes com dor persistente a despeito de cirurgias lombares prévias.

As técnicas de aplicação do ozônio bem como sua concentração também diferiram entre si nas diversas publicações. Geralmente, nas casuísticas, as injeções de ozônio foram aplicadas sob o guia da radioscopia bidimensional ou por tomografia. De acordo com nossos critérios de inclusão, não documentamos publicações incluindo unicamente pacientes com síndrome dolorosa pós-laminectomia que tivessem sido submetidos a aplicação isolada de ozônio por meio da endoscopia espinal; tampouco encontramos estudos controlados por placebo. Posto isso, acreditamos que a aplicação do ozônio sob visão direta, por meio da endoscopia espinal,

associado à lise mecânica das aderências, em pacientes com SDPL, em estudo duplamente encoberto e controlado pelo uso do placebo, pode ser um modelo apropriado de estudo que poderá contribuir para promover um método de tratamento simples, pouco dispendioso e possivelmente eficaz para pacientes com dor lombar.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Comparar a eficácia da epiduroscopia com aplicação do gás ozônio *versus* O₂ (placebo) no espaço epidural para o tratamento da dor em pacientes com síndrome dolorosa crônica pós-laminectomia lombar.

2.2 Secundários

a) Avaliar se ocorrem alterações na qualidade de vida, na capacidade física e na dose e natureza das medicações analgésicas requeridas pelos pacientes após a intervenção.

b) Avaliar a interferência de fatores biopsicossociais referentes a possíveis ganhos secundários relacionados à síndrome dolorosa em questão nos resultados da intervenção terapêutica proposta neste estudo.

c) Avaliar a ocorrência de efeitos colaterais e/ou adversos associados à epiduroscopia e/ou à ozonioterapia no espaço epidural.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Síndrome Dolorosa Pós-Laminectomia

3.1.1 Conceito

Segundo a Associação Internacional para Estudo da Dor, SDPL é definida como “dor espinhal lombar de origem desconhecida na mesma localização da dor original” que persiste apesar das intervenções cirúrgicas ou que se instala após as cirurgias realizadas na coluna vertebral lombar, destinadas a tratar dor originada nesta região (Teixeira, 2006). Apesar do termo “origem desconhecida”, em muitos casos a origem da dor é identificada. Estudos realizados por Slipman *et al.* (2002) e Waguespack *et al.* (2002), destacaram o diagnóstico etiológico em 95% dos casos. Outra casuística estudada no Brasil por Rodrigues *et al.* (2006) encontrou uma etiologia em 91,5% dos pacientes.

A dor decorrente de intervenções operatórias na coluna lombar ocorre em 5% a 40% de pacientes, nos quais a presença de anormalidades teciduais junto ao acesso cirúrgico muitas vezes é identificada e há impressão de que há coexistência de processo inflamatório crônico intrarraquiano, principais fatores associados a esta síndrome dolorosa, trazendo frequentemente significativa incapacidade funcional aos pacientes (Teixeira, 2006).

3.1.2 Etiologia

Segundo Follett e Dirk (1993) a SDPL deve-se a diversos fatores: o diagnóstico incorreto, a seleção inadequada dos doentes e do procedimento operatório, a execução inapropriada e/ou a causas não relacionadas ao procedimento. No Quadro 1, pode-se observar os resultados de três estudos que classificaram a etiologia da SDPL em causas cirúrgicas e não-cirúrgicas.

Quadro 1 - Etiologia da síndrome dolorosa pós-laminectomia

Cirúrgicas	Slipman <i>et al.</i> (2002)	Waguespack <i>et al.</i> (2002)	Rodrigues <i>et al.</i> (2006)
	(%)	(%)	(%)
Estenose (total)	21,5		10,6
Foraminal	12,4	29	2,1
Central	5,9		
Lateral	3,2		
Ruptura discal interna	21,5		
Hérnia residual/recorrente	12,4	6	25,5
Hérnia residual com estenose		1	6,3
Espondilolistese	1,6		2,1
Cisto sinovial	1,1		
Claudicação vascular	1,1		
Instabilidade	10,5	5	
Pseudomeningocele	10,5		
Causas não-cirúrgicas			
Fibrose (Total)	14,5		14,9
Epidural	8,1		
Intraneural	6,5		
Doença discal degenerativa	9,1	17	8,5
Doença discal degenerativa com fusão		3	
Doença discal degenerativa com estenose		5	
Radiculopatia	5,4		4,2
Descondicionamento físico	3,8		
Síndrome facetária	2,7		
Síndrome da junção sacro-ilíaca	1,6		
Sd. de dor complexa regional	1,1		
Fibromialgia	0,5		
Discite	0,5	1	
Aracnoidite	0,5	1	2,1
Pseudoartrose		14	2,1
Psicológicos		3	2,1
Desconhecido	5,6		6,3
Dor neuropática		9	

3.1.3 Fisiopatologia

A ocorrência de aderências epidurais foram demonstradas tanto em cadáveres com história de hérnia discal lombar como naqueles sem evidência de hérnia. Blomberg (1985) estudou o espaço epidural de cadáveres com história de hérnia discal lombar por meio da endoscopia espinhal e observou quais 40% destes tinham aderências no nível L4-L5, 36% no nível L5-S1 e em 16% em L3-L4 (Blomberg e Olsson, 1989; Parke e Watanabe, 1990), diferentemente, estudou cadáveres sem história de hérnia discal e encontrou alterações significativas dentro e ao redor do complexo da raiz nervosa, incluindo fibrose peri e intraneural, edema das raízes nervosas, desmielinização focal, e propôs que a obstrução venosa pode ser um mecanismo patogênico importante no desenvolvimento da fibrose perineural e intraneural (Blomberg, 1986; Rydevik, 1992; Blomberg, 1994) pois interfere na nutrição das raízes nervosas e contribui para hipersensibilidade às forças de compressão radicular (Parke e Watanabe, 1990).

As consequências clínicas da fibrose perineural estão bem descritas em várias partes do corpo, incluindo síndrome do túnel do carpo, túnel do tarso e plexo braquial onde inflamação, edema e fibrose podem levar à dor neuropática crônica (Millesi, 1993). A analogia entre as síndromes de compressão nervosa e o processo de fibrose pós-laminectomia parece justificar a relação entre os sintomas e o substrato anatomopatológico comuns a estas doenças. Com o advento de imagens de ressonância magnética (RM), houve a demonstração de evidências de que a cicatrização proliferativa ocorre frequentemente depois de cirurgias na coluna vertebral

(Fan *et al.*, 1995; Annertz *et al.*, 1995; Thakkar *et al.*, 2012). Tais aderências no espaço epidural podem impedir o fluxo de medicamentos à região alvo; a lise destas adesões pode aumentar o depósito das medicações na área afetada, potencializando a eficácia terapêutica das medicações injetadas (Omarker e Myers, 1998; Kitahata, 2002). Um estudo retrospectivo de 182 pacientes submetidos a reoperações para dor lombar refratária revelou que muitas falhas ocorreram devido à fibrose epidural as quais não responderam bem à reoperação (Ross *et al.*, 1996). Ross *et al.* (1996) observaram a cicatriz peridural após discectomia lombar e acharam que havia uma relação significativa entre uma formação tecidual fibrótica extensa peridural e a recorrência da dor radicular. Atribuiu-se então, à fibrose epidural a dor lombar no pós-operatório de cirurgias para hérnia discal lombar e a cada 25% de aumento do tecido fibrótico, o risco de dor radicular aumentou duas vezes, e sugeriu que a cicatrização extensa peridural aumentava a probabilidade de se ter dor radicular em 3,2 vezes.

Vários estudos que relataram as consequências neuroquímicas e comportamentais das lesões nervosas em animais, avançaram na compreensão da biologia do processamento da dor relacionada à lesão de nervos (Bennett, 1993; Carlton *et al.* 1994; Kim *et al.*, 1995; DeLeo *et al.*, 1996; Kawakami *et al.*, 1996; Yaksh *et al.*, 1999; Cui *et al.* 2000; Risbud *et al.*, 2006; Katsuno *et al.* 2008). Estes estudos utilizaram modelos animais com lesão e constrição do nervo ciático, hérnia discal lombar ou pós-laminectomia nos quais as manifestações do comportamento da dor, tais como alodínea tátil ou hiperalgesia térmica, foram correlacionadas com

alterações no processamento medular da dor. As alterações dos processos biológicos subjacentes foram tipicamente avaliadas por meio de estudos imunohistoquímicos do gânglio da raiz dorsal, da gordura peridural ou do corno posterior da medula onde neurotransmissores, citocinas e células gliais podem ser coletados para estudo (Yaksh *et al.*, 1999). Também estudos em humanos progrediram a partir da análise de fragmentos de disco intervertebral e da gordura perineural retirados durante cirurgias de da mesma região. Assim, a partir dos resultados destas pesquisas, tanto *in vitro* como *in vivo* surgiram evidências de que o disco intervertebral herniado espontaneamente induz a produção de uma variedade de substâncias tais como óxido nítrico, citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8), bem como ciclooxigenase-2, fosfolipase A₂, proteína osteogênica-1 e osteoprotegerin. Estes resultados vêm corroborar a hipótese de que produção contínua e prolongada de substâncias algio gênicas no espaço epidural, juntamente com o processo de cicatrização, aderências e fibroses excessivas, contribuem para manter a dor nos pacientes submetidos a laminectomia lombar por meio de um processo inflamatório crônico (Weiler *et al.*, 2005; Sen *et al.* 2005; Peng *et al.*, 2006; Genevay *et al.*, 2008).

A SDPL apresenta vários componentes, dentre os quais se destacam a lombalgia, dor irradiada com características mono ou multirradiculares e dor referida persistente nos membros inferiores (MMII). A dor decorre do acometimento de várias estruturas anatômicas e se manifesta de modo diverso, individual e único para cada doente (Hedtmann, 1992). O exame neurológico pode revelar hipoestesia, hipalgesia, hiperpatia ou alodínea mecânica, déficit

motor, comprometimento dos reflexos miotáticos, e anormalidades tróficas nas regiões lombar, glútea e ou MMII ou neurovegetativas, como perfusão tecidual e da temperatura, incluindo incontinência, fecal ou urinária e comprometimento do desempenho sexual (Long *et al.*, 1988).

3.1.4 Tratamento da Síndrome Dolorosa Pós-Laminectomia

Existem várias modalidades de tratamento dos pacientes com SDPL, desde medicação e reabilitação (conduta conservadora), estimulação epidural, reoperações com ou sem artrodeses e procedimentos minimamente invasivos. Na última década, foram desenvolvidos vários procedimentos com o objetivo de diminuir ou eliminar as aderências (ou fibrose) e, assim, eliminar seu efeito deletério os quais podem permitir a aplicação direta de drogas nos nervos ou em outros tecidos responsáveis pela origem dos estímulos nociceptivos. Isto pode ser conduzido não apenas por meio de técnicas percutâneas guiadas por tomografia ou por fluoroscopia como também por endoscopia espinhal (epiduroscopia). Tais procedimentos consistem basicamente em adesiólise epidural (lise das aderências) seguida ou não da aplicação local de corticosteróide, anestésico local, hialuronidase, clonidina ou gás ozônio, além de permitir a irrigação do espaço epidural com solução salina (Richardson *et al.*, 2001; Muto *et al.* 2008).

A lise das aderências epidurais existentes após cirurgias lombares é um tema controverso no tratamento de pacientes com síndrome pós-laminectomia. Alguns pesquisadores acreditam que a lise dessas adesões é uma opção terapêutica efetiva (Slipman *et al.* 2002; Igarashi *et al.*, 2004;

Teixeira, 2006; Merrill *et al.*, 2008) enquanto outros afirmam que não existe correlação entre o efeito terapêutico e o grau de lise das adesões epidurais (Trescot *et al.*, 2007).

As substâncias mais frequentemente aplicadas no espaço epidural de pacientes com SDPL são os corticosteróides, os anestésicos locais e enzimas como a hialuronidase (Andreula *et al.*, 2004; Muto *et al.*, 2008). Os corticosteróides reduzem o edema inflamatório entorno das raízes nervosas e melhoram o fluxo sanguíneo intraneural (Muto *et al.*, 2008) com nível de evidência forte no alívio da dor em curto prazo e moderado em longo prazo na dor lombar com radiculopatia e na síndrome pós-laminectomia (Gillespie e MacKenzie, 2004; Merrill *et al.*, 2008). Os anestésicos locais induzem um bloqueio simpático nos nervos e raízes que também melhora a circulação para os elementos neurais possivelmente isquemiados (Igarashi *et al.*, 2004; Muto *et al.*, 2008; Merrill *et al.*, 2008; Sakai *et al.* 2008).

Nas duas últimas décadas, vários autores dedicaram-se a análise do ozônio como método terapêutico associado a técnicas minimamente invasivas tais como injeções paravertebrais, intradiscas, intraforaminais e perirradiculares (Muto *et al.*, 2008).

A primeira aplicação medicinal do ozônio foi com o intuito de tratar gangrena gasosa pós-traumáticas nos soldados alemães durante a primeira guerra mundial (Bocci, 1999). O uso medicinal do ozônio foi estimulado por suas propriedades desinfetantes, sendo utilizado no início do último século pela escassez de antibióticos (Bocci, 1998; Di Paolo *et al.*, 2004). O ozônio é uma molécula com alto poder oxidante e também pode ser intrinsecamente

tóxica, porém se utilizado em doses prudentes e controladas, pode interagir com os mecanismos antioxidantes presente nas células e fluidos biológicos produzindo efeitos benéficos(Bocci, 2006).

O ozônio é uma molécula de gás natural feita de três átomos de oxigênio enquanto a molécula de oxigênio, muito mais estável, é composta de somente dois átomos (Bocci, 1998). Christian Friedrich Schonbein descobriu o ozônio em 1840, quando trabalhava com uma pilha na presença de oxigênio. Notou o aparecimento de um gás com um odor elétrico e pungente que denominou de “oxigênio super-reativo”. Podemos sentir o odor durante uma tempestade, pois as descargas elétricas, entre as nuvens e a terra, catalisam a transformação do oxigênio da atmosfera em ozônio (Bocci, 1998 e 1999).

A primeira aplicação de ozônio para tratamento de dor lombar foi realizada pelo neurocirurgião Jucopila *et al.* (2000) por meio de injeção intradiscal para efeito nucleolítico, provavelmente baseado no modelo de injeção de papaína intradiscal. A partir deste modelo de quimionucleólise, variantes foram introduzidas pela injeção de ozônio, associado ou não a corticosteróides, anestésico local e hialuronidase, no espaço epidural, intraforaminal ou na musculatura paravertebral, na correspondência da lesão, e poucos efeitos colaterais foram observados, sendo o mais comum à cefaleia. A dose recomendada por estas vias de aplicação é de 15 - 30 mL de ozônio na concentração de 20-40 µg/mL (Bocci, 2006). O uso de ozônio para tratar síndrome dolorosa lombar é atualmente utilizado na Itália, ao mesmo tempo em que começa a ser muito usado em outros países (Di Paolo *et al.*, 2004; Bocci, 2006).

3.2 Endoscopia espinhal

3.2.1 Conceito

Na língua portuguesa, pode-se descrever este procedimento como mieloscopia espinhal, endoscopia espinhal, endoscopia vertebral, epiduroscopia medular, epiduroscopia ou adesiólise endoscópica.

A endoscopia espinhal ou epiduroscopia consiste no uso de um instrumento flexível com uma fibra óptica em seu interior que permite a visualização do espaço epidural lombar, procurando identificar fatores causadores de dor e aplicação de medidas terapêuticas, como a injeção de fármacos e lise de aderências fibróticas existentes após as intervenções cirúrgicas (Blomberg, 1985 e 1994; Slipman *et al.*, 2002; Waguespack *et al.*, 2002; Manchikanti e Singh, 2002; Ruetten *et al.*, 2002; Igarashi *et al.*, 2004; Katsuno *et al.*, 2008).

Como um exame minimamente invasivo, a endoscopia espinhal permite a visão espacial, visualização em cor real das estruturas anatômicas da coluna vertebral, como a dura-máter medular, vasos sanguíneos, ligamento amarelo, ligamento longitudinal posterior, raízes, nervos e tecido adiposo. Além disso, permite distinguir anormalidades anatômicas e patológicas, tais como a fibrose epidural após procedimentos invasivos, aderências, lesões fibróticas, raiz nervosa, compressão radicular, tecido de granulação e estenose vertebral, o que muitas vezes não pode ser visualizada com outros métodos de imagem (Schütze, 2008).

3.3.2 Histórico

O registro do primeiro protótipo de endoscópio para uso na Medicina foi uma invenção do Dr. Adolf Kussmaul em 1868. Em 1879, o médico alemão Maximilian Nitze apresentou o cistoscópio que tinha produzido com a ajuda do artesão austríaco, Josef Leiter, marcando o início da aplicação de endoscopia na clínica com um endoscópio rígido. Em 1906, o médico Frankfurt Philip Bozzini construiu o primeiro endoscópio médico rígido. Em 1955, o médico francês Antonin J. Desormeaus aperfeiçoou o endoscópio de Bozzini utilizando uma lâmpada de querosene como fonte de luz. Em 1958, B. I. Hirschowitz desenvolveu, então, o primeiro endoscópio flexível que foi apresentado no Congresso de Gastroenterologia em Washington, constituindo um marco na Medicina, que deu origem a avanços meteóricos tanto em diagnósticos quanto em terapêutica (Schütze, 2008).

O exame endoscópico do espaço epidural ainda é uma técnica relativamente incipiente em relação à aplicação clínica. No entanto, experimentos para visibilização do canal vertebral já foram realizados por mais de 60 anos. O papel das injeções epidurais no manejo da dor lombar crônica remonta a 1901, com Sicard, Cathelin, Pasquier e Leri, independentemente, trataram da dor lombar, ciática, e dor resultante de carcinoma retal inoperável e fizeram anestesia para procedimentos cirúrgicos, respectivamente (Manchikanti e Singh, 2002).

A primeira epidurografia foi realizada em 1921, por Sicard e Forestier. Entretanto, pioneiro na epiduroscopia foi Michael Burman, em 1931, que utilizou instrumentos de artroscopia para inspecionar colunas vertebrais de cadáveres (Gillespie e MacKenzie, 2004). O primeiro endoscópio espinhal utilizado em

pacientes foi desenvolvido por Stern (1936). Pool (1942) relatou a primeira aplicação clínica do endoscópio espinhal em 1937 e, em 1942, examinou 400 pacientes com esta técnica. Um grande número de casos de doenças como neurite, hérnia de disco, neoplasias, aderências e congestão venosa puderam ser diagnosticados. Apesar destes resultados encorajadores, não houve novas publicações sobre esta técnica na literatura até meados de 1960. Isto é especialmente surpreendente considerando a falta de métodos para competir nesta época pré-tomografia computadorizada e a relativa facilidade com que pode ser realizada uma endoscopia espinhal. Saberski atribuiu isso à introdução e aplicação generalizada de mielografia e ao fato de que os resultados não puderam ser fotografados. A partir de 1967, um ortopedista japonês, Dr. Ooi, resgatou o foco para endoscopia espinhal, desenvolvendo e miniaturizando endoscópios. Ele desenvolveu um modelo que permitia obter imagens coloridas do espaço epidural, mas continuavam as dificuldades técnicas pela ausência de um instrumento suficientemente flexível que permitisse acessar o espaço epidural sem grandes dificuldades. Entre 1967 e 1977, ele examinou 208 pacientes com um instrumento que combinava luz flexível e lentes rígidas. Em 1985, Blomberg (1985) deu uma grande contribuição ao avanço desta técnica por meio do estudo da anatomia do espaço epidural em cadáveres por meio de um artroscópio rígido e em 1989 publicou seu primeiro trabalho em humanos via hiato sacral.

A descoberta mais importante para a aplicação da endoscopia espinhal na prática clínica foi o desenvolvimento de ópticas flexíveis de pequeno diâmetro acopladas a fontes de luz. No início da década de 1990, Heavner, Shimoji e

Schütze desenvolveram endoscópios medulares de menor diâmetro e mais flexíveis. Em 1991, Heavner *et al.* relataram exames endoscópicos do espaço epidural de animais e cadáveres humanos usando esse tipo de endoscópio.

A endoscopia com ópticas flexíveis são utilizadas na aplicação clínica em pacientes desde 1990. Além do diagnóstico, a endoscopia espinhal foi progressivamente sendo aplicada para fins terapêuticos. Kizelshteyn *et al.* (1991) relataram lise de aderências epidurais por meio de um balão em animais. Em 1994, Schütze e Kurtze (1994) publicaram resultados de adesiólise vídeo-guiada, com cateter flexível protegido, em pacientes com lombalgia crônica.

Em 1996, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso do endoscópio flexível para procedimentos no espaço epidural, facilitando a difusão desta técnica mundialmente (Gillespie e MacKenzie, 2004).

Em 1996, Schütze publicou o primeiro relato sobre o implante de um estimulador medular com auxílio de um endoscópio espinhal. Ruetten *et al.* (2002) publicaram um relato de adesiólise a laser utilizando endoscopia espinhal.

Em junho de 2000, Igarashi *et al.* publicaram uma casuística de endoscopia espinhal em 52 gestantes. Em 2004, foi publicada uma casuística de 500 casos submetidos à endoscopia espinhal (Igarashi *et al.*, 2004). Em 2005, foi lançado um endoscópio espinhal que possibilitou realizar o diagnóstico e tratamento em todo o espaço epidural, desde o sacro até os segmentos cervicais. A evolução histórica das principais publicações encontra-se no Quadro 2 (Manchikanti e Singh, 2002; Gillespie e MacKenzie, 2004).

Quadro 2 - Evolução histórica da mieloscopia para adesiólise epidural

Autores	Evento
Burman (1931)	Visibilização direta do canal vertebral
Stern (1936)	Descreveu um endoscópio espinhal para examinar <i>in vivo</i> da medular espinhal
Pool (1938)	Realizado o primeiro exame com mieloscópio
Pool (1942)	Usado para diagnóstico em preparação para cirurgias
Ooi e Morisaki (1969)	Desenvolveu e miniaturizou endoscópios nos anos entre 1960 e 1970
Ooi (1981)	Publicou mudanças na cauda equina durante o teste de Lasègue
Blomberg e Olsson (1989)	Descreveu o conteúdo do espaço epidural
Heavner <i>et al.</i> (1991)	Desenvolveram endoscópios flexíveis de pequeno diâmetro acoplados a fibra óptica
Schütze (1996)	Implante de um estimulador medular com auxílio de um endoscópio espinhal
Manchikanti <i>et al.</i> (1999 e 2000)	Publicou sobre a segurança e a eficácia da adesiólise endoscópica
Richardson <i>et al.</i> (2001)	Publicou uma casuística prospectiva de casos
Schütze (2004)	Publicou uma casuística de 500 casos
Schütze (2008)	Aprovação pelo FDA em 1996

3.2.3 Evolução da técnica e eficácia

No princípio, a técnica de neuroplastia epidural ou adesiólise percutânea (lise de aderências) utilizava o cateter por dentro do espaço epidural posterior guiado por fluoroscopia. À medida que vários procedimentos foram realizados, observou-se que o espaço epidural posterior era de difícil acesso em alguns pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. O acesso em geral era realizado por via interlaminar ou transforaminal. Finalmente, após o desenvolvimento de endoscópios mais finos e flexíveis, o espaço epidural

anterior pôde ser acessado via hiato sacral (Anderson *et al.*, 2000; Manchikanti e Singh, 2002; Schütze, 2008).

Em 2008, foi publicada uma revisão sistemática sobre adesiólise percutânea que evidenciou forte eficácia a curto prazo (três meses) e moderada para longo prazo (acima de três meses) (Racz *et al.*, 2008). No ano seguinte, em 2009, foi publicada uma revisão sistemática sobre adesiólise endoscópica percutânea cujos resultados mostraram nível II-1 ou II-2 de evidência para curto prazo e longo prazo, respectivamente, concluindo, portanto, que a endoscopia espinal pode ser utilizada como uma modalidade de tratamento eficaz para dor lombar e radiculopatia relacionada com aderências epidurais (Hayek *et al.* 2009).

3.2.4 Indicações da endoscopia espinal

Indicações diagnósticas

Com finalidade diagnóstica, a endoscopia espinal tem sua indicação principal no diagnóstico de síndromes dolorosas da coluna vertebral. Podendo distinguir entre estruturas anatômicas normais e patológicas tais como fibroses pós-procedimentos cirúrgicos; realizar teste de provocação para dor epidural; realizar biópsia no espaço epidural e/ou aspiração dos conteúdos císticos (Manchikanti e Singh, 2002; Schütze, 2008).

Indicações terapêuticas

Para o manejo da dor crônica, a endoscopia espinal está indicada naqueles pacientes com dor lombar crônica refratária ao tratamento

conservador, submetidos ou não a procedimentos cirúrgicos previamente. Permite a administração de concentrações elevadas de drogas injetáveis para regiões alvo, colocação de sistemas de cateter (para radiofrequência, laser ou estimulador medular), adesiólise a laser, lise de fibroses e, eventualmente, remoção de corpos estranhos, mesmo quando as condições anatômicas são difíceis. Com isso, a endoscopia espinal pode eliminar deficiências encontradas nas técnicas percutâneas de administração de drogas. Consequentemente, a endoscopia espinal com lise de aderências incorpora múltiplos objetivos terapêuticos em um único procedimento, melhorando a adesiólise percutânea por meio de um cateter irrigado e com a vantagem adicional de obter imagens do espaço epidural e de seu conteúdo, tridimensionalmente, além de permitir um direcionamento apropriado do cateter por meio de fibra óptica (Manchikanti e Singh, 2002; Schütze, 2008).

3.2.5 Contraindicações

As contraindicações principais para epiduroscopia são aquelas para anestesia regional: tendência a sangramento, terapia com anticoagulantes, infecções na área da punção, distúrbios neurológicos especiais, alto risco de doença cardiovascular, recusa do paciente se submeter ao procedimento, anormalidades anatômicas (Manchikanti e Singh, 2002; Schütze, 2008).

Contraindicações absolutas

São contraindicações absolutas: pacientes com doenças psiquiátricas com potencial de interferir no consentimento informado e/ou percepção da dor; doenças da retina; presença ou aumento de pressão intracraniana; gravidez;

disfunção vesical; alterações sensoriais na área de S2-S4; alterações congênitas que não permitem endoscopia espinhal segura; doença cerebrovascular, insuficiência hepática ou renal, inflamações ou alterações distróficas na região cutânea adjacente ao local da punção (fístula anal, osteomielite sacral, etc.); cistos meníngeos; meningoceles; menigomieloceles; insuficiência respiratória grave; alergias conhecidas a drogas necessárias para implementar a endoscopia espinhal; angina instável e tumores malignos do sistema nervoso central (Manchikanti e Singh, 2002; Schütze, 2008).

3.2.6 Complicações

A endoscopia espinhal é uma técnica relativamente invasiva e com potencial para múltiplas e graves complicações. Essas complicações podem ser imediatas ou tardias (Schütze, 2004):

a) Complicações imediatas (durante a introdução/retirada do cateter e injeção das soluções):

- Sagração no espaço epidural 12,0%
- Flexão da ponta da agulha 4,5 %
- Erros de punção (punção dural, paravertebral, vasos) 9,7 %
- Rompimento ou retenção do cateter..... 2,8 %
- Problemas durante a retirada do cateter (bloqueio do cateter)..... 2,8 %
- Hipotensão..... 7,1 %
- Aumento da pressão hidrostática intraespinhal (compressão medular) 1,7 %
- Hemorragia retiniana (aumento da pressão intracraniana) 1,7 %

b) Complicações Tardias (após a alta hospitalar):

- Fístula dural 4,5 %
- Parestesia da região do dermatomo 7,5 %
- Disfunção intestinal e na bexiga 1,1 %
- Cefaleia..... 0,5 %
- Infecção no local da punção 4,0 %
- Abscesso epidural 1,1 %
- Meningite 0,5 %

As complicações mais comuns e preocupantes estão relacionadas com a instrumentação e a administração de grandes volumes de fluidos. Isto pode resultar no aumento excessivo das pressões hidrostáticas intrarraquidiana e intracraniana e causar compressão da medular espinhal; hematoma peridural; hemorragias; infecção; aumento da pressão intraocular com consequente deficiência visual (Amirikia *et al.*, 2000; Moschos *et al.*, 2008) e cegueira e punção dural com consequente fístula dural (Manchikanti e Singh, 2002; Schütze, 2008).

3.2.7 Tipos de Endoscópios

Vários tipos de endoscópios espinhais estão disponíveis no mercado. Geralmente se diferem quanto ao diâmetro (0,5 a 3,8 mm), ao canal de trabalho (0,9 a 1,5 mm) e ao ângulo de abertura distal.

Endoscópio G. Schütze: O endoscópio flexível desenvolvido por G. Schütze (Karl Storz, Tuttlingen, Alemanha) é de 40 a 70 cm de comprimento e tem 2,8 mm de diâmetro externo. Ele tem um sistema integrado do canal

de trabalho, com um diâmetro de 1,2 mm, a extremidade distal pode ser desviada para cima até 120° e para baixo atingindo 170° (Figura 1).

Figura 1 - Endoscópio Espinhal G. Schütze (KARL STORZ, Tuttlingen, Germany)
[Fonte: Schütze, 2008]

Richard Wolf Gmb (Knittlingen, Germany): Com um diâmetro externo de 2,3 mm, é projetado para ser usada uma única vez. O comprimento de canal de trabalho do endoscópio mede 29,3 centímetros. A coluna semiflexível é equipada com um canal de trabalho integrado com um diâmetro de 1,0 mm. A ponta do endoscópio dirigível tem uma flexibilidade de 45° e o campo de visão é de 70° (Figuras 2 e 3).

Figura 2 - Richard Wolf Gmb (Alemanha): É um endoscópio flexível com um comprimento de 700 mm e uma parte externa diâmetro de 2,5 mm, bem como 3,0 mm (9 F). Os endoscópios espinhais contêm um canal de trabalho com um diâmetro de 1,2 mm ou 1,5 milímetros. A extremidade distal pode ser desviada para cima até a 130° e para baixo, tanto quanto 160° [Fonte: Schütze, 2008]

Figura 3 - Endoscópio espinhal Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Alemanha [Fonte: Schütze, 2008]

O endoscópio espinhal Myelotec® (Flexible Fiber Optic Endoscope - Model 3000E; Myelotec®, Roswell, GA, USA) possui uma fibra flexível com óptica de 0,9 mm de diâmetro e pode ser colocado com a ajuda de um cateter dirigível vídeo guiado de 2,7 a 3,0 milímetros (Registro ANVISA: 10275160020). Este cateter contém dois canais de trabalho (Figura 4).

Figura 4 - Endoscópio óptico de fibra flexível [Fonte: Schütze, 2008]

Este foi o modelo utilizado neste protocolo.

3.3 Drogas utilizadas no espaço epidural por meio da endoscopia espinhal

As substâncias mais frequentemente aplicadas no espaço epidural de pacientes com SDPL são os corticosteróides, os anestésicos locais e a hialuronidase (Andreula *et al.*, 2004; Muto *et al.*, 2008).

3.3.1 Corticosteróides

Os corticosteróides mais frequentemente utilizados no espaço epidural para tratamento da dor são a dexametasona, a triancinolona, a metilprednisolona, a hidrocortisona e a prednisolona.

Os corticosteróides administrados no espaço epidural inibem a formação de citocinas inflamatórias, tais como interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral (TNF), bem como a do interferon gama e macrófagos formados a partir de linfócitos T e a formação de leucotrienos e prostaglandinas que são relevantes para a gênese do processo inflamatório crônico responsável pela dor. A vantagem em relação à aplicação sistêmica é que a droga é aplicada no segmento epidural afetado, por meio da endoscopia espinhal e isto pode ser constatado facilmente com auxílio do endoscópio.

Os corticosteróides são especialmente importantes para o tratamento da dor por três motivos:

- reduzem a formação de ciclooxigenase-2 no tecido inflamado, reduzindo a sensibilidade dos nociceptores devido à prostaglandina;
- reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6);
- reduzem a expressão de citocinas ciclo-oxigenase dependentes e as respostas inflamatórias mediadas independentemente da produção de citocinas.

Deste modo, após uma aplicação por via endoscópica de corticosteróide no alvo específico, ocorre uma redução do edema, descompressão das estruturas nervosas e alívio da dor. As evidências para

aplicações de corticosteróide epidural são fortes para alívio em curto prazo (Nível II) e moderada para alívio a longo prazo no manejo da dor lombar crônica e radiculopatia (Nível III) (Schütze, 2008).

3.3.2 Anestésicos locais

Os anestésicos locais bloqueiam o influxo de íons de sódio para dentro do neurônio. O bloqueio do canal de sódio impede despolarização neuronal e a propagação do potencial de ação. Com isso, ocorre a redução da sensibilidade dos nociceptores à irritação mecânica. Os anestésicos locais mais comumente utilizados são a bupivacaína e ropivacaína. Esta é menos lipofílica que a bupivacaína e medeia um melhor bloqueio diferencial entre as fibras sensitivas e motoras. Além disso, a ropivacaína tem apenas um discreto efeito vasoconstrictor na aplicação epidural associado à sua baixa cardio e neurotoxicidade. Isto permite o uso de soluções mais concentradas de 0,75 a 1%, levando a menor tempo de início da ação e melhor qualidade analgésica (Schütze, 2008).

3.3.3 Solução salina a 0,9 ou 10%

Para obtermos imagens apropriadas do espaço epidural durante a endoscopia espinhal nós utilizamos solução salina 0,9% e isto, isoladamente, já promove um alívio significativo na dor dos pacientes. Aparentemente, isto ocorre por que a irrigação do espaço epidural retira mediadores inflamatórios, tais como, citocinas pró-inflamatórias e substância P.

Os resultados são controversos. Diversos autores têm publicados resultados de estudos utilizando solução salina 0,9 ou 10% associada ao anestésico local, corticosteroides ou hialuronidase, mostrando resultados significativamente melhores quando estas soluções são aplicadas em conjunto. No entanto, efeitos colaterais tais como hipertensão, arritmia, edema pulmonar, paresias e parestesias, alterações esfíncterianas foram mais presenciados quando se utilizou solução salina a 10% (Heavner *et al.* 1999; Manchikanti *et al.*, 2001 e 2004; Schütze, 2008).

3.3.4 Outras substâncias

Algumas publicações utilizando combinações farmacológicas tais como anestésico local, corticosteróides, hialuronidase, quetamina, clonidina e opioides tem mostrado resultados positivos. No entanto, o pequeno número de casos e metodologia dos estudos não permitem conclusões definitivas (Schütze, 2008). Nas duas últimas décadas, vários autores dedicaram-se a análise do ozônio como método terapêutico para dor lombar associado a técnicas minimamente invasivas tais como injeções paravertebrais, intradiscasais, intraforaminais e perirradiculares (Muto *et al.*, 2008).

A seguir, teremos uma ampla revisão sistemática sobre ozonioterapia no tratamento da dor lombar.

3.4 Ozônio

O ozônio é um alótropo do oxigênio constituído por três átomos de oxigênio ao passo que a molécula de oxigênio, muito mais estável, é composta de apenas dois átomos. Christian Friedrich Schonbein (1799-1868) descobriu o ozônio em 1840, quando, trabalhando com uma pilha voltaica na presença de oxigênio, notou a surgimento de um gás com um "cheiro elétrico e pungente", que poderia ser uma espécie de "oxigênio superativo". Na natureza, nós podemos sentir o cheiro do ozônio durante uma tempestade, porque a descarga elétrica de um raio, entre as nuvens e a terra, catalisa a formação de ozônio a partir do oxigênio atmosférico (Bocci, 2005).

A primeira aplicação medicinal do ozônio foi para tratamento de gangrena gasosa pós-traumática nos soldados alemães durante a primeira guerra mundial. No entanto, um grande passo foi a invenção de um confiável ozonizador para uso médico pelo físico Joachim Hansler (1940). A idéia de usar ozônio na medicina desenvolveu-se lentamente ao longo do século passado e foi estimulada pela ausência de antibióticos, bem como as propriedades desinfetantes do ozônio (Bocci, 2005).

Segundo Bocci (2005), um dentista suíço, E. A. Fisch (1899-1966) foi o primeiro a usar ozônio na sua prática. Por ironia do destino, Dr. E. Payr (1871-1946), um cirurgião teve que ser tratado por uma pulpite gangrenada e logo percebeu a eficácia do tratamento com ozônio em cirurgias para se tornar tão entusiasmado que divulgou seus resultados no 59º Congresso da Sociedade Alemã de Cirurgia, em Berlim (1935), e escreveu:

[...] que outro desinfetante seria tolerado melhor do que o ozônio? Os resultados positivos em 75% dos pacientes, a simplicidade, a higiene das condições e inocuidade do método são algumas das muitas vantagens (Payr, 1935).

Em 1940, na França, o Dr. Aubourg propôs utilizar a insuflação de mistura de oxigênio-ozônio no reto para tratar a colite crônica e fístulas.

3.4.1 Propriedades físico-químicas do ozônio

Segundo Bocci (2005) a molécula é composta por três átomos de oxigênio (O_2) e o peso molecular, em comparação com a molécula diatômica de oxigênio (32,00) é de 48,00. O ozônio tem uma estrutura cíclica com uma distância entre os átomos de oxigênio de 1,26 Å e existe em vários estados mesoméricos em equilíbrio dinâmico. Para o médico, é útil saber que a solubilidade (mL) em 100 mL de água (a 0 °C) de qualquer um desses gases, ozônio ou oxigênio, é 49,0 mL ou 4,89 (10 vezes mais baixa), respectivamente. Entre os agentes oxidantes, o ozônio é o mais forte em terceiro lugar, depois de flúor e do persulfato, fato que explica a sua alta reatividade. O ozônio é formado a partir de oxigênio puro por meio de um processo endotérmico permitido por gradientes de alta tensão elétrica, estabelecidos entre os eletrodos de um tubo:

Esta reação é reversível, ou seja, praticamente o ozônio se decompõe espontaneamente, e, portanto, dificilmente é armazenável. Além disso, a vida da molécula de ozônio é dependente da temperatura, de modo que a 20 °C, a

concentração de ozônio é reduzida para metade no prazo de 40 min, a 30 °C dentro de 25 min, enquanto que à temperatura de -50 °C é reduzida para metade só depois de três meses. Na estratosfera, a 22 km a partir da superfície da terra, há uma camada de ozônio que pode atingir uma concentração máxima de 10 ppmv (partes por milhões de volume, 1:106), equivalente a 0,02 microgramas (mcg/mL). A manutenção da camada de ozônio é muito importante, pois absorve a maior parte da radiação ultravioleta (UV) (< 290 nm) emitida pelo sol. Os raios UV incluem banda A (316-400 nm), responsável pelo bronzeamento e faixas B e C (a partir de 100 até 315 nm), que é muito mais mutagênico e responsável pelo envelhecimento da pele e pela carcinogênese que tem sido demonstrada por um progressivo aumento de carcinomas e melanomas nos últimos tempos (Bocci, 2005).

3.4.2 Geração do ozônio para uso médico

Devido à instabilidade do ozônio, ele necessita de ser gerado apenas quando necessário e usado de uma só vez. O médico deve ter um gerador de ozônio seguro, atóxico e reprodutível. Esse equipamento geralmente é construído com materiais resistentes ao ozônio, tais como o aço inoxidável, titânio puro, vidro ou teflon, evitando qualquer material de poliuretano que poderia ser libertado devido à oxidação do ozônio. Sugere-se comprar apenas um gerador que permite medir em tempo real a concentração de ozônio por meio de um fotômetro de confiança.

Ozônio não utilizado não pode ser disperso no meio ambiente e deve ser decomposto em oxigênio por uma reação catalítica dentro de um destruidor

indispensável que contém óxidos de metais pesados mantido a + 70 °C por um termostato elétrico. O gerador de ozônio médico consiste de dois a quatro tubos de alta tensão ligados em casuística a um programa eletrônico capaz de criar diferenças de tensão entre 4.000 e 13.000 Volts. No sistema definido como coroa de descarga do ozonizador, o ozônio é formado quando o oxigênio passa por meio de um intervalo entre eletrodos de alta tensão e a terra para criar um campo de energia, denominado coroa. A energia da descarga elétrica permite que a quebra de moléculas de átomos de oxigênio que, na presença de um excesso de moléculas de oxigênio, formam a molécula de ozônio com três átomos. O gerador é alimentado com oxigênio medicinal puro, no bocal de abastecimento, uma mistura gasosa composta por mais do que 5% de ozônio e oxigênio a 95% pode ser recolhido a uma pressão ligeiramente positiva. A síntese de ozônio é permitida pela energia liberada pela descarga elétrica enquanto a decomposição do ozônio é acompanhada pela liberação de energia. Para fins médicos, o ar não pode ser utilizado por que contém um teor de azoto de 78%, a mistura de gases final seria composta, ao lado de oxigênio e ozônio, de uma quantidade variável de óxido nítrico, altamente tóxico (Bocci, 2005).

3.4.3 Mecanismo de ação do ozônio

Para Bocci (2005) o ozônio, assim como qualquer outro gás, se dissolve na água, quer do plasma (a parte líquida do sangue), ou para os fluidos extracelulares. Sob temperatura e pressão atmosférica normais, devido à sua elevada solubilidade e, dependendo da sua relativa pressão,

alguma parte do ozônio se dissolve na água, mas, ao contrário de oxigênio, não se equilibra com o restante de ozônio na fase gasosa. Isto acontece porque o ozônio, sendo um oxidante potente, reage imediatamente com várias moléculas presentes nos fluídos biológicos, antioxidantes, proteínas, hidratos de carbono e, preferencialmente, ácidos graxos polinsaturados (PUFAs). A reação do ozônio com as biomoléculas implica dois processos fundamentais:

- a) Gera espécies reativas de oxigênio (ROS), o que desencadeia várias cascatas bioquímicas no sangue. Os ROS são neutralizados dentro de 0,5 - 1 minuto pelo sistema antioxidante.
- b) Peroxidação de lipídios. No ambiente hidrofílico do plasma, uma mol de lipídio (em particular ácido araquidônico presente nos triglicérides do plasma e nos quilomícrons) e um mol de ozônio dão origem a dois moles de aldeídos e de um mol de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Estas duas reações, concluídas num segundo, usa-se a dose total de ozônio que gera peróxido de hidrogênio, um oxidante, mas não uma molécula de radical (normalmente incluídas na família das ROS) e uma variedade de aldeídos conhecido como produtos de oxidação dos lipídios (LOPs). A partir deste momento, não o ozônio, mas os ROS (principalmente peróxido de hidrogênio) e os LOPs são responsáveis pelas múltiplas e sucessivas bioquímicas em diferentes células de todo o corpo. Por isso, deve ficar claro que uma boa dose de ozônio é consumida pelos os antioxidantes presentes no plasma e apenas a segunda reação é

responsável pelos efeitos biológicos e terapêuticos tardios. Isso deve esclarecer por que uma dose de ozônio muito baixa pode ser ineficaz ou equivalente a um placebo.

Os ROS incluem vários radicais como anion superóxido (O_2^-), nitrogênio monóxido de carbono (NO), peroxinitrito ($O=NOO^-$), a radical hidroxil e outros compostos oxidantes, tais como peróxido de hidrogênio e ácido hipocloroso ($HClO$). Todos estes compostos são potencialmente citotóxicos (Bocci *et al.*, 2001), têm uma meia-vida muito curta (normalmente uma fração de segundos) e o plasma e as células têm antioxidantes capazes de neutralizá-los, se essas concentrações não sobrecarregarem a capacidade antioxidante.

Os LOPs gerados após a peroxidação de uma grande variedade de PUFA são heterogêneos e brevemente são representados pelos radicais peroxil (ROS), uma variedade de hidroperóxidos ($R-OOH$) e uma mistura complexa de aldeídos de baixo peso molecular, produtos finais, ou seja, malonyldialdeído (MDA), e, entre os quais a 4-hidroxi-2, 3 transnonenal (4-HNE), é um dos o mais citotóxico). Se pensarmos na rica heterogeneidade e na química de lipídios, glicolipídios e fosfolipídios presentes no plasma, torna-se difícil imaginar quantos compostos potencialmente potentes e nocivos, podem ser gerados pela reação dos lipídios com o ozônio (Bocci, 2005) (Figura 5).

Figura 5 - Mecanismo de ação do ozônio na dor lombar [Modificado de Bocci (2005)]

Ainda permanece incerto o mecanismo exato de como atua o gás ozônio no tratamento da dor lombar. Uma possibilidade real, segundo Bocci (1998 e 2006), seria por meio da ação mecânica e anti-inflamatória. Quando em contato com os tecidos biológicos, dentro do disco intervertebral ou no espaço epidural, o O_3 dissolve a água intersticial e reage imediatamente, gerando uma cascata de espécies reativas de oxigênio entre as quais H_2O_2 e possivelmente radicais hidroxila que são mais reativos. Estes radicais podem reagir com carboidratos e aminoácidos que compõem os proteoglicanos e colágeno tipo I e II, componentes principais do núcleo pulposo degenerado (herniado), levando à sua diminuição (McCord, 1974; Curran *et al.*, 1984; Bocci *et al.*, 2001; Leonardi e Barbara, 2001; Re L *et al.*, 2008; Re LM-SG *et al.*, 2008). Consequentemente, a reabsorção de produtos hidrolíticos e da água pode levar à desidratação progressiva e desaparecimento do material

herniado. Com a irritação mecânica reduzida, diminui a sensibilidade dos axônios dos neurônios presentes no disco intervertebral, mas os nociceptores também são excitados por substâncias algogênicas endógenas, liberadas durante a isquemia perineural ou inflamação presente no gânglio da raiz dorsal ou na raiz nervosa (Hawkins *et al.*, 1996). Então, mais do que a ação mecânica, é esta reação inflamatória que mantém a dor crônica por meio da liberação de mediadores inflamatórios, tais como fosfolipase A₂, proteinases e citocinas. A liberação continuada de espécies reativas de oxigênio, prostaglandinas E₂, serotonina, bradicinina, catepsinas, IL-1, IL-6, substância P e TNF- α causa edema, possivelmente desmielinização e diminuição a excitabilidade dos nociceptores (Fields, 1986). Assim, por meio da ação dos radicais hidroxila que degradam o material degenerado e reduzem a pressão do disco intervertebral herniado, o gás ozônio também propicia uma rápida ação anti-inflamatória, particularmente porque somente pequenos volumes (mL) do gás pode ser introduzido no núcleo pulposo e grande parte do gás invade o espaço intraforaminal (Andreula *et al.*, 2003; Alexandre *et al.*, 2005). Isto significa que o ozônio rapidamente bloqueia reativadores inflamatórios e estimula a restituição do tecido (*restitutio ad integrum*). Surpreendentemente, esta mudança permanece estável (ao contrário dos corticosteróides) e isto não necessariamente coincide com o desaparecimento do material herniado (Gallucci *et al.*, 2007).

Como comentamos no início deste texto, uma grande quantidade de substâncias tais como TNF- α , e interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8), podem ter um papel importante no desenvolvimento da dor lombar, seja irradiada ou não, e

que contribuiriam para a manutenção do quadro de dor cronicamente a despeito dos tratamentos cirúrgicos realizados (Re LM-SG *et al.*, 2008). Sabe-se que independente da origem do estímulo nociceptivo, os impulsos dolorosos são conduzidos por meio de fibras mielinizadas A-delta e fibras não mielinizadas C para o gânglio da raiz dorsal e continuam por meio do trato espinotalâmico lateral para o tálamo e, finalmente, atingem o córtex somatosensitivo. Em resposta aos estímulos nociceptivos no disco, o sistema somatosensorial pode aumentar sua sensibilidade, resultando numa resposta não-funcional amplificada (sensitização periférica). Quando a degeneração discal leva à herniação, as estruturas do sistema nervoso adjacentes, tais como raízes nervosas ou o gânglio da raiz dorsal podem ser afetados causando dor neuropática de origem mecânica ou bioquímica. A degeneração discal também influencia outras estruturas espinhais como as articulações zigoapofisárias, ligamentos e músculos os quais podem também originar estímulos nociceptivos. Então, este processo degenerativo crônico associado às aderências (ou fibroses) podem ser os responsáveis pela manutenção da dor lombar crônica que se mantém nos pacientes com SDPL (Re LM-SG *et al.*, 2008).

Esta sensitização periférica pode ser evitada pelo ozônio ou mediadores surgidos da sua aplicação. Recentes estudos têm mostrados fortes evidências que proteínas de baixo peso molecular ozonizadas (LDLozn) inibem o NF-Kappa β e o IRAK-1 os quais podem diminuir a resposta imune (Cappelo *et al.*, 2007).

Um mecanismo similar poderia funcionar com o ozônio. A oxidação de interleucinas, receptores de interleucinas ou fatores nucleares poderia

bloquear a expressão da COX-2 e suas consequências bioquímicas na via da dor. A melhora observada nos pacientes com hérnia discal lombar que receberam ozonioterapia é em torno de 80% em quase todos os estudos publicados e muitas vezes as evidências radiológicas podem estar ou não presentes. Além disso, dados de publicações recentes demonstram que a aplicação do ozônio subcutâneo em mamíferos tem efeito biológico em áreas do sistema nervoso relacionada à dor (Zhou *et al.*, 2008; Fuccio *et al.*, 2009). Assim, os efeitos do ozônios nas vias da dor precisa ser melhor estudado por meio de estudos clínicos bem desenhados, randomizados e duplamente encobertos para tentar responder a estas questões (Re L *et al.*, 2008; Re L MS-G *et al.*, 2008).

3.4.4 Estudos clínicos utilizando ozônio no tratamento da dor lombar

Por meio de uma revisão na literatura, encontramos vários estudos de avaliação da eficácia do ozônio injetado no disco, periforaminal ou nos músculos paravertebrais. A partir de uma pesquisa inicial (117 artigos) apenas 35 foram revisados: 30 estudos, incluindo sete ensaios clínicos randomizados e 23 estudos observacionais e cinco relatos de complicações os quais são descritos a seguir.

Na casuística de 36 pacientes randomizados, Bonetti *et al.* (2005) mostraram que 57,5% dos 80 pacientes do grupo de doenças discal tratados com corticosteróide consideraram o resultado clínico excelente, assim como 62,8% dos 70 pacientes do grupo sem doença discal após a infiltração de esteroides (Quadro 3). Considerando o grupo de ozonioterapia, 74,4% dos

86 pacientes com doença discal e 75,0% dos 70 pacientes sem doença discal relataram remissão completa da dor. Neste estudo, as diferenças em favor do tratamento com a mistura O₂-O₃ foram estatisticamente significantes em pacientes com doença discal, mas não em pessoas sem doença discal. Em outro estudo randomizado, Gallucci *et al.* (2007) observaram uma taxa de sucesso satisfatória utilizando injeções de ozônio combinado a esteroides e anestésico local, aplicadas intraforaminal e intradiscalmente em comparação com a injeção de esteroides isoladamente.

Quadro 3 - Resultados dos ensaios clínicos randomizados sobre ozonioterapia para dor lombar

Autor/País/ Ano/Método/ Tipo de dor	Participantes	Desenho do estudo/ Intervenção (guiado por Rx ou TC)	Cronograma e avaliação dos resultados	Resultados
Bonetti <i>et al.</i> (2005) Itália RA, DC Dor crônica	306 pacientes com lombociatalgia crônica foram tratados. Foram divididos em dois grupos: grupo com doença discal (abaulamento, protusão ou extrusão, n = 166) e grupo com doença degenerativa (espondilólise, osteófitos, síndrome facetária, n = 140) e receberam infiltrações de ozônio ou esteroides.	Os pacientes foram divididos em dois grupos com seus subgrupos: as infiltrações foram feitas adjacentes aos forames neurais ou na região das facetas, guiados por TC. G1 = Ozônio (7mL-25µg/mL): Com doença discal: n = 86 Sem doença discal: n = 70 G2 = (esteróide): Com doença discal: n = 80 Sem doença discal: n = 70	Cronograma: 1 semana, 3 e 6 meses. Medidas dos resultados: (Escore MacNab): Excelente: sem dor e voltar ao trabalho Bom: o alívio da dor 50% ou mais Pobre: alívio da dor 30% ou menos.	6 meses (bom e excelente) G1 = 74,4% com doença discal e 75,8% no grupo sem doença discal G2 = 57,5% com doença de disco e 62,8% no grupo sem doença discal
Gallucci <i>et al.</i> (2007) Itália RA, DC Dor subaguda	159 pacientes com hérnia discal lombar e dor radicular. Todos os pacientes apresentaram dor durante pelo menos 8 semanas com melhora clínica pobre após tratamento conservador.	Os pacientes foram divididos em dois grupos: todos receberam injeções de esteroides e um anestésico local ou ozônio intradiscal e intraforaminal (7mL-28µg/mL). G1 (n = 82): esteróides/local anestésico G2 (n = 77): de esteróides/local anestésico e ozônio	Cronograma: 2 semanas, 3 e 6 meses As medidas do desfecho: Classificado como bem sucedido se a Índice de Incapacidade Oswestry (ODI) não foi maior do que 20% no seguimento e insucesso se foi maior que 20%	6 meses sucesso: G1 = 47% G2 = 74% insucesso: G1 = 53% G2 = 26%

Continua

Conclusão				
Autor/País/ Ano/Método/ Tipo de dor	Participantes	Desenho do estudo/ Intervenção (guiado por Rx ou TC)	Cronograma e avaliação dos resultados	Resultados
Paoloni <i>et al.</i> (2009) Itália RA, DC Dor aguda	60 pacientes com dor aguda lombar e/ou irradiada, de intensidade moderada a grave (EVA ≥ 5) e ressonância magnética lombar com evidências de protrusão discal, com ou sem degeneração discal da coluna vertebral nos segmentos envolvidos na dor.	Os pacientes foram divididos em dois grupos: G1 (n = 36): infiltrações de ozônio (20 mL - 20µg/mL) intramuscular paravertebral lombar (3x/sem. por 5 sem. consecutivas) G2 (n = 24): terapia simulada: injeção falsa utilizando uma agulha que picou a pele sem penetrar nos planos profundos, seguida de pressão aplicada no nível paravertebral lombar equivalente.	Cronograma: 15 e 30 dias, 2 semanas, 3 e 6 meses As medidas de desfecho: (no final do seguimento) Livre de dor com EVA ≤ 1 , escores do questionário Backill, SF-36 e Kellner.	6 meses Livre de dor: G1 = 61% G2 = 33% Escores Backill: G1 = 13,0 G2 = 5,6 Kellner e SF-36: Não houve diferenças entre os grupos RM: inalterado Consumo de drogas: diminuiu
Zambello <i>et al.</i> (2006) Itália RA, DC	351 pacientes com lombociatalgia crônica e falta de resposta ao tratamento clínico foram aleatoriamente designados para um dos dois grupos.	Os pacientes foram divididos em dois grupos: G1 (n = 171): esteroide no espaço intervertebral G2 (n = 180): ozônio na musculatura paravertebral, 5 mL - 20 µg/mL)	Cronograma: 3 semanas e 6 meses As medidas do desfecho: escores subjetivos de dor (Critérios de MacNab)	

G1 = grupo 1, G2 = grupo 2; G3 = grupo 3; G4 = grupo 4; sem. = semana; RA = randomizado, P = prospectivo, O = observacional; DC = duplo cego; C = cego (pacientes ou avaliador); A = aberto; R = retrospectivo; TC = tomografia computadorizada; EVA = Escala Analógica Visual; Critérios MacNab (resultados bom e excelente); MRI/MR = Ressonância magnética.

Zambello *et al.* (2006) aleatorizaram 351 pacientes com dor lombar para tratamento com ozônio ou corticosteróide (epidural) e planejaram um cruzamento (*cross-over*) durante o seguimento para outro grupo, no caso de ausência de resposta ao tratamento após quatro semanas de terapia. Em longo prazo, o resultado ficou bom ou excelente em 47,3% dos 171 pacientes tratados com injeções epidurais de esteroides e em 77,1% dos 180 pacientes tratados com a mistura O₂-O₃. Onze pacientes do grupo de ozônio mudaram para o grupo do corticosteróide epidural enquanto que 38 pacientes do grupo epidural foram para o grupo do ozônio. Apenas 36,4% dos pacientes que mudaram para o grupo do corticosteróide apresentaram resultado bom ou excelente, enquanto 70,8% dos pacientes no grupo do corticosteróide epidural que foram para o grupo da ozonioterapia tiveram um resultado bom ou excelente.

Recentemente, Paoloni *et al.* (2009) realizou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, um ensaio clínico com terapia simulada. Trinta e seis pacientes receberam injeções de ozônio intramuscular/paravertebrais, enquanto que 24 receberam injeções simuladas (sem injetar substâncias) na mesma localização. A injeção simulada foi administrada nos por meio de uma agulha falsa que picou a pele, ao nível lombar paravertebralmente, seguido por pressão aplicada com a mão no mesmo local concebido para reproduzir a sensação de peso, normalmente descrita depois injeções da mistura O₂-O₃. Os pacientes que receberam ozônio tiveram escores de dor significativamente baixos (média na EVA foi de 0,66 no grupo de estudo e 4,00 no grupo controle) em comparação com pacientes que receberam

terapia simulada. Além disso, um maior percentual de pacientes tornou-se livre de dor (61% *versus* 33%, $p < 0,01$) no grupo do ozônio.

Entre os estudos observacionais, observou grupos heterogêneos de pacientes, diferentes períodos de acompanhamento e alguma divergência na tomografia computadorizada (TC) ou na ressonância magnética com relação às avaliações por critérios morfológicos (Quadro 4). Muto e Avella (1998) e Muto *et al.* (2004 e 2008) publicaram três estudos utilizando injeção intradiscal de uma mistura de oxigênio com ozônio, guiados por TC, para tratar 3.700 pacientes e relataram uma taxa de sucesso de 80% em curto prazo (acompanhamento até seis meses) e uma taxa de sucesso de 75% a longo prazo (acompanhamento entre seis e 18 meses), sem efeitos colaterais.

Oder *et al.* (2008) estudaram 621 pacientes para determinar associações entre a morfologia da doença discal, dados específicos de cada paciente, e os resultados do tratamento. Esses pacientes foram submetidos a uma ozonionucleólise guiada por TC em combinação com infiltrações perirradiculares de esteroides, sob anestesia local. Com base nos achados da RM de coluna lombar, os pacientes foram divididos, retrospectivamente, em cinco grupos de acordo como diagnóstico: grupo I, com 205 pacientes (abaulamento do disco); grupo II, 185 pacientes (hérnia de disco) e grupo III teve 66 doentes (pós-operatório de hérnia discal lombar), grupo IV teve 51 pacientes (principalmente osteocondrose intervertebral); e grupo V tinha 114 pacientes e incluiu outro grupo primário de alterações não discas (artrose intervertebral, canal espinhal estenose e pseudoanterolistesis). Os pacientes

receberam esteroides e uma mistura de oxigênio com ozônio no disco e infiltrações periganglionares guiadas por TC. Cada paciente foi acompanhado durante um período de seis meses e documentados com o ODI e EVA. Pacientes com menos de 50 anos tiveram melhores valores escores do EVA e do ODI nos seis primeiros meses após o tratamento.

Andreula *et al.* (2003) relataram uma taxa de sucesso de 78,3% nos doentes tratados com injeção periganglionar de ozônio e esteroides em comparação com uma taxa de 70,3% em doentes tratados com apenas com ozônio; complicações ocorreram em dois dos 235 pacientes e consistiu episódios de alteração da sensibilidade no membro inferior do lado tratado, que se resolveu espontaneamente dentro duas horas. Numa casuística de 45 pacientes, Buric *et al.* (2005) estudaram as diferenças nos resultados entre quimionucleólise intradiscal com ozônio e microdiscectomia em pacientes com hérnia discal lombar não contida; eles documentaram que 27 pacientes (90%) no grupo da quimionucleólise mostraram um aumento estatisticamente significativo na melhora da dor e da função, ao passo que isso ocorreu em apenas 14 (93,3%) dos doentes no grupo da microdiscectomia. No entanto, dois pacientes abandonaram o grupo da quimionucleólise com ozônio por causa de piora dos sintomas e, posteriormente, passaram por uma cirurgia.

Das *et al.* (2009), em um estudo de coorte na população indiana, avaliaram 53 pacientes consecutivos com dor lombar devido a hérnia de disco. Todos apresentavam sinais clínicos de compressão da raiz nervosa lombar compatíveis com os achados da CT e da RM. Eles foram tratados

com uma única sessão de ozônio intradiscal. Os resultados terapêuticos foram avaliados até dois anos. A intensidade da dor foi significativamente reduzida após o tratamento (EVA na linha de base era 7,58; após dois anos, foi de 2,64). Resultados semelhantes foram observados na escala ODI ($p < 0,05$). Nenhuma complicação maior foi observada nesta casuística. Xu *et al.* (2009) incluíram 187 pacientes com lombociatalgia e Lasègue positivo, com diagnóstico confirmado por TC e RM, apresentando protrusão discal com compressão da raiz nervosa ou saco dural. Eles compararam as taxas de eficácia após uma por semana (103 casos), duas por semanas (61 casos) e quatro por semanas (23 casos) em relação ao tratamento com sessões de ozônio intradiscal. Foram avaliados pelos critérios de Macnab até 48 meses. A taxa efetiva de melhora foi de 82,02% em todos os grupos. No entanto, não houve diferença significativa na taxa de efetividade nos três grupos ($p = 0,280$).

Quadro 4 - Resultados dos estudos observacionais sobre ozonioterapia para dor lombar

Autor/País/ Ano/Método/ Tipo de dor	Participantes	Desenho do estudo/ Intervenção (guiado por Rx ou TC)	Cronograma e avaliação dos resultados	Resultado(s)	
				Curto prazo (< 6m)	Longo prazo (> 6m)
Das <i>et al.</i> (2009) Índia Dor crônica P, O	53 pacientes com dor lombar devido a hérnia de disco foram incluídos	Estudo coorte prospectivo	Tempo: 2 anos Avaliação dos resultados: EVA e ODI	-	EVA (melhora de 65,17%)
Xu <i>et al.</i> (2009) China P, O Dor crônica	187 pacientes com diagnóstico confirmado de hérnia discal lombar com dor axial ou ciática	Estudo prospectivo G1 (n=103): 1 sessão por semana G2 (n=61): 2 sessões por semana G3 (n=23): 4 sessões por semana	Tempo: 48 meses Avaliação dos resultados: Critérios de MacNab	Não relatado	G1: 82,52% G2: 85,24% G3: 95,65%
Muto <i>et al.</i> (2008) Itália R, O Dor subaguda	Em 6 anos, 2.900 pacientes com dor lombar axial e/ou ciática refratária ao tratamento medicamentoso, há pelo menos 2-3 meses, foram tratados com ozônio e selecionados com base em critérios clínicos, psicológicos, neurológicos e neurorradiológicos.	Os pacientes foram divididos dentro de 4 grupos: todos os procedimentos foram realizados com: Ozônio (40 µg/mL) intradiscal (3-4mL) e no forame (10mL). G1 (n = 2.650): com hérnia discal mole; G2 (n = 250): com hérnia calcificada; G3 (n = 350): com múltiplas hérnias e G4 (n = 200): com SPL	Tempo: 6 e 12 meses Medida dos resultados: EVA (< 3pts), Critérios de MacNab e ODI (< 30%)	Não relatado	12 meses (bom e excelente) EVA: 85% ODI: redução significativa G1: 75% G2: Não relatado G3: 77% G4 : 60%

Continua

		Autor/País/ Ano/Método/ Tipo de dor	Participantes	Desenho do estudo/ Intervenção (guiado por Rx ou TC)	Cronograma e avaliação dos resultados	Resultado(s)	
						Curto prazo (< 6m)	Longo prazo (> 6m)
Continuação		Oder <i>et al.</i> (2008) Áustria R, O Dor crônica	621 pacientes com dor lombar axial ou lumbociática e doença degenerativa na coluna lombar que não melhoraram após você fazer procedimentos conservadores	Eles foram divididos retrospectivamente dentro de 5 grupos: G1 (n = 205): Abaulamento discal G2 (n = 185): hérnia discal G3 (n = 66): pós-operatório G4 (n = 51) osteocondrose G5 (n = 114) doença discal	Tempo: 2 e 6 meses Medida dos resultados: EVA e ODI	Não relatado	6 meses: (EVA) Todos pacientes melhoraram: EVA: 31,8% ODI: não mensurado
		Buric <i>et al.</i> (2005) Itália P, O Dor subaguda	45 pacientes com dor lombar aguda e subaguda não responsiva ao tratamento clínico	Os pacientes foram divididos em dois grupos G1 (n = 30) ozônio intradiscal (30 µg/mL) G2 (n = 15) microdiscectomia	Tempo: 6, 12 e 18 meses Avaliação dos resultados: EVA, RMDQ, OPSR, RM pré e pós-tratamento	Não relatado	18 meses EVA (taxa de melhora) G1 = 90% G2 = 93,3% RMDQ: G1 = 90% G2 = 86,6% OPSR: G1 = 79,3% G2 = 82,1% Morfological changes: 49% de melhora na RM
		Muto <i>et al.</i> (2004) Itália R, O Dor subaguda	2.200 pacientes com dor lombar e/ou ciática refratária ao tratamento clínico, há pelo menos 2-3 meses, foram tratados com ozônio e selecionados com base em critérios clínicos, psicológicos, neurológicos e neurorradiológicos	Pacientes consecutivos com doença degenerativa discal, hérnia discal, SPL, hérnia calcificada e discopatia associada a estenose de canal vertebral receberam ozônio (40 µg/mL) intradiscal (3-4 mL) e no forame (10 mL).	Tempo: 6 e 18 meses Avaliação dos resultados: Critérios de MacNab	Não relatado	6 meses (bom e excelente) G1 = 70,3% G2 = 78,3%
							Continua

Autor/País/ Ano/Método/ Tipo de dor	Participantes	Desenho do estudo/ Intervenção (guiado por Rx ou TC)	Cronograma e avaliação dos resultados	Resultado(s)	
				Curto prazo (< 6m)	Longo prazo (> 6m)
Andreula <i>et al.</i> (2003) Itália P, O Dor subaguda	600 pacientes com dor lombar resistente ao tratamento conservador, com radiculopatia compatível com os achados na TC ou RM no nível correspondente	Os pacientes foram divididos em dois grupos: G1 (n = 211): ozônio intradiscal/4mL e periganglionar/8mL (30 µg/mL) G2 (n = 235): ozônio e esteroide	Tempo: 6 meses Avaliação dos resultados: Critérios de MacNab	Não relatado	6 meses (bom e excelente) G1 = 70,3% G2 = 78,3%
Muto e Avella (1998) Itália P, O Dor subaguda	93 pacientes com dor lombar ou ciática, há pelo menos 2 meses, foram tratados com ozônio	Os pacientes foram divididos em dois grupos e todos receberam ozônio = 15 mL (30 µg/mL) intradiscal e intraforaminal G1 (n = 35): com déficit neurológico G2 (n = 58): sem déficit neurológico	Tempo: 6 meses Avaliação dos resultados: Critérios de MacNab	6 meses (bom e excelente) G1 = falha em todos os pacientes G2 = sucesso em 77,58% dos pacientes	-

G1 = grupo 1; G2 = grupo 2; G3 = grupo 3; G4 = grupo 4; RA = randomizado; P = prospectivo; O = observacional; SPL = Síndrome pós-laminectomia; TC = tomografia computadorizada; EVA = Visual analogic scale; ODI = Oswestry Disability Index; MacNab = critérios MacNab (resultados bom e excelente); RMDQ = Roland-Morris disability questionnaire; OPRS = Overall patient rating scale; RM = ressonância magnética.

Esses estudos avaliaram ozônio aplicado na musculatura paravertebral e justaforaminal adjacente ao nível do disco herniado. Três deles compararam injeções de ozônio utilizando um grupo de controle ativo (injeções de esteroides) (Bonetti *et al.*, 2005; Zambello *et al.*, 2006; Gallucci *et al.*, 2007). Paoloni *et al.* (2009) utilizaram um grupo controle de terapia simulando no qual foi administrada uma falsa injeção, utilizando uma agulha falsa introduzida apenas na pele, aplicada ao nível da musculatura paravertebral, no mesmo local do grupo de tratamento, concebido para reproduzir a sensação de peso comumente descrito após injeções de ozônio. Houve uma diferença na porcentagem de pacientes que se tornaram livres da dor: 61% (grupo ativo) versus 33% (grupo controle), com $p < 0,05$.

3.4.5 Complicações

As complicações decorrentes da ozonioterapia são raramente documentadas na literatura. Nesta revisão, com relação à ozonioterapia para dor lombar, encontramos predominantemente relatos de caso de cinco tipos diferentes de complicações. Giudice *et al.* (2004) relataram bilateral hemorragias vítreo-retinianas após terapia com ozônio para hérnia de disco lombar. Além disso, um caso de cefaleia em trovão após ozonioterapia, relacionada com pneumoencéfalo como consequência da punção intratecal inadvertida, foi recentemente publicado (Chalaupka *et al.* 2007). Ginanneschi *et al.* (2006) relataram o caso de um paciente que experimentou parestesias ao longo do compartimento anterolateral da perna esquerda e hipoestesia sobre o dorso do pé esquerdo, o que sugere lesão de nervo espinhal

ocorrendo alguns minutos após infiltração intradiscal percutânea de ozônio para hérnia de disco L4-L5. Em 2004, Corea *et al.* (2004) publicaram um relatório de acidente vascular cerebral vertebrobasilar durante ozonioterapia. Em dois de 235 pacientes, Andreula *et al.* (2003) relataram episódio de alteração da sensibilidade no membro inferior no lado tratado, que se resolveu espontaneamente dentro de duas horas. Fabris *et al.* (2001) relataram um hematoma subcutâneo no local da punção.

Ozonioterapia para hérnia de disco lombar é um procedimento que é geralmente considerado isento de riscos ou taxas de complicações muito baixas quanto 0,1% (Bocci, 2006) e tem baixa ou nenhum efeito adverso em concentrações utilizados para aplicação terapêutica (10-40 µg/mL). No entanto, na presente revisão, seis relatos de efeitos colaterais relacionadas à injeção de ozônio foram encontrados. Descrições de parestesia transitória sugerem disfunção transitória da, embora os mecanismos subjacentes às sensações relatadas ainda não estão claros. Assumindo que a presença de microfraturas do anel fibroso, uma possibilidade é que pico de pressão transitória abrupta, na região do canal raquidiano e no líquido cefalorraquidiano (LCR), após a infiltração do disco, pode estar relacionado com os sintomas transitórios de parestesia. Um mecanismo semelhante foi postulado como sendo a causa de hemorragias agudas intraoculares bilaterais após a injeção do ozônio (Giudice *et al.* 2004). Em relação à fisiopatologia da lesão, pode-se supor que um aumento abrupto e transitório da pressão no LCR causa danos focais por meios de transmissão mecânica da pressão no LCR, manifestando-se na forma de trauma da raiz. A

ocorrência de hemorragias na retina, imediatamente após injeção rápida de ar no espaço subaracnoideo durante mielografia ou após a injeção peridural de corticosteróides também foi descrito anteriormente (Oberman *et al.*, 1979; Kushner e Olson, 1995).

Infecção secundária á injeção de ozônio é extremamente rara. Recentemente, Gazzeri *et al.* (2007) relataram um caso de septicemia fatal secundária a infecção por *Escherichia coli* após ozonioterapia para tratamento de dor lombar secundária a hérnia de disco, em que um envolvimento muscular piogênico lombar e embolia pulmonar séptica estavam presentes.

O mecanismo fisiopatológico mais provável nestes casos foi, provavelmente, iatrogenia, isto é, a inoculação direta das bactérias por meio das injeções, devido a um procedimento de assepsia inadequada como relatado em outros procedimentos percutâneos espinhais (Andreula *et al.*, 2003;Gazzeri *et al.*, 2007).

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, comparativo, duplamente encoberto e controlado por uso de placebo, com distribuição aleatória dos grupos, incluindo pacientes previamente operados para hérnia discal lombar, sem melhora da sintomatologia inicial, submetidos a intervenção adesiólise terapêutica associadas a administração de medicação terapêutica ou de substância placebo.

4.2 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório de Clínica Neurológica - ANCL 3013 e 3010 - (Síndrome Dolorosa Pós-laminectomia) do Centro Interdisciplinar de Dor da Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CIDDCN/HC-FMUSP). Todos os pacientes foram operados na Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

4.3 Comitê de Ética e Financiamento

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP, em sessão do dia 15/4/2009, sob protocolo nº 0267/09, sendo executado conforme preconizado na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, relativa às Diretrizes Éticas e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos (Anexo A). Este projeto de pesquisa recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP) em forma de Projeto de Auxílio Regular à Pesquisa número 2011/07733-8.

Esta pesquisa também foi registrada no <www.clinicaltrial.gov> sob número: NCT01172457.

Todos os pacientes assinaram previamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e foram orientados e esclarecidos quanto às expectativas bem como sobre os potenciais benefícios e riscos do tratamento (Anexo B).

4.4 Critérios de Inclusão

Foram selecionados pacientes que:

a) Apresentavam idade entre 18 e 70 anos; de ambos os sexos; que tivessem condições de informar precisamente os dados requisitados, com dor lombar crônica, irradiada ou não para o membro inferior, já submetidos a intervenção cirúrgica na coluna lombar para tratar dor decorrente de hérnia de disco, sem que ocorresse melhora significativa da sintomatologia; acompanhados durante um período de tempo superior a um ano no

CIDDDCCN/HC-FMUSP; que apresentavam dor persistente, EVA maior ou igual a 5, nas duas semanas que antecederiam a avaliação inicial; mesmo em uso de pelo menos três tipos diferentes de medicações utilizadas no tratamento de dor crônica padronizadas em nossa instituição; que concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

b) Não apresentavam etiologia previamente esclarecida para a dor lombar e ou irradiada.

Todos haviam sido incluídos previamente no CIDDDCCN/HC-FMUSP e submetidos à avaliação clínica e neurológica completas. Além disso, haviam realizado pelo menos uma ressonância da coluna lombar após a cirurgia de laminectomia na qual não foi constatada compressão radicular ou hérnia de disco remanescente. De acordo com o funcionamento do CIDDDCCN/HC-FMUSP, após a avaliação inicial, esses pacientes são encaminhados para o ambulatório de síndrome dolorosa pós-laminectomia, registrado no Departamento de Neurologia sob a sigla de ANCL 3010 e 3013. Os pacientes deste protocolo foram selecionados a partir deste ambulatório.

c) Foram incluídos pacientes com e sem litígio trabalhista. Neste estudo, foram definidos como presença de litígio aqueles pacientes que reivindicaram benefícios em órgãos públicos (INSS), Prefeituras ou Governo do Estado), no último ano, por conta da condição de saúde (dor lombar crônica). Esta condição foi investigada durante as consultas de triagem para inclusão no estudo.

d) Todos os pacientes foram submetidos a avaliação psicológica por de entrevista psicológica.

4.5 Critérios de Exclusão

a) Foram excluídos os pacientes com discrasias sanguíneas; gravidez; hemofilia; anemia hemolítica; doenças oncológicas; infecções agudas ou crônicas; gestantes; presença de anormalidades congênitas ou adquiridas na coluna lombossacral que pudessem inviabilizar tecnicamente a endoscopia espinal via hiato sacral; doentes que estavam impossibilitados de atender aos momentos de retorno ou que estivessem com dificuldade de acesso ao CIDDCN/HC-FMUSP ou que não estavam em condições de entender as razões do tratamento e os protocolos de avaliação; afecções psiquiátricas, neuropatia diabética; presença de outras anormalidades na coluna vertebral tais como instabilidade segmentar, estenose de canal, espondilolistese ou escoliose $> 20^\circ$; favismo e hipertireoidismo que são contraindicações para a ozonioterapia.

Também foram excluídos do protocolo os pacientes que se submeterem a outro tipo de tratamento para dor sem autorização ou sem conhecimento prévio dos pesquisadores, pacientes que não seguiram as prescrições médicas, pacientes que não compareceram a pelo menos duas avaliações sucessivas ou ficarem incomunicáveis e pacientes que entraram em litígio durante o período de seguimento.

4.6 Definição dos Grupos

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o processo de aleatorização adotado e, durante a análise dos dados, cada grupo, por sua vez, como se segue:

Grupo A: Epiduroscopia com ozônio + Medicação oral

Grupo B: Epiduroscopia com placebo + Medicação oral

4.7 Processo de Aleatorização (Randomização)

Administração do processo de aleatorização dos pacientes nos dois grupos foi realizada com o uso do sistema de informatização disponível no site <<http://www.randomization.com>>. Os resultados gerados foram colocados em envelopes lacrados que só foram abertos quando o paciente, após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, era admitido na sala de procedimentos.

Os participantes foram então divididos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber epiduroscopia com ozônio ou epiduroscopia com oxigênio.

Para que se mantivesse encoberta a alocação dos pacientes nos grupos, todas as avaliações foram realizadas utilizando uma base de dados contendo grupo com um rótulo "A" e "B". Consequentemente, todas as análises foram feitas sem presunções possíveis quanto à substância administrada na epiduroscopia.

Essas informações ficaram unicamente em poder da equipe de enfermagem do centro cirúrgico da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP até o final das avaliações, sendo divulgado somente após os cálculos estatísticos finais.

4.8 Mascaramento dos Grupos

Este estudo foi desenhado para cumprir a metodologia duplamente encoberta para excluir vieses no acompanhamento e durante as avaliações. A fim de manter mascaramento no estudo, foram utilizadas seringas de vidro com placebo (gás oxigênio) ou com ozônio de igual aparência para que os médicos e outros profissionais que avaliaram os pacientes não tivessem o conhecimento da substância utilizada no momento da epiduroscopia. O ozônio era obtido através de um gerador de ozônio que ficava num local fora da sala de cirurgia. No momento adequado da epiduroscopia, solicitava-se o gás à enfermeira responsável que retirava do gerador de ozônio com uma seringa de vidro com a mistura O_2-O_3 ou O_2 a 100%, de acordo com a aleatorização que ela controlava os dados e entregava ao médico. Também era instilado no ar da sala operatória pequena quantidade de ozônio em todos os procedimentos para que se sentisse o odor característico do ozônio em todos os procedimentos. Os pacientes e seus familiares também permaneceram todo o tempo sem o conhecimento sobre a substância utilizada até a conclusão do estudo. Como a equipe de avaliação também desconhecia a natureza da droga utilizada foi mantido o mascaramento conforme proposto. Havia um grupo de profissionais (enfermeiros e médicos) não relacionados à avaliação e análise de resultados que poderia quebrar o mascaramento do estudo se houvesse necessidade de tratar alguma condição clínica, em caso de emergências, efeitos adversos ou se o paciente decidisse abandonar o estudo e exigisse a informação em que grupo havia sido alocado.

4.9 Recrutamento de Pacientes e Aderência ao Estudo

O processo de alocação foi realizado, através de divulgação junto aos membros do Centro de Dor do Departamento de Neurologia da FMUSP (ANCL 3010 e 3013), e direcionado a um ambulatório específico no período de março de 2009 e junho de 2013. Os médicos deste centro receberam uma breve explicação sobre o propósito do projeto, o método e os critérios de elegibilidade. Todos os pacientes que foram triados para o estudo receberam um número único de identificação de sujeito de pesquisa antes que qualquer procedimento do estudo ser realizado. Este número foi utilizado para identificar o paciente ao longo do estudo e manter todo o pessoal cego.

Todos os pacientes recrutados, elegíveis que preenchiam os critérios de inclusão/exclusão submetidos aos procedimentos foram aleatorizados e incluídos na casuística.

Ao longo do estudo, o acompanhamento clínico regular com documentação e aplicação de escalas e eventual contato telefônico foram utilizados para manter aderência do paciente. Em todas as visitas de acompanhamento os pacientes eram questionados sobre a utilização do tratamento padrão. Não utilizamos qualquer tipo de pagamentos ou fornecimento de brindes aos pacientes e familiares que participaram do estudo.

4.10 Variáveis e Níveis de Mensuração

A contar da data do procedimento, os pacientes foram reavaliados nas primeiras 24 horas, com 30 dias, com três, seis e 12 meses, de acordo com o cronograma da pesquisa (Quadro 5, Anexo D).

Quadro 5 - Classificação das variáveis e níveis de mensuração, São Paulo, 2014

Variáveis		Categorias de análise
Sócio-demográficas	Sexo	M ou F
	Idade (em anos)	18 - 49 50 - 70
	Situação marital	Com companheiro Sem companheiro
	Escolaridade (em graus de escolaridade)	Primeiro grau incompleto Primeiro grau completo Segundo grau incompleto Segundo grau completo Terceiro grau incompleto Terceiro grau completo
	Situação do trabalho atual	Aposentado Trabalhando Licença INSS Autônomo Dona de casa Desempregado
	Situação de litígio	Reivindicação de benefícios em órgãos públicos (INSS, Prefeituras ou Governo do Estado), no último ano, por conta da condição de saúde (dor lombar).
Avaliação da dor	Intensidade da dor e/ou sua interferência em algumas áreas da vida do paciente (escala analógica visual - EVA)	Leve (1 - 4) Moderada (5 - 7) Grave (8 a 10)
	Presença de dor neuropática - versão em português do questionário DN4	Dor não neuropática <4 Dor neuropática > ou = 4
	Intensidade da dor e o sua interferência em algumas áreas da vida do paciente - versão em Português do <i>Brief Pain Inventory</i> - BPI	Escala numérica de 0 a 10
	Avaliação e seguimento da dor neuropática - NPSI	Escores de 0 - 100
Qualidade da dor		Questionário de McGill - Índice classificação de dor - escore total

Continua

Variáveis		Conclusão
Avaliação clínica	Melhora clínica - escala de Impressão de Melhora Global - versão do paciente e versão do médico	Categorias de análise Escala numérica: 1 a 7, sendo 1 = melhorou muito e 7 = agravou-se muito
Estado psicológico e qualidade de vida	Sintomas depressivos - versão em Português do Beck <i>Depression Inventory - BIP</i> Qualidade de vida - Versão em Português do WHOQOL-Bref	Sem sintomas depressivos (0-20) Disforia/depressão (> = 21) Escores de 0 a 100 distribuídos em 04 domínios
Incapacidade	Grau de incapacidade - versão em Português do questionário de Rolland Morris Grau de Incapacidade - Versão em Português do Oswestry Disability Index - ODI	> 14 pontos = incapacidade Leve (0 - 19%) Moderada (20% - 39%) Grave (40% - 60%)
Natureza dos efeitos colaterais ou adversos		<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versão 4.0</i>
Quantificação das medicações requeridas pelos pacientes (<i>Medication Quantification Scale - MQS</i>)		Escala numérica de acordo com o perfil das medicações do paciente cujo valor é o obtido levando em conta a classe das medicações , a dosagem e os riscos de potenciais efeitos colaterais.

4.11 Instrumentos de Mensuração

Os instrumentos utilizados neste estudo foram um questionário de avaliação das características sócio-demográficas e clínicas (Anexo E); incluindo a escala visual analógica de dor (EVA); o Inventário Breve de Dor (*Brief Pain Inventory* - BPI) (Cleeland e Ryan, 1994, Ferreira *et al.*, 2011) (Anexo F); o questionário de dor McGill (*McGill Pain Questionnaire* - MPQ) (Melzack, 1975; Pimenta e Teixeira, 1996) (Anexo G); o questionário para identificação de dor neuropática DN4 (Ferreira e Teixeira, 2008; Santos *et al.*, 2010; Bouhassira *et al.*, 2005) (Anexo H); o questionário de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde WHOQOL-Bref (Fleck *et al.*, 2000) (Anexo I); os questionários de incapacidade física *Oswestry Disability Scale* (ODI) (Fairbank e Pynsent, 2000, Vigatto *et al.*, 2007) (Anexo J) e de Roland-Morris (Nusbaum *et al.*, 2001; Roland e Morris, 1983) (Anexo K); Escala de Impressão de Melhora Global - Versão do paciente (IMG-P) e Impressão de Melhora Global - Versão do médico (IMGP-A) (Spearing *et al.*, 1997) (Anexo L); Inventário de Depressão de Beck (Beck *et al.*, 1961, Gorestein e Andrade, 1998) (Anexo M); questionário para seguimento de pacientes com dor neuropática *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI) (Bouhassira *et al.*, 2011; de Andrade *et al.*, 2011) (Anexo N). Quantificação das medicações requeridas pelos pacientes (Medication Quantification Scale - MQS) (Harden *et al.* 2005).

4.11.1 Questionário de avaliação das características sociodemográficas e clínicas

A ficha de informações sobre o paciente foi adotada para obter informações sobre aspectos sócio-demográficos e clínicos dos pacientes incluídos no estudo. As questões clínicas foram preenchidas pelo pesquisador mediante entrevista e exame físico e neurológico do paciente. As avaliações permitiram a obtenção de dados sócio-demográficos (sexo, idade, escolaridade, trabalho), relacionados à dor e ao trabalho, além de outras questões referentes à saúde, tratamento atual e medicamentos em uso, coleta de informações sobre o estado geral, antecedentes individuais, hábitos (tabagismo, uso de álcool, drogas ilícitas) e anormalidades dos diversos sistemas e aparelhos.

Os exames neurológico e clínico procuraram enfatizar a avaliação da motricidade, das sensibilidades e a ocorrência da dor musculoesquelética.

Neste questionário também foram coletadas informações sobre a intensidade da dor. A intensidade foi avaliada segundo a EVA que consiste de uma linha com 10 cm de comprimento com suas extremidades rotuladas como "nenhuma dor" e "pior dor imaginável", respectivamente, em que o paciente aponta a intensidade de sua dor, sendo que o zero significa ausência de dor e 10, a dor máxima. Os doentes foram eram instruídos a sinalizar o ponto que correspondia à intensidade da dor durante a semana que precedeu cada avaliação.

4.11.2 Inventário breve de dor

O Inventário Breve de Dor é um dos instrumentos mais utilizados mundialmente para mensurar dor em estudos com dor crônica. Foi desenvolvido para fornecer um meio rápido e fácil de medição da intensidade da dor e em que medida a dor interfere na vida dos doentes. Neste estudo, usamos a forma abreviada do BPI que foi desenvolvido para utilização em pesquisas clínicas. Esta versão contém 15 itens que incluem duas escalas de intensidade da dor e impacto da dor na funcionalidade e no bem estar do indivíduo. Há uma simples pergunta aberta para documentar a localização da dor e o tipo de tratamento utilizado. O BPI descreve a dor em termos de intensidade da sensação física e interferência com a função de acordo com a descrição da dor em alguns instrumentos amplamente utilizados para mensurar a dor, como por exemplo, o Questionário de McGill (Keller *et al.*, 2004). O pesquisador classifica a intensidade da pior dor, da dor média nas últimas 24 horas e da dor no momento da entrevista, numa escala de 0 a 10. Cada subescala é delimitada pelas palavras "sem dor" no final 0 e "A dor é tão ruim quanto você pode imaginar" na outra extremidade, final 10. Essas escalas são delimitadas pelas palavras "Não interfere" e "interfere completamente." Também consegue avaliar o grau em que a dor interfere com os domínios da funcionalidade do indivíduo (atividades em geral, humor, capacidade de andar, capacidade para o trabalho normal, as relações com as outras pessoas e o sono, numa escalade 0 a 10. Como discutido acima, uma grande quantidade de dados suportam a confiabilidade e validade do BPI para a avaliação da dor não apenas em pacientes com

câncer, mas também suporta a confiabilidade de uma escala modificada de Interferência BPI para avaliar interferência da dor em pacientes com dor não relacionada ao câncer (Tan *et al.*, 2004). A confiabilidade do BPI foi testada para os sujeitos do presente estudo e observou-se alfa de Cronbach de 0,78 (componente de interferência da dor nas atividades) e 0,81 (intensidade da dor), valor considerado muito bom (Beck *et al.*, 1988).

4.11.3 Questionário de dor de McGill

As características multidimensionais da dor foram avaliadas mediante o Questionário Dor McGill, validado para a Língua Portuguesa. É uma medida qualitativa da dor, que permite ao paciente descrever as qualidades/características da afecção dolorosa (Pimenta e Teixeira, 1996). No presente estudo foi utilizado para avaliar as múltiplas dimensões da dor.

O Questionário de dor McGill contém 78 descritores distribuídos em 20 itens. Estes são subdivididos em quatro agrupamentos: sensitivo-discriminativo, afetivo-motivacional, avaliativo-cognitivo e miscelânea. O grupo sensorial-discriminativo (itens de 1 a 10) representa a dimensão sensitiva da dor e refere-se às propriedades mecânicas, térmicas, de vividez e espaciais da dor; o afetivo-motivacional (itens de 11 a 15) descreve a dimensão afetiva da dor nos aspectos de tensão, medo e respostas neurovegetativas; e os descritores do componente cognitivo-avaliativo (item 16) visam apreender a avaliação global da experiência dolorosa. Os itens de 17 a 20 compreendem as dimensões sensitiva, afetiva e avaliativa, mas que por não terem sido alocados nos três domínios da dor, permaneceram no

questionário constituindo um agrupamento denominado de miscelânea. Cada item é composto por dois a seis descritores qualitativamente similares, mas com propriedades que os tornam diferentes em termos de magnitude (Melzack, 1975; Pimenta e Teixeira, 1996). A confiabilidade do Questionário McGill foi testada para os sujeitos do presente estudo e observou-se alfa de Cronbach de 0,82 (região lombar), valor considerado muito bom.

A versão original do MPQ permite a obtenção de quatro índices. No presente estudo apenas o Índice de Classificação de Dor (escore total) foi calculado.

O Índice de Classificação de Dor (ICD): foi calculado a partir dos valores atribuídos às palavras. Em cada domínio, a palavra que significa menor intensidade de dor recebe valor 1, a próxima palavra valor 2 e assim por diante. Os valores das palavras escolhidas pelo doente são somados para obter o escore total e o escore separado por dimensão. O valor máximo possível é 78. Os itens que podem ser incluídos em cada dimensão são os seguintes:

- Sensorial = S (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10).
- Avaliativo = AV16.
- Afetivo = S (A11, A12, A13, A14, A15).
- Miscelânea = S (M17, M18, M19, M20).
- Escore total do McGill=S (S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10, AV16, A11, A12, A13, A14, A15, M17, M18, M19, M20).

4.11.4 Questionário DN4

Para identificação do componente neuropático na presente casuística foi utilizado o questionário DN4 (Ferreira e Teixeira, 2008; Santos *et al.*, 2010; Bouhassira *et al.*, 2005). O DN4 foi elaborado por pesquisadores e clínicos franceses e se mostrou válido e confiável para identificar doentes com dor neuropática e características de dor neuropática em estudos populacionais. É composto de dez itens, sendo de um a sete obtidos a partir da entrevista com o paciente enquanto os itens de 8 a 10 são obtidos por meio do exame físico. Itens são avaliados de forma dicotômica, sim ou não, e cada item marcado como sim recebe um ponto. Quando a soma é maior ou igual a 4 (numa escala de 0 a 10), é indicativo de dor neuropática (Bouhassira *et al.*, 2005).

4.11.5 Questionário de seguimento de dor neuropática - NPSI

O *Neuropatic Pain Scale Inventory* é um auto-questionário especificamente designado para avaliar diferentes sintomas de dor neuropática. Considera 10 descritores com valores de 0 a 10 os quais permitem discriminação e quantificação de cinco dimensões clínicas distintas e relevantes em síndromes de dores neuropáticas que são sensíveis ao tratamento: dor queimante espontânea, dor profunda espontânea, dor paroxística, dor provocada, parestesia/disestesia, e dois itens temporais: duração da dor espontânea e número de paroxismos da dor em 24 horas. A somatória dessas pontuações encontra-se em uma faixa de 0 a 100. As propriedades psicométricas do NPSI sugerem que ele pode ser usado para

determinar se subgrupos de pacientes com sintomas de dor neuropática (espontânea, paroxística, dor evocada, etc.) respondem diferentemente a vários agentes farmacológicos ou outras intervenções terapêuticas, diferindo de outras escalas de dor neuropática que se destinam apenas a diagnosticar a presença de dor neuropática (Bouhassira *et al.*, 2003; de Andrade *et al.*, 2011).

4.11.6 WHOQOL-BREF

O WHOQOL-Bref consta de 26 questões, sendo duas questões gerais sobre a autoavaliação da qualidade de vida e 24 questões representando cada uma das facetas que compõe o instrumento original - WHOQOL; Bref-100. Estas questões estão divididas em quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio-ambiente. Assim, diferente do WHOQOL-Bref-100 em que cada uma das 24 facetas é avaliada a partir de quatro questões, no WHOQOL-Bref cada faceta é avaliada por apenas uma questão. Os dados que deram origem à versão abreviada foram extraídos do teste de campo de 20 centros em 18 países diferentes (Fleck *et al.*, 2000). A confiabilidade do WHOQOL-Bref foi testada para os sujeitos do presente estudo e observou-se alfa de Cronbach de 0,65 a 0,83 em todos os domínios, valor considerado muito bom.

4.11.7 Questionário de incapacidade (Oswestry Disability Index)

Considerando que população de pacientes com SDPL é heterogênea quanto à incapacidade, adotamos dois instrumentos para avaliação deste parâmetro: *Roland-Morris Questionnaire* (RMDQ) (Nusbaum *et al.*, 2001) e *Oswestry Disability Index* (Vigatto *et al.*, 2007).

A *Oswestry Disability Index* foi desenvolvida por Fairbank *et al.* publicada em 1980 (Fairbank *et al.*, 1980), traduzida e validada recentemente para a língua portuguesa (Vigatto *et al.*, 2007). Foi desenvolvida para definir o grau de incapacidade lombar e, assim, observar mudanças associadas a um determinado tratamento em populações lombálgicas. A escala ODI foi escolhida para avaliar a incapacidade neste estudo, pois tem sido muito utilizada em estudos internacionais, está relacionada ao conceito de incapacidade da OMS e mostrou excelentes índices de validade e confiabilidade (Fairbank e Pynsent, 2000; Vigatto *et al.*, 2007). A escala consiste de 10 itens ou seções que variam de 0 a 5. O primeiro item avalia a intensidade da dor e os demais avaliam o efeito da dor em atividades diárias (autocuidado, levantar peso, andar, sentar, ficar em pé, dormir, vida sexual, vida social e viagens). O ODI é calculado em forma de porcentagem, somando-se o escore total (cada seção vale de 0 a 5) e dividindo-o por 50 ou menos, caso alguma seção seja excluída. Por exemplo, nos pacientes que não têm vida sexual ativa a seção 8 foi excluída (relativa à vida sexual), os pontos totais são divididos por 45. A interpretação é realizada por meio de porcentagem da seguinte forma: 0% a 20%: incapacidade leve ou mínima; 21% a 40%: incapacidade moderada; 41% a 60%: incapacidade grave; 61% a 80%: invalidez; 81% a 100%: paciente acamado ou exagera nos sintomas (Fairbank e Pynsent, 2000; Vigatto *et al.*, 2007).

4.11.8 Questionário de Roland-Morris

O Questionário Roland-Morris é específico para dor lombar e é recomendado para uma população geral em um espectro de baixa incapacidade (Kopec, 2000).

Roland e Morris desenvolveram, em 1983, um questionário para avaliar a incapacidade funcional dos doentes com lombalgia nas suas atividades - o Questionário de Roland-Morris. O interesse a nível mundial pelo RMDQ tem sido muito grande, encontrando-se já validado em 17 países. O questionário é constituído por 24 perguntas de autorresposta, que os doentes preenchem em menos de cinco minutos. As perguntas têm uma resposta dicotômica (sim ou não) e o resultado final corresponde à soma das respostas sim. Este resultado pode variar entre 0 e 24, correspondendo o zero a uma pessoa sem queixas e o valor máximo a um doente com limitações muito graves. Roland e Morris, ao introduzirem o questionário para avaliação de lombalgias, obtiveram um valor médio de 11,4 tendo considerado que os doentes com valores superiores a 14 tinham uma incapacidade grave.

4.11.9 Inventário de depressão de Beck

O BDI foi desenvolvido por Beck *et al.* (1961) para avaliar a intensidade de depressão. Seus itens foram derivados de observações clínicas de pacientes deprimidos em psicoterapia e posteriormente foram selecionados aqueles sintomas que pareceram ser específicos da depressão e que encontravam ressonância com critérios diagnósticos do DSM III e da literatura sobre depressão (Maluf, 2002).

O BDI foi traduzido para o português em 1982 e validado por Gorestein e Andrade (1996). O BDI discrimina indivíduos normais de deprimidos ou ansiosos (Gorestein e Andrade, 1996) e vem sendo considerado referência padrão e uma das escalas autoaplicadas mais comumente utilizadas para avaliação de depressão (Del Porto, 1989).

O BDI é um instrumento estruturado, composto de 21 categorias de sintomas e atitudes, que descrevem manifestações comportamentais cognitivas afetivas e somáticas da depressão. São elas: humor, pessimismo, sentimentos de fracasso, insatisfação, sentimentos de culpa, sentimentos de punição, autodepreciação, autoacusação, desejo de autopunição, crises de choro, irritabilidade, isolamento social, indecisão, inibição no trabalho, distúrbios do sono, fadigabilidade, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e perda da libido. Cada categoria contém quatro ou cinco alternativas que expressam níveis de gravidade dos sintomas depressivos. A pontuação para cada categoria varia de zero a três, sendo zero a ausência dos sintomas depressivos e três a presença dos sintomas mais intensos. Os pontos de corte adotados para populações sem diagnóstico prévio de depressão são: escores entre 16 e 20 para detectar disforia e 21 e mais para depressão (Gorestein e Andrade, 1998). Apesar de não haver um ponto de corte fixo para o diagnóstico de depressão, já que este deverá ser baseado nas características da amostra e do estudo em questão, Beck e Beamesderfer (1974) propõem que se obtendo 21 pontos ou mais se pode considerar a existência de depressão clinicamente significativa. A utilização de um ponto de corte mais alto implicará em maior especificidade do diagnóstico de depressão (Roithmann, 1989; Maluf, 2002). Podem ser calculados também os escores dos domínios somático (itens 1 a 13)

e cognitivo-afetivo (itens 14 a 21.). No presente estudo foi calculado apenas o escore total. Ao se testar as propriedades psicométricas do instrumento para os sujeitos do presente estudo observou-se que o alfa de Cronbach variou de 0,76 a 0,91 para os escores totais (valores considerados muito bons); variou de 0,88 a 0,92 para o domínio somático e de 0,32 a 0,80 para o domínio cognitivo-afetivo. Com isso, optamos por utilizar nas análises apenas o escore total e o domínio somático.

4.11.10 Quantificação das medicações requeridas pelos pacientes - (*Medication Quantification Scale - MQS*)

O MQS é um instrumento semi-quantitativo para uso clínico e aplicação em pesquisas para quantificar o uso do regime de medicações em populações de pacientes com dor crônica não-oncológica. O MQS foi desenvolvido em 1992, modificada em 1998 (MQS II) e atualizada em 2003 (MQS III) como uma ferramenta específica para co-quantificar três aspectos relevantes dos medicamentos prescritos para a dor crônica não-oncológica: Classe de medicamentos, posologia e potencial de gerar efeitos colaterais (risco). O escore do MQS é calculado baseado num peso consensual para cada classe farmacológica e multiplicando-o por uma pontuação para a dosagem. Os valores são calculados para cada um dos medicamentos utilizados pelos pacientes são, em seguida, somados para formar a pontuação total do MQS. Estes escores podem fornecer uma medida útil para quantificar o regime das medicações requeridas para o tratamento da dor durante o seguimento do paciente (Harden *et al.*, 2005).

4.12 Exames de laboratório e de imagem

Foram anotados dados relevantes dos exames prévios dos pacientes avaliados.

Todos os pacientes submetidos ao procedimento de epiduroscopia realizaram uma RM nos últimos 6 meses que precederam à inclusão no estudo.

Exames de raios-x da coluna lombar (incidências AP, Perfil em flexão e extensão) foram solicitados a fim de pesquisar anormalidades que pudessem configurar alguns critérios de exclusão, como instabilidade lombar de acordo com os critérios de White e Panjabi (White e Panjabi, 1990). Exames de rotina pré-operatórios foram solicitados em todos os pacientes incluindo hemograma, coagulograma, eletrólitos, dosagem sérica da enzima G6-PD (pesquisa de G6-PD), hormônios tireoidianos e função renal.

Quando foi encontrada alguma anormalidade no exame físico ou nos exames complementares do paciente, ele foi encaminhado para acompanhamento e tratamento específico em outra clínica dentro do complexo HC-FMUSP.

4.13 Avaliação da segurança clínica da aplicação do gás ozônio no espaço epidural

A pesquisa de eventos adversos foi pesquisada pela avaliação clínica do paciente quanto à presença de possíveis efeitos colaterais e ou adversos, analisados de acordo com a terminologia do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC) Version 4.0, 2006* <<http://ctep.cancer.gov>>.

4.14 Cronograma de avaliações

Os pacientes foram analisados mediante um cronograma pré-estabelecido que compreende o período entremarço e junho de 2013. As consultas foram realizadas às sextas-feiras, no horário compreendido entre 9:00 h e 12:00 h, no prédio dos ambulatorios do Instituto Central, enquanto os procedimentos foram realizados no Centro Cirúrgico da Divisão de Neurocirurgia de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, situado no Instituto de Psiquiatria, em horário previamente agendado (Anexo D).

4.14.1 Avaliação pré-intervenção

Seguindo-se o protocolo apresentado, os pacientes foram selecionados previamente no CIDDCN/HC-FMUSP por meio de uma avaliação médica e se estivessem dentro dos critérios de inclusão, apresentou-se o Termo de consentimento Livre e Esclarecido, aplicaram-se os questionários de avaliação e agendou-se o procedimento.

4.14.2 Avaliação pós-intervenção

O avaliador seguiu os critérios de avaliação pré-estabelecidos e os dados foram coletados em fichários apropriados e armazenados nas dependências da unidade de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP. A análise final dos dados foi feita pelo pesquisador escolhido pelo grupo como sendo o único a ter conhecimento

sobre quais sujeitos receberam o ozônio como parte da terapia e quais receberam o oxigênio como placebo.

4.15 Técnica cirúrgica aplicada

O procedimento cirúrgico foi realizado em Centro Cirúrgico, conforme a seguinte técnica:

- a) paciente em decúbito ventral, com venóclise, sem sedação seguido de assepsia e analgesia sistêmica com dipirona 500 a 1000 mg ou tramadol 50 mg endovenosa se houve necessidade durante o procedimento;
- b) administração de 1500 mg de Cefuroxima como antibiótico profilaxia;
- c) infiltração da pele, tecido celular subjacente e periósteo sobre o hiato sacral, com xilocaína a 2%, sem vasoconstrictor e guiando-se por visão radioscópica;
- d) ainda sob visão radioscópica, introduz-se uma agulha de Touhy 18 Gauge no hiato sacral;
- e) passagem do fio guia de 0,9 mm para se certificar se está no espaço epidural; retirada da agulha, ampliação do orifício de entrada com um bisturi lâmina número 11, seguido de dilatador flexível de 2 mm x 17,8 cm por dentro do hiato sacral;
- f) após a retirada do dilatador, permanecendo o fio guia, introduz-se endoscópio com fibra óptica, vídeo guiado, até o nível da fibrose epidural;

- g) durante o procedimento é utilizada uma quantia máxima de 200 mL de solução salina fisiológica (NaCl 0,9%) para irrigação do espaço epidural durante todo o procedimento, como auxílio na progressão e visibilização da imagem endoscópica. Após a localização do tecido anormal (aderência e tecido inflamatório fibrótico), realiza-se a liberação mecânica com o uso do próprio endoscópio, seguida de injeção epidural de 20 mL de O₂-O₃ (ozônio) na concentração de 20 µg/mL ou de oxigênio (placebo);
- h) por fim, suturamos o orifício de entrada e fazemos um curativo sobre o local.

Não foi injetado corticosteróide ou anestésico local no espaço epidural. Não foi injetado O₂-O₃ caso ocorra perfuração da dura-máter durante o procedimento.

O paciente fica em repouso absoluto por três horas e é liberado entre 12 e 24 horas após o procedimento, caso não aconteçam anormalidades.

Para melhor compreensão do procedimento, a Figura 6 representa a anatomia do hiato sacral e as Figuras de 7 a 14, a sequência da técnica cirúrgica adotada.

Figura 6 - Anatomia do hiato sacral [FONTE: Modificado de Schütze (2008. p. 64)]

Figura 7 - Introdução do cateter vídeo-guiado por dentro do hiato sacral

Figura 8 - Injetando o gás no espaço epidural

Figura 9 - Observa-se o cateter na espaço epidural lombar

Figura 10 - Introdução do cateter por dentro do hiato sacral, guiado por fluoroscopia

Figura 11 - Introdução do fio guia por dentro do hiato sacral

Figura 12 - Observa-se o cateter no espaço epidural sacral

Figura 13 - Raiz Nervosa e vaso sanguíneo

Figura 14 - Fibrose epidural

4.16 Cegamento do estudo

Nem os membros da equipe médica, nem o paciente teve o conhecimento se o que foi injetado é ozônio ou oxigênio. Coube a uma enfermeira levar uma seringa de vidro contendo 20 mL de gás quando lhe for solicitada. Neste momento, uma auxiliar de enfermagem dispersa no ar ambiente 20 mL de ozônio, que tem cheiro característico (semelhante a chuva), a fim de permitir que todos os membros da equipe sintam o mesmo odor durante o procedimento. Deste modo, apenas a equipe de enfermagem do centro cirúrgico teve conhecimento de qual substância foi injetada no espaço epidural.

4.17 Equipamentos utilizados no procedimento

O ozônio é altamente reativo e instável na temperatura ambiente, por isso deve ser produzido no momento em que vai ser aplicado. Utilizamos um gerador de ozônio Philozon® (Balneário Camboriú, Santa Catarina, Brasil). Para injetarmos o ozônio no espaço epidural, utilizamos uma seringa de vidro por que o ozônio reage com a borracha de látex dos êmbolos de seringas convencionais.

A epiduroscopia foi realizada com um sistema de mieloscopia (Flexible Fiber Optic Endoscope - Model 3000E; Myelotec®, Roswell, GA, USA) constituído de agulha de punção, dilatadores, mieloscópio e fibra óptica.

Além desses equipamentos utilizamos raios-x (fluoroscopia) como auxílio à técnica cirúrgica.

4.18 Análise dos dados

Os dados foram inseridos no banco de dados do programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc. Chicago, USA*) na versão 17. Em seguida, realizaram-se as checagens de consistência, por meio do alfa de Cronbach de cada escala e subescala, com as correções pertinentes.

4.18.1 Tamanho da amostra

O cálculo da amostra foi baseado num estudo prévio controlado por placebo, ozônio versus oxigênio (Azarpazhooh *et al.*, 2009). O tamanho de cada grupo foi determinado considerando-se: margem de erro de 5,0%; poder de 80,0%; valores esperados das diferenças iguais a 2 pontos entre os dois grupos (epiduroscopia com oxigênio e epiduroscopia com ozônio) na variação entre a avaliação inicial e as demais avaliações em relação à média da EVA; desvio padrão de 2 pontos em cada grupo. O tamanho foi determinado em 17 pacientes. O tamanho da amostra foi aumentado em 30% por compensar possíveis perdas durante o seguimento. Assim, o tamanho da amostra inicial para este estudo foi de 44 pacientes.

A pesquisa foi realizada com 20 pacientes no grupo da epiduroscopia com oxigênio e 23 no grupo da epiduroscopia com ozônio.

O cálculo foi realizado no programa PC-SIZE (PC-SIZE Gerald e Dallan, 1990), sendo necessário um valor de 17 pacientes em cada grupo.

A fórmula para determinação do tamanho amostral foi:

$$n = \frac{2s_c^2 (t_{\alpha,v} + t_{\beta,v})}{(m_1 - m_2)^2}$$

Onde S_c é o desvio padrão combinado das duas amostras e $t_{\alpha,v}$ e $t_{\beta,v}$ são os valores da distribuição t-Student correspondente à confiabilidade e o poder; m_1 e m_2 correspondem às médias de dois grupos (piloto, outro estudo, p.ex.) (Zar, 1999).

Na análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas, percentuais e as medidas estatísticas médias, desvio padrão, mediana e coeficiente de correlação de Spearman e foram utilizados os testes estatísticos: Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher quando as

condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificados e t-Student ou Mann-Whitney para as escalas numéricas. Ressalta-se que o teste t-Student ocorreu quando foi verificada a hipótese de normalidade em cada grupo ou subgrupo e o teste de Mann-Whitney quando a referida hipótese foi rejeitada. Para a hipótese de correlação nula foi utilizado o teste t-Student.

Para avaliar a influência das variáveis independentes que tem influência na variação (diferença entre o pré-operatório e avaliação com um ano) em cada uma das variáveis dependentes ou resposta (EVA, ODI, média dos quatro domínios do WHOQOL-Bref, Roland-Morris, MQS, McGill, DN4, inventário de depressão de Beck, inventário breve da dor - intensidade e interferência, média dos quatro momentos do IMG-P e média dos quatro momentos do IMG-A) foram ajustadas regressões lineares multivariadas com as variáveis independentes através do processo de seleção de variáveis pelo método “Backward” (para trás) com $p < 0,10$. Para verificar a influência das variáveis independentes sobre todas as variáveis dependentes foram ajustados dois modelos de regressão linear multivariado com respostas múltiplas.

Para verificar a hipótese de normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk e a verificação da hipótese de igualdade de variâncias foi realizado através do teste F de Levene.

A margem de erro utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5,0%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) na versão 17.

4.18.2 Casuística

No período entre fevereiro de 2009 a junho de 2012, foram avaliados 215 pacientes em 310 atendimentos do ambulatório ANCL-3013 do CIDDCN/HC-FMUSP. Seguindo-se os critérios de inclusão, selecionamos uma amostra de 117 pacientes elegíveis para o procedimento, 65 saíram do protocolo pelos critérios de exclusão ou espontaneamente e 52 foram submetidos à técnica da epiduroscopia, combinada com ozônio ou placebo (oxigênio). Um paciente foi excluído devido à deficiência de G6PD. Portanto, 43 concluíram as avaliações previstas no protocolo inicial (Figura 15, Anexo C).

Figura 15 - Diagrama de fluxo dos pacientes

A idade dos pacientes analisados variou de 32 a 69 anos, teve média de 47,59 anos, mediana de 47,00 anos e desvio padrão de 9,75 anos.

Mais da metade (62,8%) dos pacientes tinham de 32 a 49 anos e os 37,2% restante tinham 50 a 69 anos; um pouco mais da metade (51,2%) era do sexo feminino; 72,1% era composta de casados e os 29,7% eram solteiros; os dois maiores percentuais corresponderam aos pacientes com fundamental incompleto (51,2%) e ensino médio/superior (30,2%) e os 18,6% restante tinham ensino fundamental; em relação à situação trabalhista os dois maiores percentuais corresponderam aos que estavam em “licença do Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS)” (39,5%) e “aposentado” (34,9%).

Na Tabela 1 apresentam-se as distribuições dos pacientes no grupo total e em cada grupo. Pode-se observar que não houve diferença significativa entre os dois grupos para nenhuma das variáveis de caracterização ($p > 0,05$).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes de acordo com os dados de caracterização sócio-demográfica, segundo os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)

Variável	Substância aplicada				Grupo total		Valor de p
	Oxigênio		Ozônio				
	n	%	n	%	n	%	
TOTAL	20	100,0	23	100,0	43	100	
Faixa etária (anos)							
32 a 49	10	50,0	17	73,9	27	62,8	p ⁽¹⁾ = 0,097
50 a 69	10	50,0	6	26,1	16	37,2	
Sexo							
Masculino	10	50,0	12	52,2	22	51,2	p ⁽¹⁾ = 0,565
Feminino	10	50,0	11	47,8	21	48,8	
Estado civil							
Solteiro	3	15,0	5	21,7	8	18,6	p ⁽²⁾ = 0,184
Casado	13	65,0	18	78,3	31	72,1	
Divorciado	2	10,0	-	-	2	4,7	
Viúvo	2	10,0	-	-	2	4,7	
Escolaridade							
Fundamental incompleto	10	50,0	12	52,2	22	51,2	p ⁽²⁾ = 0,606
Fundamental	5	25,0	3	13,0	8	18,6	
Médio/ Superior	5	25,0	8	34,8	13	30,2	
Situação trabalhista							
Aposentado	8	40,0	7	30,4	15	34,9	p ⁽¹⁾ = 0,788
Trabalhando	1	5,0	1	4,3	2	4,7	
Licença INSS	8	40,0	9	39,1	17	39,5	
Autônomo	2	10,0	2	8,7	4	9,3	
Dona de casa	1	5,0	1	4,3	2	4,7	
Desempregado	-	-	3	13,0	3	7,0	

(*): Diferença significativa a 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

Dos 43 pacientes analisados do grupo total, 27 (62,8%) tinha de 32 a 49 anos de idade e 16 (37,2%) tinha de 50 a 69 anos.

Do grupo total analisado, 21 (48,8%) eram do sexo feminino e 22 (51,2%) eram do sexo masculino.

Na Tabela 2 pode-se observar que as profissões mais frequentes entre os pacientes pesquisados foram: dona de casa (12%), auxiliar de escritório (5%), costureira (5%) e metalúrgico (5%).

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes quanto à profissão, segundo os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)

Variável	Substância aplicada				Grupo total	
	Oxigênio		Ozônio			
	n	%	n	%	n	%
Dona de casa	2	10	3	13	5	12
Auxiliar de escritório	0	0	2	9	2	5
Costureira	1	5	1	4	2	5
Açougueiro	0	0	2	9	2	5
Auxiliar de enfermagem	1	5	0	0	1	2
Auxiliar de serviços	1	5	0	0	1	2
Auxiliar de expedição	0	0	1	4	1	2
Babá	1	5	0	0	1	2
Bioquímico	0	0	1	4	1	2
Carpinteiro	0	0	1	4	1	2
Comerciante	0	0	1	4	1	2
Construção civil	1	5	0	0	1	2
Enfermeira	2	10	0	0	2	5
Estoquista	0	0	1	4	1	2
Faxineira	0	0	1	4	1	2
Frentista	1	5	0	0	1	2
Inspetor de qualidade	1	5	0	0	1	2
Mecânico	1	5	0	0	1	2
Metalúrgico	2	10	1	4	3	7
Motorista	1	5	2	9	3	7
Pedreiro	0	0	2	9	2	5
Pintor	0	0	1	4	1	2
Professor	0	0	1	4	1	2
Químico	0	0	1	4	1	2
Secretária	1	5	0	0	1	2
Serviços gerais	0	0	1	4	1	2
Tapeceiro	1	5	0	0	1	2
Vendedor	1	5	0	0	1	2
Autônomo	1	5	0	0	1	2
Aposentado	1	5	0	0	1	2
TOTAL	20		23		43	

Dos resultados clínicos contidos na Tabela 3 destaca-se que: os dois maiores percentuais corresponderam aos pacientes que tinham: três anos ou mais (32,4%) desde o início da dor, ou entre um e dois anos (29,7%); 62,2% havia sido submetida a uma cirurgia e 24,3% a duas cirurgias; 70,3% havia iniciado acompanhamento no grupo da dor HC-FMUSP no período

2006 a 2010 e o menor percentual (8,1%) de 1990 a 2000. A presença de artrodese cirúrgica foi registrada em 29,7%, diabetes em 16,2%, o câncer em um paciente, trauma em 8,1% pacientes e hábito de tabagismo em 13,5%.

As duas localizações da dor mais frequentes foram: L5 + S1 (37,8%), L5 (18,9%) e S1 (18,9%). As duas classificações do CID com maiores percentuais corresponderam a: “Radiculopatia” (37,8%) e Lombociatalgia (32,4%). Os tratamentos que tinham sido realizados foram: fisioterapia (94,6%), acupuntura (43,2%), bloqueio de ponto gatilho (27,0%) e “saúde mental” (27,0%).

Não ocorreram diferenças significativas entre os grupos em relação à nenhuma das variáveis de dados clínicos ($p > 0,05$).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes quanto aos dados clínicos, segundo os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)

Variável	Grupos										Grupo total		Valor de p
	EPO ₂ CL		EPO ₂ SL		EPO ₃ CL		EPO ₃ SL						
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
TOTAL	7	100,0	13	100,0	15	100,0	8	100,0	43	100,00			
Tempo de início da dor até a primeira cirurgia													
Menos de um ano	-	-	3	25,0	1	9,1	2	25,0	6	16,2	p ⁽¹⁾ = 0,337		
De 1 a < de 2 anos	3	50,0	3	25,0	5	45,5	-	-	11	29,7			
2 a < de 3 anos	1	16,7	1	8,3	3	27,3	3	37,5	8	21,6			
3 anos ou mais	2	33,3	5	41,7	2	18,2	3	37,5	12	32,4			
Número de cirurgias													
Uma	3	50,0	7	58,3	7	63,6	6	75,0	23	62,2	p ⁽¹⁾ = 0,823		
Duas	1	16,7	4	33,3	3	27,3	1	12,5	9	24,3			
Três ou mais	2	33,3	1	8,3	1	9,1	1	12,5	5	13,5			
Ano de entrada no grupo de dor HC-FMUSP													
1990 a 2000	1	16,7	1	8,3	1	9,1	-	-	3	8,1	p ⁽¹⁾ = 0,248		
2001 a 2005	2	33,3	3	25,0	-	-	3	37,5	8	21,6			
2006 a 2010	3	50,0	8	66,7	10	90,9	5	62,5	26	70,3			
Artrose	1	16,7	4	33,3	4	36,4	2	25,0	11	29,7	p ⁽¹⁾ = 0,889		
Diabetes Mellitus	2	33,3	3	25,0	1	9,1	-	-	6	16,2	p ⁽¹⁾ = 0,293		
Câncer	-	-	-	-	-	-	1	12,5	1	2,7	p ⁽¹⁾ = 0,378		
Trauma	-	-	1	8,3	2	18,2	-	-	3	8,1	p ⁽¹⁾ = 0,669		
Hábito do tabagismo	-	-	2	16,7	2	16,2	1	12,5	5	13,5	p ⁽¹⁾ = 0,847		
Localização da dor													
L4	-	-	-	-	2	18,2	1	12,5	3	8,1	p ⁽¹⁾ = 0,196		
L5	3	50,0	1	8,3	1	9,1	2	25,0	7	18,9			
L4 + L5	-	-	-	-	-	-	1	12,5	1	2,7			
L5 + S1	3	50,0	3	25,0	6	54,5	2	25,0	14	37,8			
S1	-	-	5	41,7	1	9,1	1	12,5	7	18,9			
Sem padrão dermatomo	-	-	3	25,0	1	9,1	1	12,5	5	13,5			

Continua

Conclusão

Variável	Grupos										Valor de p
	EPO ₂ CL		EPO ₂ SL		EPO ₃ CL		EPO ₃ SL		Grupo total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
CID											
Radiculopatia	4	66,7	3	25,0	5	45,5	2	25,0	14	37,8	p ⁽¹⁾ = 0,117
Lombociatalgia	1	16,7	7	58,3	2	18,2	2	25,0	12	32,4	
Radiculopatia + Lombociatalgia	-	-	-	-	3	27,3	1	12,5	4	10,8	
Radiculopatia + Lombalgia	-	-	1	8,3	-	-	1	12,5	2	5,4	
Lombalgia	1	16,7	1	8,3	-	-	-	-	2	5,4	
Fibromialgia	-	-	-	-	1	9,1	-	-	1	2,7	
Não informado	-	-	-	-	-	-	2	25,0	2	5,4	
Tratamento prévio											
Bloqueio de ponto gatilho miofascial	2	33,3	5	41,7	2	18,2	1	12,5	10	27,0	p ⁽¹⁾ = 0,517
Fisioterapia	6	100,0	12	100,0	10	90,9	7	87,5	35	94,6	p ⁽¹⁾ = 0,658
Acupuntura	2	33,3	8	66,7	2	18,2	4	50,0	16	43,2	p ⁽¹⁾ = 0,114
Saúde mental	2	33,3	6	50,0	2	18,2	-	-	10	27,0	p ⁽¹⁾ = 0,076

EPO₂CL - Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio; EPO₂SL - Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio; EPO₃CL - Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio e EPO₃SL - Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio.

(1): Através do teste Exato de Fisher

5 RESULTADOS

5.1 Estudo das variáveis nos grupos (epiduroscopia com oxigênio (EPO₂) versus epiduroscopia com ozônio (EPO₃))

Os resultados comparativos das variáveis dependentes EVA, ODI, Roland-Morris, McGill, WHOQOL-Bref, DN4, NPSI, MQS, BPI, Inventário de Depressão de Beck, IMG-P e IMG-A entre os dois grupos **EPO₂ e EPO₃** e para cada um dos tempos analisados, em termos dos valores da média e/ou variação absoluta e percentual entre o tempo pré-operatório e um ano pós-procedimento, não mostraram diferenças significativas ($p > 0,05$), para a margem de erro fixada (5%) (Tabela 4).

Diante deste resultado, decidimos realizar análise por meio de regressão multivariada com o objetivo de estudar possíveis fatores que interferiram no resultado final pelo comportamento das variáveis dependentes na presença das variáveis independentes, observando tudo o que influenciou na variação dos escores nos tempos analisados bem como o resultado final. Os resultados das regressões são mostrados a seguir. As tabelas completas estão no Anexo O.

Tabela 4 - Estudo das variáveis dependentes segundo os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)

Variáveis	Substância aplicada pré-operatório			Substância aplicada um ano pós-operatório			Valor de p
	Oxigênio	Ozônio	Valor de p	Oxigênio	Ozônio	Valor de p	
	Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)		Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)		
1 ano após o procedimento							
VAS	8,40 ± 1,60 (9,00)	8,26 ± 1,36 (8,00)	p ⁽¹⁾	5,33 ± 3,22 (6,00)	4,65 ± 3,31 (6,00)	p ⁽¹⁾	
ODI	50,20 ± 13,59 (50,50)	45,52 ± 11,59 (46,00)	p ⁽²⁾	41,83 ± 19,89 (46,00)	30,35 ± 17,26 (30,00)	p ⁽²⁾	
McGill TOTAL	40,75 ± 13,78 (41,50)	38,00 ± 11,25 (39,00)	p ⁽³⁾	24,61 ± 15,99 (29,00)	25,90 ± 15,48 (28,00)	p ⁽³⁾	
Roland-Morris	17,70 ± 5,75 (17,50)	17,91 ± 5,71 (20,00)	p ⁽¹⁾	15,11 ± 6,26 (15,00)	12,16 ± 8,24 (13,00)	p ⁽²⁾	
MQS	15,03 ± 8,33 (13,80)	14,41 ± 4,68 (13,20)	p ⁽²⁾	6,16 ± 6,31 (34,60)	9,84 ± 7,99 (32,50)	p ⁽²⁾	
NPSI	5,12 ± 2,42 (5,47)	4,79 ± 2,21 (5,23)	p ⁽²⁾	4,36 ± 3,48 (3,98)	3,44 ± 2,82 (3,00)	p ⁽²⁾	
BPI Intensidade	5,56 ± 1,73 (6,65)	6,38 ± 1,66 (6,00)	p ⁽¹⁾	5,42 ± 2,64 (6,25)	4,71 ± 2,43 (5,37)	p ⁽²⁾	
BPI Interferência	6,77 ± 2,45 (7,14)	6,03 ± 2,26 (6,14)	p ⁽¹⁾	5,33 ± 2,54 (5,78)	4,53 ± 2,67 (4,79)	p ⁽¹⁾	
WHOQOL-Bref Físicos	35,00 ± 13,24 (32,14)	34,45 ± 13,20 (32,14)	p ⁽¹⁾	52,58 ± 23,46 (50,0)	61,61 ± 22,91 (64,28)	p ⁽¹⁾	
WHOQOL-Bref Psicológicos	44,58 ± 20,06 (45,83)	46,38 ± 16,72 (41,67)	p ⁽¹⁾	62,27 ± 21,41 (64,58)	62,50 ± 23,49 (60,42)	p ⁽¹⁾	
WHOQOL-Bref Social	47,92 ± 17,29 (50,00)	52,54 ± 24,29 (50,00)	p ⁽¹⁾	62,50 ± 17,44 (66,67)	69,17 ± 26,64 (75,00)	p ⁽²⁾	
WHOQOL-Bref Ambientais	39,22 ± 12,92 (37,50)	43,61 ± 11,97 (46,87)	p ⁽¹⁾	47,57 ± 15,25 (46,88)	52,65 ± 14,27 (51,56)	p ⁽¹⁾	
IDB Soma total	16,89 ± 9,20 (18,00)	18,09 ± 10,14 (17,00)	p ⁽²⁾	15,67 ± 10,26 (14,50)	9,84 ± 9,22 (7,00)	p ⁽¹⁾	
DN4	2,48 ± 2,09 (3,00)	2,74 ± 1,97 (2,00)	p ⁽¹⁾	2,13 ± 2,12 (2,00)	3,16 ± 2,50 (3,00)	p ⁽¹⁾	
30 dias							
ICGM-P	2,45 ± 1,32 (2,00)	1,91 ± 1,13 (1,00)	p ⁽¹⁾	2,78 ± 1,70 (2,50)	2,60 ± 1,70 (2,00)	p ⁽¹⁾	
ICGM-A	2,50 ± 1,43 (2,50)	1,87 ± 1,10 (1,00)	p ⁽¹⁾	2,78 ± 1,70 (2,50)	2,40 ± 1,35 (2,00)	p ⁽¹⁾	

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Mann-Whitney.

(2): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

5.2 Regressões lineares multivariadas para as variações: EVA, ODI, MQS, Roland-Morris, WHOQOL-Bref, McGill, DN4, inventário de depressão de Beck e médias do IMG-P e do IMG-A segundo as variáveis independentes

Nas Tabelas 5 e 6 apresentam-se os resultados das regressões multivariadas com processo de escolha para a variação da variação com um ano e o pré-operatório com cada uma das variáveis dependentes: EVA, ODI, MQS, Roland-Morris, média dos domínios do WHOQOL-Bref, McGill, DN4, soma das questões do inventário de depressão de Beck, inventário breve de dor (domínios intensidade e interferência), média dos quatro momentos do IMG-P e do IMG-A.

Para a EVA no ajuste inicial das regressões foram consideradas as seguintes variáveis: sexo, idade, substância aplicada, ocorrência de litígio, número de cirurgias, tempo de dor, ocorrência de dor neuropática, ocorrência de déficit sensitivo e ocorrência de déficit motor. Para obtenção do modelo final foi utilizado o processo de seleção “Backward” (passo para trás) com $p < 0,10$ na saída. Idade, número de cirurgias e tempo de dor foram consideradas como variáveis numéricas. Ressalta-se que as variáveis: litígio, substância aplicada, sexo, dor neuropática, ocorrência de déficit sensitivo e ocorrência de déficit motor foram consideradas variáveis “Dummy” (variáveis categóricas, com apenas duas possibilidades, 0 ou 1) sendo consideradas como referência (categoria base = 0): substância oxigênio, ausência de litígio, sexo feminino, ausência de dor neuropática, ausência de déficit sensitivo, ausência de déficit motor. As variáveis: idade, número de cirurgias e tempo de dor foram consideradas como variáveis numéricas.

A Tabela 5 mostra a escolha das variáveis: substância aplicada, litígio e dor neuropática, sendo que substância aplicada e litígio foram significativas a 5,0% na variação da EVA. Por meio do sinal dos coeficientes, a presença de litígio e dor neuropática tende a diminuir o efeito da intervenção intensidade da dor (menor redução EVA) por que estes foram negativos. Por outro lado, enquanto a utilização da substância ozônio tende a influenciar positivamente em relação ao oxigênio por que o coeficiente foi positivo. O valor do R^2 (coeficiente de determinação) foi 0,443 e o modelo de hipótese de coeficientes nulos é rejeitado (ou seja, o modelo é aceito).

Em relação à variável ODI, se verifica a escolha das variáveis: sexo, substância aplicada e litígio com todas três significativas a 5,0%. O sexo masculino e a utilização do ozônio influenciaram positivamente o ODI enquanto que a presença de litígio influenciou negativamente (coeficiente negativo). O coeficiente de determinação foi 0,309 e o modelo foi aceito ($p < 0,01$).

No estudo da variação de MQS, litígio foi a única variável selecionada como significativa ($p < 0,001$), sendo que a mesma reduz a variação, ou seja, os pacientes que tinham a presença de litígio tenderam a utilizar maior quantidade de medicações. O coeficiente de determinação foi apenas 0,221, sendo o modelo aceito ($p = 0,003$; $p < 0,05$).

Tabela 5 - Resultados da regressão linear multivariada para a variação entre o pré-operatório e a avaliação com um ano das variáveis dependentes: EVA, ODI e MQS em relação às variáveis independentes com processo de seleção para $p < 0,10$ na saída, (CD-HC-FMUSP - 2014)

Variável dependente	Variável independente	Coeficiente		Valor de p
		Bruto	Ajustado	
EVA				
	Substância aplicada (ozônio)	2,075	0,304	0,031*
	Presença de Litígio	-4,497	-0,660	< 0,001*
	Presença de Dor neuropática	-1,595	-0,226	0,087
		Valor do R^2		$R^2 = 0,443$
		Valor p ajuste do modelo		$p < 0,001^*$
ODI				
	Sexo (masculino)	11,574	0,399	0,016*
	Substância aplicada (ozônio)	10,278	0,355	0,025*
	Presença Litígio	-16,645	-0,575	0,001*
		Valor do R^2		$R^2 = 0,309$
		Valor p ajuste do modelo		$p = 0,005^*$
MQS				
	Presença de Litígio	-8,961	-,0,470	0,003*
		Valor do R^2		$R^2 = 0,221$
		Valor p ajuste do modelo		$p = 0,003^*$

(*): Significativo a 5,0%.

A Tabela 6 mostra a escolha das variáveis: sexo, idade, litígio, tempo da dor, dor neuropática e déficit motor, sendo que as variáveis sexo e litígio foram significativas a 5,0% na explicação da variação da média dos domínios do WHOQOL-Bref. A variável sexo masculino aumentou a variação enquanto as outras quatro variáveis citadas reduziram a variação da média dos domínios do WHOQOL-Bref. O valor do coeficiente de determinação foi 0,339 e o modelo foi aceito ($p < 0,05$).

Tabela 6 - Resultados da regressão linear multivariada para a variação um ano e o pré-operatório da média dos domínios do WHOQOL-Bref em relação às variáveis independentes com processo de seleção para $p < 0,10$ na saída, (CD-HC-FMUSP - 2014)

WHOQOL-Bref	Variável independente	Coeficiente		Valor de p
		Bruto	Ajustado	
Média dos domínios				
	Sexo masculino	13,199	0,408	0,025*
	Presença de Litígio	-19,795	-0,613	0,001*
	Maior Tempo de dor	-0,762	-0,271	0,088
	Presença de Dor neuropática	-10,325	-0,308	0,064
	Presença de Déficit motor	-11,344	-0,318	0,070
Valor do R ²		R ² = 0,339		
Valor p ajuste do modelo		p = 0.017*		

(*): Significativo a 5,0%.

A regressão com a variável independente Roland-Morris não foi realizada porque idade foi a única variável selecionada e esta não foi significativa a 5,0% ($p > 0,05$). Nenhuma variável independente foi significativa para explicar as variações das variáveis dependentes: NPSI, Inventário breve da dor – intensidade e inventário breve da dor (domínio interferência).

Na regressão da variação da dor neuropática (DN) não foi considerada a variável categórica dor neuropática.

Após a constatação de que a variável litígio foi significativa na explicação da variação das variáveis dependentes em cada tempo bem como as diferenças absolutas e percentuais, foram analisadas segundo os subgrupos formados pela combinação das variáveis: grupo (substância aplicada) e litígio.

Na Tabela 7 pode-se observar a seleção das variáveis litígio e número de cirurgias previamente realizadas, ambas foram encontradas significativas a 5,0%. Deste modo, o litígio reduz a variação do McGill e maior número de cirurgias aumenta a variação da referida variável.

Para dor neuropática foram significativas idade e substância aplicada, sendo que apenas idade foi significativa a 5,0% e aumenta a variação da resposta.

Para inventário de depressão de Beck foram escolhidas substância, litígio e déficit sensitivo, sendo todas três significativas a 5,0% e a substância e o déficit sensitivo aumentavam a variação da variável enquanto que litígio reduz a variação.

Tabela 7 - Resultados da regressão linear multivariada para a variação entre o pré-operatório e a avaliação com um ano das variáveis dependentes: McGill total, dor neuropática e inventário de depressão de Beck (soma das questões) em relação às variáveis independentes com processo de seleção para $p < 0,10$ na saída, (CD-HC-FMUSP - 2014)

Variável dependente	Variável independente	Coeficiente		Valor de p
		Bruto	Ajustado	
McGill total				
	Presença de Litígio	-18,357	-0,467	0,002*
	Maior número de cirurgias prévias	9,195	0,352	0,019*
Valor do R ²			R ² = 0,296	
Valor p ajuste do modelo			p = 0,002*	
Dor neuropática				
	Idade maior	0,117	0,409	0,010*
	Substância aplicada (ozônio)	1,335	0,255	0,099
Valor do R ²			R ² = 0,177	
Valor p ajuste do modelo			p = 0,022*	
Inventário de depressão de Beck				
	Substância aplicada (ozônio)	9,76	0,46	0,005*
	Presença de Litígio	-8,01	-0,38	0,020*
Valor do R ²			R ² = 0,254	
Valor p ajuste do modelo			p = 0,007*	

(*): Significativo a 5,0%.

Tabela 8 - Resultados da regressão linear multivariada para as variáveis: médias do IMG-P e IMG-A entre os momentos avaliados em relação às variáveis independentes com processo de seleção para $p < 0,10$ na saída, (CD-HC-FMUSP - 2014)

Variável dependente	Variável independente	Coeficiente		Valor de p
		Bruto	Ajustado	
Média IMG-P	Sexo masculino	-1,083	-0,428	0,006*
	Substância aplicada (ozônio)	-0,731	-0,289	0,047*
	Presença de Litígio	1,805	0,715	<0,001*
	Valor do R^2		$R^2 = 0,403$	
	Valor p ajuste do modelo		$p < 0,001^*$	
Média IMG-A	Sexo masculino	-0,831	-0,328	0,040*
	Substância aplicada (ozônio)	-0,746	-0,294	0,052
	Presença de Litígio	1,717	0,678	< 0,001*
	Valor do R^2		$R^2 = 0,351$	
	Valor p ajuste do modelo		$p = 0,002^*$	

(*): Significativo a 5,0%.

5.3 Estudo entre os subgrupos (substância aplicada versus litígio) para EVA, ODI, MQS e média dos domínios do WHOQOL-Bref

5.3.1 Estudo da EVA segundo a avaliação e os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)

Nas Tabelas 9 a 12 são apresentados os resultados dos quatro subgrupos formados pela combinação dos dois gases aplicados durante a epiduroscopia, “oxigênio” e “ozônio” e nas situações “com litígio” e “sem litígio” com as quatro comparações entre os subgrupos: EPO₂CL *versus* EPO₂SL, EPO₂CL *versus* EPO₃SL, EPO₃CL *versus* EPO₂CL e EPO₃SL *versus* EPO₂SL para cada uma das escalas das variáveis respostas (EVA, ODI, MQS e média dos domínios do WHOQOL-Bref) em cada uma das avaliações.

A análise sequencial das médias do EVA (Tabela 9) demonstrou que houve redução a partir da avaliação com 24 horas em todos os quatro subgrupos desde o pré-operatório, sendo que houve redução progressivamente maior no grupo de EPO₃SL. Em todos os subgrupos as médias na avaliação com um ano foram correspondentemente menores que na avaliação do pré-operatório, sendo que as maiores reduções ocorreram nos subgrupos EPO₃SL e EPO₂SL (Tabela 9). Foram comprovadas diferenças significativas entre os subgrupos: EPO₃CL e EPO₃SL, exceto na avaliação do pré-operatório, e entre EPO₂SL com EPO₃SL nas avaliações: 24 horas, seis meses, um ano e nas diferenças absoluta e percentual. Para estas situações (24h até um ano) se verifica que as médias foram correspondentemente mais elevadas entre os pacientes do grupo EPO₃CL que no grupo EPO₃SL, enquanto que as médias da variação foram mais elevadas nos subgrupos sem litígio. As médias dos subgrupos sem litígio foram mais elevadas quando foi utilizado o oxigênio do que o ozônio. Assim, a EVA foi maior no grupo do oxigênio (na ausência de litígio).

Tabela 9 - Estatísticas da EVA, segundo a avaliação e o grupo (CD-HC-FMUSP - 2014)

Avaliação	Subgrupos				p ⁽¹⁾	p ⁽²⁾	p ⁽³⁾	p ⁽⁴⁾
	Oxigênio		Ozônio					
	EPO ₂ CL Média ± DP (Mediana)	EPO ₂ SL Média ± DP (Mediana)	EPO ₃ CL Média ± DP (Mediana)	EPO ₃ SL Média ± DP (Mediana)				
Pré-operatório	8,13 ± 1,73 (8,50)	8,58 ± 1,56 (9,00)	8,14 ± 1,23 (8,00)	8,44 ± 1,59 (8,00)	0,551 ^(a)	0,511 ^(a)	0,918 ^(a)	0,797 ^(a)
24 horas	5,63 ± 2,61 (6,00)	5,83 ± 2,59 (5,50)	5,21 ± 2,01 (5,00)	2,22 ± 1,56 (3,00)	0,863 ^(b)	0,001* ^(b)	0,683 ^(b)	0,002* ^(b)
30 dias	6,50 ± 3,16 (7,00)	4,75 ± 2,93 (5,00)	5,71 ± 1,90 (6,00)	3,33 ± 3,24 (3,00)	0,221 ^(b)	0,037* ^(b)	0,472 ^(b)	0,307 ^(b)
3 meses	6,25 ± 3,01 (6,50)	4,42 ± 3,20 (4,50)	5,79 ± 2,08 (6,00)	3,00 ± 3,16 (3,00)	0,184 ^(a)	0,012* ^(a)	0,595 ^(a)	0,301 ^(a)
6 meses	6,50 ± 3,73 (7,00)	4,92 ± 2,88 (5,00)	6,15 ± 2,73 (6,00)	1,29 ± 1,70 (0,00)	0,300 ^(a)	0,001* ^(a)	0,565 ^(a)	0,009* ^(a)
1 ano	7,00 ± 2,83 (7,50)	4,50 ± 3,18 (4,00)	6,48 ± 2,50 (7,00)	1,29 ± 1,38 (1,00)	0,145 ^(a)	0,001* ^(a)	0,587 ^(a)	0,028* ^(a)
Diferença absoluta	1,00 ± 2,76 (0,50)	4,08 ± 3,00 (3,50)	1,61 ± 2,40 (1,00)	7,29 ± 2,81 (8,00)	0,069 ^(a)	<0,001* ^(a)	0,666 ^(a)	0,037* ^(a)
Diferença percentual	9,13 ± 43,39 (5,00)	48,26 ± 34,44 (50,00)	19,16 ± 30,70 (12,50)	81,78 ± 23,04 (90,00)	0,077 ^(a)	0,001* ^(a)	0,588 ^(a)	0,049* ^(a)

(*) : Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Comparação entre os grupos: EPO₂CL x EPO₂SL.

(2): Comparação entre os grupos: EPO₃CL x EPO₃SL.

(3): Comparação entre os grupos: EPO₂CL x EPO₃CL.

(4): Comparação entre os grupos: EPO₂SL x EPO₃SL.

(a): Através do teste de Mann-Whitney.

(b): Através do teste de t-Student com variâncias iguais.

Gráfico 1 - Média da EVA segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)

EPO₂CL - Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio; EPO₂SL - Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio; EPO₃CL - Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio e EPO₃SL - Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio; EVA = Escala Visual Analógica.

5.3.2 Estudo da ODI segundo a avaliação e os grupos (CD-HC-FMUSP - 2014)

A análise dos resultados do ODI revelou que houve redução a partir dos 30 dias em todos os quatro subgrupos em relação ao pré-operatório, sendo que a maior redução ocorreu no subgrupo EPO₃SL e a menor redução, no subgrupo EPO₂CL. Em todos os subgrupos as médias na avaliação com um ano foram correspondentemente menores do que na avaliação do pré-operatório, sendo as maiores reduções ocorreram nos subgrupos EPO₃SL e EPO₂SL e a menor no subgrupo EPO₂CL (Tabela 10).

Foram comprovadas diferença significativas entre os subgrupos: EPO₃CL e EPO₃SL exceto nas avaliações do pré-operatório e 30 dias e

entre EPO₂SL e EPO₃SL nas avaliações: pré-operatório, 30 dias, três meses e seis meses.

Para as situações com diferenças significativas se verifica que as médias foram correspondentemente mais elevadas entre os pacientes do grupo EPO₃CL que no grupo EPO₃SL. As médias do subgrupo sem litígio foram correspondentemente mais elevadas quando foi utilizado o oxigênio que o ozônio, enquanto que as médias da variação foram mais elevadas no subgrupo com ozônio.

Tabela 10 - Estatísticas da ODI segundo a avaliação e o grupo (CD-HC-FMUSP - 2014)

Avaliação	Subgrupos						p ⁽¹⁾	p ⁽²⁾	p ⁽³⁾	p ⁽⁴⁾
	Oxigênio			Ozônio						
	EPO ₂ CL Média ± DP (Mediana)	EPO ₂ SL Média ± DP (Mediana)	EPO ₃ CL Média ± DP (Mediana)	EPO ₃ SL Média ± DP (Mediana)						
Pré-operatório	47,25 ± 13,09 (47,00)	52,17 ± 14,12 (51,00)	49,00 ± 12,47 (51,00)	40,11 ± 7,91 (42,00)	0,443 ^(a)	0,072 ^(a)	0,759 ^(a)	0,033 ^(a)		
30 dias	44,25 ± 20,91 (53,00)	41,25 ± 21,33 (44,00)	41,64 ± 13,66 (47,00)	24,89 ± 23,96 (24,00)	0,865 ^(b)	0,082 ^(c)	0,471 ^(b)	0,115 ^(a)		
3 meses	46,50 ± 21,37 (55,00)	39,00 ± 20,21 (41,00)	42,71 ± 13,26 (44,00)	20,04 ± 19,17 (24,00)	0,437 ^(a)	0,003 ^(a)	0,612 ^(a)	0,043 ^(a)		
6 meses	45,00 ± 24,91 (59,00)	37,67 ± 20,11 (38,00)	40,31 ± 11,34 (40,00)	17,71 ± 17,57 (20,00)	0,423 ^(b)	0,003 ^(a)	0,234 ^(b)	0,044 ^(a)		
1 ano	43,67 ± 25,41 (58,00)	40,92 ± 17,75 (41,00)	38,85 ± 12,75 (40,00)	14,57 ± 13,10 (14,00)	0,450 ^(b)	0,001 ^(a)	0,251 ^(b)	0,003 ^(a)		
Diferença absoluta	3,00 ± 15,94 (1,00)	11,25 ± 13,61 (15,00)	9,15 ± 10,77 (8,00)	23,43 ± 17,12 (26,00)	0,268 ^(a)	0,033 ^(a)	0,333 ^(a)	0,105 ^(a)		
Diferença percentual	11,36 ± 43,61 (2,69)	24,11 ± 34,76 (26,13)	16,93 ± 22,94 (14,81)	57,52 ± 40,07 (65,00)	0,509 ^(a)	0,038 ^(c)	0,716 ^(a)	0,073 ^(a)		

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Comparação entre os grupos: EPO₂CL x EPO₂SL.(2): Comparação entre os grupos: EPO₃CL x EPO₃SL.(3): Comparação entre os grupos: EPO₂CL x EPO₃CL.(4): Comparação entre os grupos: EPO₂SL x EPO₃SL.

(a): Através do teste de t-Student com variâncias iguais.

(b): Através do teste de Mann-Whitney.

(c): Através do teste de t-Student com variâncias desiguais.

Obs. As médias da variação não são necessariamente iguais às diferenças de médias entre as médias pré e um ano porque o número de pacientes não é o mesmo nas duas avaliações.

Gráfico 2 - Média da ODI segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)

EPO₂CL - Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio; EPO₂SL - Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio; EPO₃CL - Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio e EPO₃SL - Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio; EVA = Escala Visual Analógica.

No estudo do MQS a Tabela 11 mostra que as únicas diferenças significativas entre os subgrupos: EPO₃CL ou EPO₃SL nas avaliações três meses, um ano e nas diferenças absoluta e percentual e para as referidas diferenças significativas se destaca que as médias foram mais elevadas nos pacientes com litígio que sem litígio nas avaliações, enquanto que as médias das diferenças foram correspondentemente mais elevadas no grupo sem litígio.

Tabela 11 - Estatísticas da MQS segundo a avaliação e o grupo (CD-HC-FMUSP - 2014)

Avaliação	Subgrupos							
	Oxigênio				Ozônio			
	EPO ₂ CL Média ± DP (Mediana)	EPO ₂ SL Média ± DP (Mediana)	EPO ₃ CL Média ± DP (Mediana)	EPO ₃ SL Média ± DP (Mediana)	p ⁽¹⁾	p ⁽²⁾	p ⁽³⁾	p ⁽⁴⁾
Pré-operatório	13,78 ± 7,56 (15,10)	15,84 ± 9,04 (13,20)	14,47 ± 5,64 (11,50)	14,32 ± 2,91 (13,50)	1,000 ^(a)	0,429 ^(a)	0,808 ^(b)	0,831 ^(a)
30 dias	14,20 ± 7,25 (14,25)	11,28 ± 7,15 (11,10)	14,66 ± 5,33 (12,65)	10,48 ± 6,18 (11,50)	0,386 ^(b)	0,099 ^(b)	0,867 ^(b)	0,790 ^(b)
3 meses	13,19 ± 7,35 (12,75)	10,64 ± 7,04 (11,65)	14,26 ± 4,34 (13,80)	6,99 ± 7,21 (4,60)	0,446 ^(b)	0,006* ^(b)	0,668 ^(b)	0,258 ^(b)
6 meses	11,57 ± 6,71 (11,70)	8,78 ± 7,16 (10,45)	6,92 ± 6,34 (9,95)	4,66 ± 8,66 (0,00)	0,468 ^(a)	0,394 ^(a)	0,238 ^(a)	0,176 ^(a)
1 ano	37,01 ± 14,59 (34,90)	28,92 ± 17,13 (28,60)	35,84 ± 10,71 (34,95)	22,12 ± 15,44 (18,10)	0,310 ^(b)	0,020* ^(b)	0,836 ^(b)	0,360 ^(b)
Diferença absoluta	24,20 ± 10,68 (24,30)	13,08 ± 20,11 (17,60)	21,37 ± 9,49 (18,45)	7,80 ± 14,23 (4,60)	0,196 ^(b)	0,012* ^(b)	0,544 ^(b)	0,511 ^(b)
Diferença percentual	379,21 ± 593,81 (200,86)	128,85 ± 144,07 (123,25)	171,40 ± 109,85 (144,02)	50,38 ± 101,66 (34,07)	0,237 ^(a)	0,025* ^(b)	0,351 ^(a)	0,180 ^(b)

(*) Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Comparação entre os grupos: EPO₂CL x EPO₂SL.(2): Comparação entre os grupos: EPO₃CL x EPO₃SL.(3): Comparação entre os grupos: EPO₂CL x EPO₃CL.(4): Comparação entre os grupos: EPO₂SL x EPO₃SL.

(a): Através do teste de Mann-Whitney.

(b): Através do teste de t-Student com variâncias iguais.

Obs. As médias da variação não são necessariamente iguais as diferenças de médias entre a avaliação pré e um ano porque o número de pacientes não é o mesmo nas duas avaliações.

Gráfico 3 - Média da MQS segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)

EPO₂CL - Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio; EPO₂SL - Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio; EPO₃CL - Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio e EPO₃SL - Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio; EVA = Escala Visual Analógica.

5.3.3 Estudo do WHOQOL-Bref segundo a avaliação e os grupos (média dos domínios) CD-HC-FMUSP - 2014

Dos resultados das médias dos domínios do WHOQOL-Bref se destacam que: as médias aumentaram da avaliação do pré-operatório para a avaliação com 30 em todos os quatro subgrupos, sendo que variações foram mais elevadas nos subgrupos sem litígio. Em todos os subgrupos as médias na avaliação com um ano foram correspondentemente maiores do que na avaliação do pré-operatório, sendo a maior média da variação ocorreu no subgrupo “ozônio sem litígio” seguido do grupo “oxigênio sem litígio” e a menor no “oxigênio com litígio”. Em todas as avaliações as médias foram correspondentemente mais elevadas no subgrupo ozônio sem litígio que nos demais subgrupos (Tabela 12).

Foram comprovadas diferenças significativas entre: os subgrupos

“ozônio com ou sem litígio” exceto na avaliação do pré-operatório e na diferença percentual e entre “oxigênio sem litígio” e “ozônio sem litígio” nas avaliações com 30 dias, seis meses e com um ano.

Tabela 12 - Estatística da qualidade de vida (WHOQOL-Bref - média dos domínios) segundo a avaliação e o grupo (CD-HC-FMUSP - 2014)

Avaliação	Subgrupos				p ⁽¹⁾	p ⁽²⁾	p ⁽³⁾	p ⁽⁴⁾
	Oxigênio		Ozônio					
	EPO ₂ CL Média ± DP (Mediana)	EPO ₂ SL Média ± DP (Mediana)	EPO ₃ CL Média ± DP (Mediana)	EPO ₃ SL Média ± DP (Mediana)				
Pré-operatório	47,32 ± 12,61 (47,54)	37,92 ± 10,41 (38,45)	40,51 ± 13,12 (35,49)	50,06 ± 11,49 (48,55)	0,085 ^(a)	0,089 ^(a)	0,249 ^(a)	0,020* ^(a)
30 dias	58,74 ± 14,57 (53,92)	54,28 ± 14,64 (50,43)	50,33 ± 15,12 (48,14)	69,50 ± 16,92 (74,96)	0,511 ^(a)	0,010* ^(a)	0,218 ^(a)	0,040* ^(a)
3 meses	57,05 ± 16,68 (58,43)	58,29 ± 14,33 (58,43)	52,42 ± 14,74 (51,69)	72,42 ± 20,35 (83,11)	0,861 ^(a)	0,012* ^(a)	0,506 ^(a)	0,077 ^(a)
6 meses	53,00 ± 16,85 (45,31)	56,75 ± 16,08 (58,95)	51,71 ± 15,52 (48,51)	81,62 ± 9,92 (84,86)	0,636 ^(a)	< 0,001* ^(a)	0,865 ^(a)	0,002* ^(a)
1 ano	55,00 ± 17,42 (53,40)	56,85 ± 18,81 (58,95)	51,08 ± 16,60 (49,37)	80,80 ± 10,80 (81,29)	0,843 ^(a)	< 0,001* ^(a)	0,644 ^(a)	0,007* ^(a)
Diferença absoluta	7,32 ± 8,79 (7,87)	18,93 ± 19,22 (16,96)	11,36 ± 11,10 (8,59)	28,76 ± 18,34 (30,21)	0,183 ^(a)	0,016* ^(a)	0,445 ^(a)	0,290 ^(a)
Diferença percentual	17,69 ± 25,50 (14,58)	59,53 ± 71,33 (39,20)	32,03 ± 37,25 (22,03)	62,11 ± 42,35 (74,43)	0,090 ^(b)	0,117 ^(a)	0,408 ^(a)	0,932 ^(a)

(*) : Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Comparação entre os grupos: EPO₂CL x EPO₂SL.

(2): Comparação entre os grupos: EPO₃CL x EPO₃SL.

(3): Comparação entre os grupos: EPO₂CL x EPO₃CL.

(4): Comparação entre os grupos: EPO₂SL x EPO₃SL.

(a): Através do teste de t-Student com variâncias iguais.

(b): Através do teste de t-Student com variâncias desiguais.

Obs. As médias da variação não são necessariamente iguais as diferenças de médias entre a avaliação pré e um ano.

Gráfico 4 - Média do WHOQOL-Bref (aspectos físicos) segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)

EPO₂CL - Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio; EPO₂SL - Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio; EPO₃CL - Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio e EPO₃SL - Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio; WHOQOL-Bref - Escores dos aspectos sociais.

Gráfico 5 - Média do WHOQOL-Bref (Aspectos psicológicos) segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)

EPO₂CL - Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio; EPO₂SL - Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio; EPO₃CL - Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio e EPO₃SL - Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio; WHOQOL-Bref - Escores dos aspectos sociais.

Gráfico 6 - Média do WHOQOL-Bref (Aspectos sociais) segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)

EPO₂CL - Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio; EPO₂SL - Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio; EPO₃CL - Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio e EPO₃SL - Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio; WHOQOL-Bref - Escores dos aspectos sociais.

Gráfico 7 - Média do WHOQOL-Bref (Aspectos ambientais) segundo o subgrupo e a avaliação (CD-HC-FMUSP - 2014)

EPO₂CL - Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio; EPO₂SL - Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio; EPO₃CL - Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio e EPO₃SL - Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio; WHOQOL-Bref - Escores dos aspectos sociais.

5.4 Estudo da EVA segundo os subgrupos (substância aplicada e dor neuropática)

Na Tabela 13 pode-se observar os resultados da EVA segundo os subgrupos formados pelas combinações da substância e da presença ou ausência de dor neuropática, de acordo com os escores do DN4.

Os resultados deste questionário mostraram escores mais elevados, variando a média de 5,25 a 6,33, na região da perna e compatíveis com dor neuropática em 75,67% dos pacientes enquanto na região lombar a média variou de 2,38 a 2,82 e apenas 35,13% tiveram escores maior que 4 (dor neuropática).

Destaca-se que as médias reduziram da avaliação do pré-operatório para a avaliação com 30 dias em todos os quatro subgrupos, sendo que a maior variação ocorreu no subgrupo “ozônio sem dor neuropática”. Em todos os quatro grupos houve redução da média do pré-operatório para a avaliação com um ano, sendo que a maior variação ocorreu no grupo “ozônio sem dor neuropática”, seguido do grupo “oxigênio com dor neuropática” e a menor ocorreu no grupo “ozônio com dor neuropática”. Com exceção da avaliação inicial as médias foram correspondentemente menos elevadas no subgrupo “ozônio sem dor neuropática” do que nos outros subgrupos.

Diferenças significativas foram registradas entre os subgrupos: "Ozônio com e sem dor neuropática" nas avaliações três meses, seis meses, um ano e na diferença absoluta; entre os subgrupos "oxigênio com dor neuropática" e "ozônio sem e com dor neuropática" nas diferenças absoluta e percentual sendo mais elevada no subgrupo do ozônio.

Tabela 13 - Estatística da EVA segundo a avaliação e o grupo, avaliados pelo DN4 (CD-HC-FMUSP - 2014)

Avaliação	Subgrupo							
	Oxigênio		Ozônio		p ⁽¹⁾	p ⁽²⁾	p ⁽³⁾	p ⁽⁴⁾
	Com dor neuropática Média ± DP (Mediana)	Sem dor neuropática Média ± DP (Mediana)	Com dor neuropática Média ± DP (Mediana)	Sem dor neuropática Média ± DP (Mediana)				
Pré-operatório	8,83 ± 1,60 (9,50)	8,15 ± 1,68 (8,00)	8,00 ± 1,51 (8,00)	8,40 ± 1,30 (8,00)	0,417 ^(a)	0,513 ^(a)	0,339 ^(a)	0,665 ^(a)
24 horas	6,67 ± 1,51 (7,00)	5,31 ± 2,93 (5,00)	4,50 ± 2,88 (5,00)	3,80 ± 2,08 (4,00)	0,350 ^(b)	0,508 ^(a)	0,150 ^(b)	0,124 ^(a)
30 dias	5,17 ± 1,47 (5,00)	5,54 ± 3,73 (7,00)	5,88 ± 1,96 (6,00)	4,20 ± 2,93 (4,00)	0,593 ^(b)	0,163 ^(a)	0,259 ^(b)	0,298 ^(a)
3 meses	4,67 ± 2,18 (4,50)	5,31 ± 3,73 (6,00)	6,25 ± 1,58 (6,00)	3,87 ± 3,07 (4,00)	0,703 ^(a)	0,023 ^{*(c)}	0,138 ^(a)	0,272 ^(a)
6 meses	5,00 ± 2,37 (5,00)	5,67 ± 3,58 (6,00)	6,63 ± 1,69 (6,00)	3,00 ± 3,46 (2,00)	0,687 ^(a)	0,017 ^{*(b)}	0,158 ^(a)	0,082 ^(b)
1 ano	4,67 ± 2,25 (4,50)	5,67 ± 3,58 (6,00)	6,88 ± 1,81 (7,00)	3,17 ± 3,30 (2,50)	0,550 ^(a)	0,005 ^{*(c)}	0,064 ^(a)	0,092 ^(a)
Diferença absoluta	4,17 ± 2,48 (3,50)	2,50 ± 3,48 (2,00)	1,13 ± 0,83 (1,00)	5,25 ± 4,00 (6,50)	0,313 ^(a)	0,005 ^{*(c)}	0,029 ^{*(c)}	0,086 ^(a)
Diferença percentual	46,53 ± 24,54 (45,00)	29,56 ± 47,12 (21,67)	15,15 ± 13,15 (13,39)	58,37 ± 44,88 (71,25)	0,425 ^(a)	0,059 ^(b)	0,009 ^{*(a)}	0,134 ^(b)

EPO₂CL - Grupo epiduroscopia com oxigênio com litígio; EPO₂SL - Grupo epiduroscopia com oxigênio sem litígio; EPO₃CL - Grupo epiduroscopia com ozônio com litígio e EPO₃SL - Grupo epiduroscopia com ozônio sem litígio.

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Comparação entre os grupos: oxigênio com dor neuropática x oxigênio sem dor neuropática.

(2): Comparação entre os grupos: ozônio com dor neuropática x ozônio sem dor neuropática.

(3): Comparação entre os grupos: oxigênio com dor neuropática x oxigênio com dor neuropática.

(4): Comparação entre os grupos: oxigênio com dor neuropática x oxigênio com dor neuropática.

(a): Através do teste de t-Student com variâncias iguais.

(b): Através do teste de Mann-Whitney.

(c): Através do teste de t-Student com variâncias desiguais.

Obs. As médias da variação não são necessariamente iguais as diferenças de médias entre as médias pré e um ano.

5.5 Complicações e/ou efeitos adversos registradas durante o estudo

A punção da dura-máter foi a ocorrência mais frequente entre os pacientes submetidos ao procedimento. No entanto, nenhum deles desenvolveu fístula líquórica ou infecção. Houve um relato de cefaleia persistente pós-procedimento. Porém, a relação causal não ficou bem estabelecida uma vez que a paciente relatara episódios compatíveis com cefaleia tensional anteriormente.

Tabela 14 - Efeitos colaterais e/ou complicações da epiduroscopia (CD-HC-FMUSP - 2014)

Complicações imediatas da epiduroscopia com ozônio (durante a introdução/retirada do cateter e injeção das soluções)	n	%
Sangramento no espaço epidural	0	0
Flexão da ponta da agulha	0	0
Punção dural	4	9,3
Punção paravertebral	0	0
Punção de vasos	0	0
Rompimento ou retenção do cateter	0	0
Problemas durante a retirada do cateter (bloqueio do cateter)	0	0
Hipotensão	0	0
Aumento da pressão hidrostática intraespinhal	0	0
Hemorragia retiniana	0	0
Complicações Tardias da Epiduroscopia com ozônio (após a alta hospitalar)		
Fístula dural	0	0
Parestesia nos membros inferiores	0	0
Disfunção intestinal e na bexiga	0	0
Cefaleia	1	2,3
Infecção no sítio da punção	0	0
Abscesso epidural	0	0
Meningite	0	0

6 DISCUSSÃO

Embora seja difícil incluir grupos homogêneos de pacientes com dor lombar, neste estudo os pacientes têm um ponto em comum: todos foram submetidos a, pelo menos, uma cirurgia da coluna lombar. Além disso, foram avaliados quanto à caracterização da dor sob várias dimensões, quanto à qualidade de vida, quanto à presença de litígio trabalhista (ou ganhos secundários) e a epiduroscopia foi aplicada em todos os pacientes, diferenciando-se os grupos pela adição de ozônio ou oxigênio no final da epiduroscopia. Além disso, avaliou-se a presença ou a ausência de efeitos adversos, utilizando critérios normatizados internacionalmente de acordo com a terminologia da *Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0, 2006* <<http://ctep.cancer.gov>>.

A síndrome dolorosa pós-laminectomia é uma condição dolorosa multidimensional e seu tratamento permanece um desafio para os profissionais que os assistem. Existem diferentes opções de tratamento para pacientes com SDPL desde o tratamento farmacológico, fisioterapia, aconselhamento psicológico, procedimentos intervencionistas percutâneos, estimulação medular epidural, reoperações (com e sem artrodese) (Hussain e Erdek, 2014), além da epiduroscopia (Hayek *et al.*, 2009). O presente estudo pode ser uma contribuição para o tratamento destes pacientes por meio da epiduroscopia associada à aplicação do gás ozônio no espaço epidural.

Existem evidências científicas que apontam benefícios da epiduroscopia no tratamento da dor lombar. Em 2009, uma revisão sistemática sobre adesiólise endoscópica no tratamento de pacientes com SDPL indicou nível de evidência II-1 e II-2 e grau de recomendação 1C/forte, com base nos critérios da USPSTF. Esta análise encontrou 13 estudos, porém apenas seis preenchiam os critérios de inclusão, sendo cinco observacionais e um estudo randomizado. Não houve estudos comparativos avaliando a eficácia da adesiólise mecânica isoladamente *versus* adesiólise com aplicação de anestésicos locais/esteroides ou outra substância a fim de avaliar a eficácia de medicamentos adicionais ou adjuvantes. A aplicação de anestésico local e esteroides ocorreu após a adesiólise espinal mecânica endoscópica em todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática, enquanto clonidina e hialuronidase bovina foram adicionalmente aplicadas em dois estudos incluídos (Hayek *et al.*, 2009).

Nas últimas duas décadas, particularmente na Europa, diversos autores têm se dedicado ao estudo do ozônio como um tratamento para dor lombar, aplicado principalmente por meio de técnicas minimamente invasivas tais como injeções paravertebrais, intradiscal, intraforaminal ou perirradicular (Muto *et al.*, 2008; Alexandre e Zalaffi, 2008). A partir disso, nós fizemos uma revisão sistemática da literatura com meta-análise para avaliar os resultados terapêuticos das injeções percutâneas de ozônio no tratamento da dor lombar secundária a hérnia discal. A medida dos resultados foi para o alívio da dor em curto e longo prazo, considerando menor ou maior que seis meses, respectivamente. Oito estudos

observacionais foram incluídos na revisão sistemática e quatro ensaios clínicos randomizados na meta-análise. O nível de evidência indicado para alívio da dor em longo prazo foi de II-3 para o ozônio aplicado intradiscalmente e II-1 para o zônio aplicado paravertebralmente. O grau de recomendação foi 1C para o ozônio aplicado intradiscal e 1B para o ozônio aplicado paravertebralmente (Magalhães *et al.*, 2012). Não foram encontrados estudos controlados por placebo nestas revisões.

Até o início do presente estudo, não houve registro na literatura da aplicação do ozônio por meio da epiduroscopia para o tratamento da dor lombar secundária a hérnia discal. Apenas recentemente, surgiram as primeiras publicações mostrando resultados positivos dessa técnica para o tratamento da dor lombar (Masini e Calaça, 2011; Alexandre *et al.*, 2011). Masini e Calaça (2011) estudaram retrospectivamente 32 pacientes com dor lombar secundária a hérnia discal, que não melhoraram com pelo menos seis semanas de tratamento conservador, submetidos a epiduroscopia associada com ozônio e esteroide, e mostraram melhora persistente de 60% da dor. Alexandre *et al.* (2011) publicaram os resultados da análise retrospectiva em paciente com SDPL submetidos a adesiólise endoscópica com ozônio intradiscal, denominado pelos autores de peridurodiscólise percutânea, também com resultados positivos.

Assim, conforme sugerem estes estudos com epiduroscopia, indicando resultados positivos utilizando uma combinação de substâncias, incluindo o ozônio (o que pode causar viés) e, por meio do contingente de evidências referente à ozonioterapia no tratamento da dor lombar secundária

doença degenerativa discal, decidimos iniciar este estudo piloto utilizando epiduroscopia associada ou não à aplicação do ozônio. No grupo sem a aplicação do ozônio, utilizamos uma seringa com oxigênio que funcionou, neste caso, como um placebo. Toda a randomização sobre qual paciente receberia a seringa com ozônio ou não ficou sob a responsabilidade de uma enfermeira, conforme descrevemos acima na metodologia. Com este desenho de estudo, esperamos contribuir para uma análise imparcial da epiduroscopia isoladamente e também quando associada ao gás ozônio.

Na presente casuística, 51,2% dos pacientes eram do sexo masculino, o que está de acordo com os relatos de Forni, 2006, enquanto outros investigadores observaram que a SDPL é mais frequente no sexo masculino (Waguespack *et al.*, 2002; Teixeira *et al.*, 2011).

As idades dos pacientes variaram entre 32 e 69 anos, média de 47,56 anos, o que coincide com dados encontrados por outros autores (Waguespack *et al.*, 2002; Teixeira *et al.*, 2011). Em algumas casuísticas a média das idades foi inferior, ou seja, de 41,7 anos (Hasenbring *et al.*, 1994) ou de 43 a 44 anos (Dvorak *et al.*, 1988; Hanley e Shapiro, 1989; Pappas *et al.*, 1992), enquanto em outras foi superior, ou seja, a mediana de 51 anos (Kim e Michelsen, 1992).

A maior parte dos doentes (72,1%) avaliados era composta de casados (ou parceiro fixo) e 18,6% eram solteiros. A falta de estrutura familiar pode comprometer a adesão dos doentes em programas de reabilitação física e psicossocial e, conseqüentemente, influenciar o resultado do tratamento da SDPL (Levy *et al.*, 2002).

A maior parte dos pacientes tinha ensino fundamental incompleto (51,2%) e ensino médio/superior (30,2%) e os 18,6% restantes tinham ensino fundamental. Na casuística de Long *et al.* (1988) e, na de Levy *et al.*, (2002), os doentes estudaram até o correspondente curso colegial no Brasil. Neste estudo, somando-se aqueles que estudaram ensino fundamental incompleto ou completo totalizam 69,8% dos pacientes, ou seja, a grande parte estudou entre quatro e sete anos. Este dado dificulta o retorno ao trabalho, pois são trabalhadores que apresentam dificuldades em readaptação para outras funções. Isto pode contribuir para a tentativa de manutenção de ganhos secundários.

As profissões mais frequentes entre os pacientes pesquisados foram: dona de casa (12%), metalúrgico (7%), motorista (7%), auxiliar de escritório (5%), costureira (5%) e açougueiro (5%). Este dado tem correlação direta com o nível de escolaridade dos pesquisados.

Em relação à situação trabalhista, 17 (39,5%) dos pacientes estavam em litígio trabalhista e 15 (34,5%) estavam “aposentados”, sendo que 90% destas aposentadorias foi por invalidez devido à incapacidade gerada pelo quadro de dor crônica. Neste estudo, litígio foi definido como aqueles pacientes que reivindicaram benefícios em órgãos públicos (INSS, Prefeitura e Governo do Estado) no último ano por conta da condição de saúde (dor lombar). Esta condição foi investigada durante as consultas de triagem para inclusão no estudo.

Ao analisarmos o desfecho primário proposto, redução dos escores do EVA, observamos que os resultados entre os grupos EPO₂ e EPO₃ não

foram diferentes estatisticamente. No entanto, quando analisamos o EVA levando em consideração a presença ou ausência de litígio dentro destes grupos, os resultados diferem com significância estatística.

Existem poucos estudos com dor lombar que analisaram esta variável. Segundo Fishbain (1994), Freud definiu ganho secundário como *"[...] uma vantagem interpessoal ou social conseguida pelo paciente por meio do seu estado de enfermo"*. Kaptain *et al.* (1998), realizaram um estudo comparando a influência da compensação financeira como uma forma de ganho secundário, como preditor de resultados, entre pacientes que foram submetidos a cirurgia para hérnia discal cervical e para hérnia discal lombar; o ganho secundário influenciou os resultados da cirurgia para hérnia discal lombar, mas não da cirurgia para hérnia discal cervical. O aumento da incapacidade em pacientes submetidos à microdissectomia lombar pode refletir uma expectativa de compensação econômica.

Quando analisamos os resultados deste estudo, observamos que os grupos sem litígio tiveram melhor resposta ao tratamento em quase todas as variáveis e momentos analisados. Os grupos de EPO₂SL e EPO₃SL tiveram menores escores ao longo de todas as avaliações com significância estatística mostrando resultados favoráveis ao grupo EPO₃SL; em relação ao à avaliação inicial, houve redução dos escores com significância estatística nestes dois grupos. Quanto aos valores percentuais, a redução ocorreu nos mesmos grupos sendo maior que 30% no grupo EPO₂SL e maior que 50% no grupo EPO₃SL em todos os tempos avaliados. Nos grupos com litígio, não se observou diferença significativa nas variáveis EVA,

McGill, DN4, ODI, Roland-Morris e WHOQOL-Bref durante o seguimento entre os grupos com litígio, independentemente do agente aplicado no espaço epidural (oxigênio ou ozônio).

O tempo de dor médio dos pacientes incluídos neste estudo foi de $11,1 \pm 6$ anos, valor superior ao de outros autores, que relataram um período de dor inferior a seis anos (Kim e Michelsen, 1992) ou teve a média de $7,8 \pm 7$ anos (North *et al.*, 1991).

Quanto aos tratamentos prévios, 94,6% teve acesso ao tratamento Fisioterápico, Acupuntura (43,2%), bloqueio de ponto gatilho (27,0%) e “saúde mental” (27,0%). Chama a atenção o reduzido percentual de pacientes que teve acesso à psicoterapia. Isto provavelmente tem relação direta com a oferta destes profissionais no sistema único de saúde.

Grande parte dos pacientes apresentava diagnóstico de radiculopatia (37,8%) e lombociatalgia (32,4%). Este achado pode ter relação direta com o predomínio de dor neuropática na região da perna de acordo com o questionário DN4. Resultados semelhantes foram observados por Attal *et al.* (2011) que conduziram um estudo multicêntrico usando o questionário DN4 em 132 pacientes com dor lombar, divididos em quatro grupos do seguinte modo: grupo 1 (dor restrita à região lombar); grupo 2 (dor irradiando proximalmente); grupo 3 (dor irradiando abaixo do joelho proximalmente, sem déficits neurológicos e grupo 4 (dor irradiando para o pé, com distribuição dermatomal e sinais neurológicos). Eles observaram que as médias mais elevadas dos escores do DN4 ocorreram nos grupos 3 e 4; 37% dos pacientes tiveram dor neuropática na região lombar e 80% na

região da perna. Nesta casuística, houve melhora importante dos escores da EVA no subgrupo "ozônio sem dor neuropática". Este achado foi constatado inicialmente por nossa equipe num estudo piloto com 13 pacientes (de Nêuton *et al.* 2013). Na regressão linear, constatou-se que as variáveis idade e substância aplicada influenciaram na variação dos escores do DN4. A idade é reconhecidamente um fator de risco relacionada à neuroplasticidade que resulta na dor neuropática (Fong, *et al.* 2014) enquanto a influência do gás ozônio estaria relacionada a mecanismos biológicos ainda não totalmente compreendidos, necessitando de estudos posteriores.

Quanto à intensidade da dor, comprova-se diferença significativa dos escores da EVA entre cada uma das avaliações com a avaliação do pré-operatório nos dois grupos "sem litígio", sendo que no grupo EPO₃SL esta diferença foi observada durante todo o período de seguimento. Em valores percentuais, observou-se neste grupo a redução de 81,7% da EVA, um valor que está acima de resultados encontrados por outros autores. Paoloni *et al.* (2009) aplicaram injeções intramuscular-paravertebral de ozônio em trinta e seis pacientes, comparando com 24 que receberam injeções simuladas, porém sem ozônio. Os pacientes que receberam o ozônio tiveram escores de dor significativamente menores ($EVA < 1$) que aqueles que receberam a terapia simulada, ficando livres de dor (61% vs 33%, $p < 0,01$). Das *et al.* (2009), em um estudo de coorte na população indiana, avaliou 53 pacientes consecutivos com dor lombar devido a hérnia de disco. Todos apresentavam sinais clínicos de compressão da raiz nervosa lombar compatíveis com os achados da CT e da RM. Eles foram tratados com uma única sessão de ozônio intradiscal. Os resultados terapêuticos foram avaliados até dois anos.

A intensidade da dor foi significativamente reduzida após o tratamento (EVA na linha de base era 7,58; após dois anos, foi de 2,64). Muto *et al.* (2008), numa casuística de 2.900 pacientes, dos quais 200 tinham sido operados (SDPL), aplicou ozônio intradiscal e periforaminal, e observou bons resultados; numa casuística de 45 pacientes, Buric *et al.* (2005) estudaram as diferenças nos resultados entre quimonucleólise intradiscal com ozônio e microdiscectomia em pacientes com hérnia discal lombar não contida; eles documentaram que 27 pacientes (90%) no grupo da quimonucleólise mostraram melhora significativa da dor e da função, ao passo que isso ocorreu em apenas 14 (46,7%) dos doentes no grupo da microdiscectomia. No entanto, dois pacientes abandonaram o grupo da quimonucleólise com ozônio por causa de piora dos sintomas e, posteriormente, passaram por uma cirurgia.

Alguns estudos avaliaram a eficácia da adesiólise endoscópica (Manchikanti *et al.* 1999 e 2000; Richardson *et al.* 2001; Geurts *et al.*, 2002; Manchikanti *et al.* 2003; Igarashi *et al.*, 2004; Dashfield *et al.* 2005), no entanto, estes autores utilizaram critérios de inclusão heterogêneos. Igarashi *et al.* (2004) avaliaram pacientes com doença degenerativa lombar. Manchikanti *et al.* (1999), que avaliaram apenas pacientes com um histórico de intervenção cirúrgica prévia. Em outro estudo, Manchikanti *et al.* (2000) incluíram pacientes que não haviam sido submetidos à cirurgia (um total de 16%).

Manchikanti *et al.* (1999 e 2000), em dois diferentes estudos, avaliaram por meio da EVA, relataram alívio de 75% em três meses, 40%

em seis meses, e 22% em 12 meses em pacientes com SDPL e, em um grupo heterogêneo de pacientes, incluindo tanto SDPL e não-cirúrgico pacientes, 52% dos doentes aos três meses, 21% do pacientes em seis meses e 7% dos pacientes, após 12 meses. Igarashi *et al.* (2004), que avaliaram 58 pacientes com estenose lombar degenerativa da coluna vertebral, dividindo-os em dois grupos com base nos sintomas apresentados de um monossegmentar grupo (n = 34) ou um multissegmentar grupo (n = 24). Eles mostraram que houve alívio da dor lombar até 12 meses após a epiduroscopia em ambos os grupos, enquanto que o alívio da dor na perna era evidente até 12 meses após epiduroscopia no grupo monossegmentar, e até três meses após epiduroscopia no grupo multissegmentar. Dashfield *et al.* (2005) compararam injeções peridurais de esteroides com administração de esteroides guiado por endoscopia para lombociatalgia crônica em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, e não encontram diferença entre as duas técnicas no seguimento até 6m, porém houve benefício dos pacientes quando avaliadas separadamente.

Hayek *et al.* (2009) publicaram uma revisão sistemática sobre epiduroscopia associada a anestésicos locais e/ou corticoides no tratamento da dor lombar. Selecionaram seis artigos com bons critérios metodológicos cujos resultados, avaliados principalmente por meio da EVA, foram positivos até os seis primeiros meses (curto prazo), com exceção do estudo de Manchikanti *et al.* (2009) cujos resultados foram positivos além dos seis meses. Foram estudados 85 pacientes consecutivos (86% com SDPL) submetidos a 112 epiduroscopias (com lidocaina e esteroide) e

acompanhados entre um e dois anos, avaliados por meio da EVA, foi observada melhora significativa ($> 50\%$ do escore inicial da EVA) até uma média de 19 semanas mais ou menos. Após o procedimento, a melhora inicial foi de 100%, reduziu para 94% em dois meses, 77% em três meses, 52% em seis meses, 21% em 12 meses e 7% após um ano. Avellanal e Diaz-Reganon (2008) realizaram um estudo com 19 pacientes com SDPL submetido à epiduroscopia, por meio do acesso interlaminar, utilizando hialuronidase (600 UI), triacilonona (60 mg) e bupivacaína 0,0625%. A média dos escores do EVA foi de 7,89 na avaliação inicial, 5,95 ($p < 0,001$) com três meses e 6,05 ($p < 0,001$) com seis meses. Trinta e um por cento dos pacientes não obtiveram melhora. Geurts *et al.* (2002) estudaram 20 pacientes submetidos a epiduroscopia. Destes, 11 (55%) obtiveram alívio significativo da dor com três meses. Isto foi mantido, porém diminuindo, com seis, nove e doze meses para 40%, 35%, e 35%, respectivamente. A média do EVA em três meses foi 3,55 ($p < 0,0001$), e persistiu nos 12 meses com média do EVA de 1,99 ($p = 0,0073$). Richardson *et al.* (2001) estudaram 38 pacientes com lombociatalgia submetidos a epiduroscopia. Dezenove destes pacientes apresentavam laminectomia prévia (SDPL). A média da EVA foi de 8,2 na avaliação inicial; 5,6 após dois meses; 6,8 com seis e 6,7 com 12 meses ($p < 0,0004$). No entanto, estes dois últimos autores não apresentaram dados relativos à proporção de doentes com alívio sustentado da dor.

Manchikanti *et al.* (2005), em outro estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego com epiduroscopia, com um total de 83 pacientes divididos em dois grupos: 33 pacientes do grupo I e 50 pacientes no Grupo II. Grupo I

serviu como controle, com endoscopia para o nível sacral sem adesiólise, seguido pela injeção de anestésico local e esteroide. O Grupo II foi submetido à epiduroscopia da coluna vertebral, seguido de injeção de anestésico local e esteroides. Entre os 50 pacientes no grupo de tratamento submetidos à epiduroscopia, uma melhora significativa sem efeitos adversos foi observada em 80% dos pacientes aos três meses, 56% em 6 meses e 48% em 12 meses. O grupo controle apresentou melhora em 33% dos pacientes em um mês e nenhuma depois. Com base na definição de que menos de seis meses de alívio é considerado curto prazo e por mais de seis meses de alívio é considerado longo prazo, um número significativo de pacientes obtiveram alívio de longo prazo com a melhora da dor, do estado funcional e do estado psicológico.

O gás ozônio foi utilizado como adjuvante no tratamento da dor lombar por alguns autores. Oder *et al.* (2008) estudaram 621 pacientes para determinar associações entre a morfologia da doença discal, dados específicos de cada paciente e os resultados do tratamento. Esses pacientes foram submetidos a uma ozonionucleólise guiada por TC em combinação com infiltrações perirradiculares de esteroides, sob anestesia local. Com base nos achados da RM de coluna lombar, os pacientes foram divididos, retrospectivamente, em cinco grupos de acordo como diagnóstico: grupo I, com 205 pacientes (abaulamento do disco); grupo II, 185 pacientes (hérnia de disco) e grupo III teve 66 doentes (pós-operatório de hérnia discal lombar), grupo IV teve 51 pacientes (principalmente osteocondrose intervertebral); e grupo V tinha 114 pacientes e incluiu outro grupo primário

de alterações não discais (artrose intervertebral, estenose do canal vertebral e pseudoanterolistese). Os pacientes receberam esteroides e uma mistura de oxigênio com ozônio no disco e infiltrações periganglionares guiadas por TC. Cada paciente foi acompanhado durante um período de seis meses e documentados segundo as escalas ODI e EVA. Pacientes com menos de 50 anos tiveram melhores escores do EVA e do ODI nos seis primeiros meses após o tratamento.

Na presente casuística, além de critérios objetivos, utilizamos também critérios subjetivos representados pelas IMG-P e IMG-A. Os escores destas escalas foram congruentes ao longo das avaliações, ou seja, a melhora referida pelo paciente também foi observada pelo médico pesquisador. Com isso, diferenças estatisticamente significantes nos escores da IMG-P e da IMG-A foram observadas entre os grupos com ozônio em todas os momentos avaliados e entre os grupos sem litígio nas avaliações com 30 dias e com três meses. Estes dados foram corroborados pelas avaliações no EVA.

Semelhantemente, alguns autores utilizaram critérios subjetivos para avaliar os resultados das aplicações de ozônio, sendo os critérios de MacNab o mais empregado (Macnab, 1971).

Andreula *et al.* (2003) relataram uma taxa de sucesso de 78,3% nos doentes tratados com injeção periganglionar de ozônio e esteroides em comparação com uma taxa de 70,3% em doentes tratados apenas com ozônio; Xu *et al.* (2009) incluiu 187 pacientes com lombociatalgia e Lasègue positivo, com diagnóstico confirmado por TC e RM, apresentando protrusão discal com compressão da raiz nervosa ou saco dural. Eles compararam as taxas de

eficácia após uma semana (103 casos), duas semanas (61 casos) e quatro semanas (23 casos) em relação ao tratamento com sessões de ozônio intradiscal. Foram avaliados pelos critérios de MacNab até 48 meses. O taxa efetiva de melhora foi de 82,02% em todos os grupos. No entanto, não houve diferença significativa na taxa de efetividade nos três grupos ($p = 0,280$). Zambello *et al.* (2006) randomizaram 351 pacientes com dor lombar para tratamento com ozônio ou corticoide (epidural) e planejaram um cruzamento (*cross-over*) durante o seguimento para outro grupo, no caso de ausência de resposta ao tratamento após quatro semanas de terapia. A longo prazo (maior que seis meses), o resultado ficou bom ou excelente em 47,3% dos 171 pacientes tratados com injeções epidurais de esteroides e em 77,1% dos 180 pacientes tratados com a mistura O_2-O_3 . Onze pacientes do grupo de ozônio mudaram para o grupo do corticoide epidural enquanto que 38 pacientes do grupo epidural foram para o grupo do ozônio. Apenas 36,4% dos pacientes que mudaram para o grupo do corticoide apresentaram resultado bom ou excelente, enquanto 70,8% dos pacientes no grupo do corticoide epidural que foram para o grupo da ozonioterapia tiveram um resultado bom ou excelente. Na casuística de 306 pacientes randomizados, Bonetti *et al.* (2005) mostraram que 57,5% dos 80 pacientes do grupo com doença discal, tratados com esteroide, consideraram o resultado clínico excelente, assim como 62,8% dos 70 pacientes do grupo sem doença discal após a infiltração de esteroides. Considerando o grupo da ozonioterapia, 74,4% dos 86 pacientes com doença discal e 75,0% dos 70 pacientes sem doença discal relataram remissão completa da dor. Neste estudo, as diferenças em favor do tratamento com a

mistura O₂-O₃ foram estatisticamente significantes em pacientes com doença discal, mas não em indivíduos sem doença discal.

Outros estudos retrospectivos utilizando ozonioterapia para o tratamento da dor lombar, aplicado em outros sítios anatômicos, numa amostra heterogênea (operados e não operados para hérnia discal lombar), com diferentes períodos de acompanhamento e alguma discrepância morfológica nas avaliações com TC ou RM, também mostraram resultados satisfatórios. Segundo os critérios de MacNab, Muto e Avella (1998) e Muto *et al* (2004 e 2008) publicaram três estudos, entre 1998 e 2008, aplicando injeções intradiscais de uma mistura de oxigênio-ozônio guiados por tomografia, relataram uma taxa de sucesso de 80% em seis meses de acompanhamento e uma taxa de sucesso de 75% após um ano de seguimento, sem efeitos colaterais importantes.

Cinnella e Brayda-Bruno (2001) realizaram um estudo retrospectivo em 182 pacientes que foram divididos em três grupos de acordo com etiopatogenia: Grupo I, 130 pacientes com apenas compressão radicular; grupo II, 27 pacientes com radiculopatia causada pela cirurgia (SDPL) e grupo III, 25 pacientes com doença vertebral distinta (artroses, estenoses, doença degenerativa discal, instabilidade vertebral, etc.) associado com conflito discorradicular. Todos os pacientes receberam injeções da mistura oxigênio-ozônio intradiscal ou paravertebral. Resultados positivos foram obtidos apenas no grupo I (excelente e bom - critérios de MacNab).

Fabris *et al*. (2001) avaliaram a eficácia da ozonioterapia administrada por meio de injeções intraforaminais guiadas por fluoroscopia no tratamento

da dor lombar e descreveram resultados excelentes em 80%, especialmente em hérnias pequenas e em SDPL. A taxa de reaplicação das injeções de ozônio foi de 14,4% em média.

Todos os pacientes incluídos na presente casuística eram atendidos no Grupo de Dor, recebendo analgésicos regularmente e submetidos à reabilitação física. Em nenhum momento foram aconselhados a descontinuar o tratamento farmacológico que vinham recebendo com o intuito de avaliar a adequação do tratamento da dor frente a uma intervenção única na linha do tratamento que seguiam, levando em consideração as medicações utilizadas, antes e após a intervenção. O MQS vem sendo utilizado por alguns autores em trabalhos com populações de pacientes com dor crônica não oncológica, especialmente com dor lombar (Masters *et al.* 1992; Roberts *et al.* 2001; Spincemaille *et al.* 2004; Finch *et al.* 2005) e tem se mostrado confiável para mensurar as medicações requeridas pelos pacientes de forma quantitativa. Após a intervenção, os escores foram menores nos grupos EPO₃SL e EPO₂SL. No grupo EPO₃SL houve uma redução de 76,12% em relação ao momento inicial, um valor superior ao obtido por outros autores em séries de pacientes com SDPL tratados com outras modalidades terapêuticas. Roberts *et al.* (2001) observou uma redução de 61% nos escores do MQS tratados com opióides intratecal; Spincemaille *et al.* (2004) relatou uma redução de 47.3% do MQS em pacientes submetidos a estimulação medular. Os grupos com litígio trabalhista tenderam a requerer mais medicações ao longo do seguimento, um fenômeno que observamos na prática clínica.

Dor, incapacidade e prejuízo da qualidade de vida podem agravar-se frente aos estressores externos como insegurança pela preservação do emprego e podem induzir, nos doentes, sensação de invalidez e agravar a condição clínica e comprometer o relacionamento familiar. A complexidade dessa situação caracteriza a SDPL (Forni, 2006).

A definição de incapacidade, assim como a de dor crônica, é complexa e bastante variável na literatura, modificando-se de acordo com o contexto estudado. O conceito de incapacidade adotado determina o modo como ela foi avaliada. A incapacidade pode ser vista sob o aspecto físico, social, ocupacional e mental. Quando relacionada à dor crônica, pode ser definida pela dificuldade ou impossibilidade de realização de tarefas e atividades em função da dor. Essas tarefas ou atividades incluem o autocuidado, tarefas domésticas, atividades de trabalho, atividades sociais e de lazer, que podem ser prejudicadas ou mesmo inviabilizadas em função da dor.

No presente estudo, a incapacidade foi avaliada segundo as escalas Roland-Morris e ODI. Na avaliação do grau de incapacidade, segundo os escores da ODI, observou-se que 94,5% apresentavam incapacidade de moderada a grave na avaliação inicial. Não se encontrou, no entanto, estudo que tenha descrito o grau de incapacidade semelhante observada em indivíduos com dor lombar crônica utilizando os mesmos parâmetros, mas em estudo que avaliou a incapacidade em trabalhadores ativos com distúrbios musculoesqueléticos no interior do Estado de São Paulo, encontrou-se frequência inferior de incapacidade moderada a grave (49%)

(Walsh *et al.*, 2008). Outro trabalho avaliando incapacidade em pacientes com dor lombar crônica, incluindo indivíduos afastados do trabalho, observou 68% de prevalência de incapacidade (Salvetti, 2010).

No que se refere à escala ODI, a média da avaliação inicial variou entre 40 e 52. Este valor é superior aos relatos de estudos que avaliaram populações com dor lombar e observaram médias entre 25 e 29 (Fairbank e Pynsent, 2000; Brox *et al.*, 2005; Grotle *et al.*, 2006; Vigatto *et al.*, 2007; Salvetti, 2010). No entanto, outros autores observaram que a incapacidade em pacientes com dor lombar crônica variou entre 38 e 44 (Fairbank e Pynsent, 2000; Grotle *et al.*, 2004; Brox *et al.*, 2005; Du Bois *et al.*, 2009). A elevada frequência de incapacidade moderada a grave, encontrada na presente pesquisa pode ser explicada pelo fato de que a amostra incluía exclusivamente pacientes com SDPL, síndrome reconhecidamente incapacitante, e acompanhadas num centro de referência em dor, diferentemente dos demais estudos, que foram realizados, em geral, em centros não especializados no tratamento da dor. Na presente casuística, as frequências com incapacidade grave foram mais elevadas no grupo com litígio que no grupo sem litígio enquanto que as frequências com incapacidade leve foram mais elevadas nos grupos sem litígio e destacam-se resultados significativos estatisticamente para o grupo EPO₃SL tanto em relação à avaliação inicial quanto em relação aos outros grupos. Neste grupo, 50% dos doentes passaram para a categoria de incapacidade leve após o procedimento e se mantiveram até o final do estudo. Estes resultados foram congruentes com os achados do Questionário de Roland-Morris.

Gallucci *et al.* (2007) estudaram 159 pacientes com dor lombar refratária ao tratamento conservador há pelo menos oito semanas, de forma randomizada, divididos em dois grupos os quais receberam injeções intradiscais e intraforaminais esteroide e anestésico local, sendo que um dos grupos recebeu também ozônio. A medida do desfecho primário foi baseado no ODI. Escores menores que 20 foram considerados como sucesso terapêutico enquanto escores maiores que 20 indicaram insucesso. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo A (esteroide + anestésico local + ozônio) e Grupo B (esteroide + anestésico local). As injeções foram aplicadas intradiscal ou intraforaminal. No Grupo A, após seis meses de seguimento, ocorreu melhora de 74% *versus* 47% no grupo B ($p < 0,01$). Consequentemente, este achado sugere que a combinação de ozônio ao esteroide e ao anestésico local pode ser mais efetiva provavelmente devido às ações farmacológicas do ozônio. Resultados semelhantes na redução dos escores do ODI também foram observados por outros autores em amostras de pacientes com lombalgia tratados com injeções de ozônio (Oder *et al.*, 2008; Das *et al.*, 2009).

Na avaliação qualitativa da dor, pelo componente do Questionário de McGill (Índice de Classificação de Dor - escore total) demonstrou redução importante dos escores no período de seguimento no grupo EPO₃SL. Na avaliação inicial, a média foi de 31,00 a 38,63 e na avaliação final (após um ano) foi de 17,50 a 32,26. Embora tenha ocorrido diminuição importante ao longo do seguimento, essa redução não foi estatisticamente significativa. No estudo de Forni (2006) em pacientes com SDPL, a média deste índice foi de 30.

No que diz respeito à metodologia utilizada neste estudo, encontramos quatro estudos randomizados que utilizaram a mistura O₂-O₃ no tratamento da dor lombar (Bonetti *et al.*, 2005; Zambello *et al.*, 2006; Gallucci *et al.*, 2007; Paoloni *et al.*, 2009) e um estudo na área de odontologia (Azarpazhooh *et al.*, 2009).

No tema de endoscopia espinhal (epiduroscopia), encontramos um estudo randomizado, duplo-cego, porém sem utilização de placebo (Manchikanti *et al.*, 2005). A randomização foi feita na proporção de 2:3, em vez da aleatorização de 1:1. Considerando-se as dificuldades de recrutamento de pacientes para um estudo duplo-cego, estes autores consideraram que a melhor maneira de recrutar pacientes foi dar-lhes um nível razoável de conforto para oferecer um tratamento adicional. O grupo controle para o estudo não foi um grupo placebo verdadeiro uma vez que as injeções peridurais de esteroides foram usados, no entanto, as injeções foram ineficazes para estes pacientes. Os paciente foram submetidos a um epidurograma via hiato sacral, em seguida o cateter vídeo-guiado foi introduzido até o nível de S3 e, por fim, foi administrado, por dentro do mieloscópio, 10 mL de lidocaína a 1% e 6-12 mg de betametasona, concluindo o procedimento enquanto os pacientes no grupo de tratamento foram submetidos a epiduroscopia habitual, com inserção do cateter vídeo-guiado até L4, adesiólise e administração destes fármacos (Manchikanti *et al.*, 2005).

No presente estudo o esquema de randomização foi gerado por meio do site *Randomization.com* <<http://www.randomization.com>>. Nosso grupo controle (Epiduroscopia com oxigênio) foi submetido à epiduroscopia da seguinte forma: anestésico local foi aplicado apenas no local da punção do hiato sacral,

em seguida o catéter vídeo-guiado foi introduzido guiado por fluoroscopia até o nível de L3-L4, realizada a adesiólise e, por fim, injetamos 20 mL de O₂. Neste momento apenas a enfermeira sabia do conteúdo da seringa. Uma pequena quantidade de O₃ era sempre dispersada no ar da sala de cirurgia a fim de que toda a equipe presente na sala pudesse sentir o mesmo odor durante os procedimentos. Deste modo, conseguiu-se manter o cegamento do estudo tanto para os médicos quanto para os pacientes. O oxigênio neste grupo funcionou com um placebo uma vez a única diferença entre os dois grupos foi o tipo de gás administrado no final da epiduroscopia. Os pacientes que não receberam o gás ozônio teriam o benefício do alívio da dor promovido pela adesiólise mecânica associada à irrigação epidural com solução salina 0,9%, conforme foi descrito por outros autores (Heavner *et al.*, 1999; Manchikanti *et al.*, 2004). Heavner *et al.* (1999) observaram melhora de 25% do EVA realizando apenas adesiólise com solução salina 0,9%. Esse efeito pôde ser observado nesta casuística no grupo endoscopia com oxigênio, cujas porcentagem de redução dos escores do EVA variaram entre 9,13 % (EPO₂CL) a 48,26% (EPO₂SL) nos tempos avaliados (entre 24 horas e 12 meses) enquanto no grupo da epiduroscopia associado ao ozônio este percentual foi de 19,13% (EPO₃CL) a 81,78% (EPO₃CL) na região lombar.

Apenas o estudo de Paoloni *et al.* (2009) tem um desenho que se assemelha a este estudo. Eles compararam a aplicação de ozônio com um procedimento simulado, um estudo clínico multicêntrico, controlado, randomizado, duplo-cego. Trinta e seis pacientes receberam injeções intramuscular-paravertebrais de ozônio enquanto 24 receberam simulação de

injeções intramusculares-paravertebrais, porém sem ozônio. Os pacientes que receberam o ozônio tiveram escores da EVA significativamente menores (EVA <1) que aqueles que receberam a terapia simulada, ficando livres de dor (61% vs 33%, $p < 0,01$). O grupo que recebeu ozônio teve menor número de dias usando anti-inflamatórios não-esteroides, assim como uma melhora significativa na escala de incapacidade em comparação com o grupo de controle. Este trabalho tem um desenho semelhante ao nosso estudo, porém não houve injeção de placebo. O ozônio foi aplicado, por meio de injeções na musculatura paravertebal lombar, em pacientes com dor lombar aguda e subaguda secundária a hérnia discal. No presente estudo, os pacientes receberam o ozônio diretamente no espaço epidural onde se supõe existir um processo inflamatório crônico, associado a fibrose pós-cirúrgica, responsável pela manutenção do quadro doloroso crônico. Ambos os resultados, sugerem que o ozônio pode ter efeitos positivos tanto nos pacientes com dor lombar aguda quanto nos pacientes com dor lombar crônica.

Fabris *et al.* (2001), Cinnella e Brayda-Bruno (2001) e Oder *et al.* (2008) têm usado o ozônio combinado com outras substâncias como corticosteroides e hialuronidase ou aplicados dentro do disco vertebral e periforaminar em populações heterogêneas de pacientes com dor lombar. Somente os trabalhos de Alexandre *et al.* (2011) e Masini e Calaça (2011) usaram epiduroscopia para injetar ozônio no espaço epidural. Esses autores têm mostrado resultados positivos da ozonioterapia. No entanto, as diferentes vias e locais de aplicação do ozônio, a heterogeneidade dos grupos estudados e diferentes instrumentos de avaliação utilizados por esses autores podem levar a vieses de interpretação.

Azarpazhooh *et al.* (2009) fizeram um estudo bem desenhado, duplo cego, controlado por placebo (oxigênio) no qual comparam o uso da mistura O₂-O₃ *versus* O₂ para tratamento da hipersensibilidade dentinária. O uso do ozônio reduziu a sensação de dor, mas não houve diferença em relação ao placebo.

Em relação à avaliação da qualidade de vida, por meio do Questionário WHOQOL-Bref, observou-se que os escores foram estatisticamente significantes, em todas as avaliações, no grupo EPO₃SL nos quatro domínios que compõem esta escala. No grupo EPO₂SL também observou-se melhora significativa nos escores dos domínios físico, psicológico e social. Nos grupos com litígio, não foram observadas melhoras nos domínios do WHOQOL-Bref. Dos estudos que utilizaram ozônio no tratamento da dor lombar, apenas Paoloni *et al.* (2009) avaliaram a qualidade de vida por meio do questionário SF-36. Ele observou melhora nos escores em ambos os grupos (Injeções de ozônio paraverbrais e procedimento sham), mas não encontrou diferença nos escores entre os grupos. Em estudos com dor crônica, a melhora em grupos controles pode ser explicada pelo fenômeno de regressão à média que é a tendência dos valores extremos se moverem para próximos à média em medidas repetidas. Isto pode ocorrer devido à atenção especial que estes paciente recebem durante o período da pesquisa. Se esta tendência influenciou os resultados no grupo EPO₂SL não pôde ser avaliada por que seria necessário longo período de acompanhamento de indivíduos sem intervenções (Azarpazhooh *et al.*, 2009).

No que se refere à avaliação da dor por meio do questionário BPI, em todas as avaliações as médias foram correspondentemente menos elevadas

no grupo EPO₃SL e se comprova diferença significativa entre: os grupos do ozônio nas avaliações com 30 dias, três meses, seis meses e um ano; entre os grupos sem litígios nas avaliações com 30 dias, três meses e seis meses. Novamente, observa-se, possivelmente, o fenômeno de regressão à média no grupo EPO₂SL (Azarpazhooh *et al.*, 2009.)

Dos resultados relativos ao inventário de depressão de Beck no domínio total as maiores reduções foram registradas no grupo EPO₂SL, sendo este o único grupo com diferenças do pré para cada uma das avaliações. Este resultado pode se dever ao fato de que foi o grupo no qual os escores sugeriam presença de depressão e houve melhora ao longo do acompanhamento após o procedimento de epiduroscopia. Nos demais grupos, apesar de as médias terem sido correspondentemente menos elevadas no grupo EPO₃SL, se comprovam diferenças significativas entre os dois grupos EPO₃SL e EPO₃CL no pré-operatório, três meses e um ano e entre os grupos EPO₂SL e EPO₃SL nas avaliações com três e seis meses, não se observou essa melhora significativa em relação ao pré-operatório provavelmente por que os escores foram inferiores ao ponto de corte sugestivo de depressão.

Ainda permanece incerto o mecanismo exato de como o ozônio atua no tratamento da dor lombar. Uma possibilidade, de acordo com Bocci (2006) seria por meio das ações mecânica e inflamatória. Quando em contato com o tecido biológico, O₃ se dissolve nos meios aquáticos e reage imediatamente, gerando uma cascata de espécies reativas de oxigênio, incluindo H₂O₂ e de radicais hidroxila, possivelmente, que são mais reativos.

Essas moléculas podem reagir com carboidratos e aminoácidos que formam proteoglicanos e colágeno tipo I e II (Bocci *et al.*, 2001; Re L *et al.*, 2008). Em consequência, a reabsorção da água e dos produtos da hidrólise pode levar à desidratação discal e, por exemplo, o desaparecimento progressivo do material discal herniado. Com a irritação mecânica mecânica, diminui a sensibilidade dos axônios dos neurônios presentes no disco intervertebral (Alexandre *et al.*, 2005). Outra função possível de ozônio seria por meio da ação sobre citocinas anti-inflamatórias (Souza *et al.*, 2010). Há evidências de que uma grande variedade de substâncias, tais como TNF- α e interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8) podem ter um papel importante no desenvolvimento da dor lombar, quer irradiadas ou não, e que contribuiria para a manutenção da dor lombar crônica, a despeito dos tratamentos recebidos (clínico ou cirúrgico) (Re L *et al.*, 2008). A sensibilização periférica pode ser evitada por intermédio do ozônio ou mediadores resultantes da sua aplicação. Estudos recentes têm mostrado uma forte evidência de que as LDL_{ox} inibem o NF-Kappa β e IRAK-1, o que pode diminuir a resposta imunológica (Cappelo *et al.*, 2007). Além disso, a oxidação de interleucinas, receptores de interleucinas e fatores nucleares, promovida a partir da aplicação de ozônio, pode bloquear a expressão de COX-2 e as suas consequências bioquímicas nas vias da dor.

A ozonioterapia para tratar dor lombar, aplicada na musculatura ou no espaço epidural, é um procedimento que é considerado, geralmente, de baixo risco ou nenhum efeito adverso, em concentrações utilizadas para aplicações terapêuticas (10-40 $\mu\text{g/mL}$) (Bocci, 2006; Steppan *et al.*, 2010).

Os efeitos colaterais e eventos adversos da ozonioterapia podem resultar em três síndromes clínicas: embolia gasosa, ataque vasovagal e síncope. No início, o paciente pode apresentar sudorese, parestesia, dor abdominal, dor de cabeça, bradicardia, tonturas e pulso filiforme. Tardamente, pode apresentar dor de cabeça, tontura e escotomas visuais. Os sintomas podem ser precoces ou tardiamente e são mais freqüentemente relatados com a administração sistêmica (autohemotransfusão). Existe pouca documentação sobre os efeitos secundários da administração de ozônio paravertebral (Zambello, 2004).

Andreula *et al.* (2003) relataram uma taxa de sucesso de 78,3% nos doentes tratados com injeção periganglionar de ozônio e esteroides em comparação com uma taxa de 70,3% em doentes tratados apenas com ozônio; complicações ocorreram em dois dos 235 pacientes e consistiram episódios de alteração da sensibilidade no membro inferior do lado tratado, que se resolveu espontaneamente dentro duas horas.

Na espinal endoscopia, complicações relacionadas ao procedimento em si podem incluir aquelas decorrentes das drogas usadas durante o procedimento ou causada por trauma durante a punção, lesão dural acidental, punção de um vaso sangüíneo peridural ou sangramento epidural. Os sintomas associados com estas complicações podem incluir cefaleia, dor lombar, vômitos, meningite, dor radicular, disfunção do esfíncter vesical e anal e até mesmo confusão mental (Schütze, 2008). Existem relatos de um incidente grave de cegueira bilateral associada com hemorragia na retina e sub-retiniana secundária à epiduroscopia (Amirikia *et al.*, 2000; Gill e

Heavner, 2005). Nós observamos 04 casos de punção dural e relato de cefaleia com duração menor que 24h. Não houve fístulas liquóricas ou infecções.

7 CONCLUSÕES

De acordo com a análise inicial, a administração de ozônio no espaço epidural lombar em pacientes com SDPL, por meio da epiduroscopia, não demonstrou impacto significativo sobre a dor no período de 12 meses. No entanto, quando considerada a presença do fator litígio trabalhista, o grupo tratado com ozônio e sem litígio demonstrou melhora significativa da dor no período de 12 meses.

O presente estudo demonstrou que o tratamento proposto, na ausência de litígio, melhorou significativamente a qualidade de vida, a capacidade física, influenciou na natureza das medicações e reduziu suas doses no período de seguimento.

Os materiais e equipamentos utilizados demonstraram-se de fácil manuseio, proporcionaram imagens claras do compartimento epidural, tornando o procedimento seguro e com baixa ocorrência de efeitos colaterais.

Anexo A - Aprovação CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 15/04/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0267/09**, intitulado: **"EPIDUROSCOPIA E OZONIOTERAPIA VERSUS PLACEBO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DOLOROSA CRÔNICA EM PACIENTES OPERADOS DE HÉRNIA DISCAL LOMBAR"** apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof.Dr. Manoel Jacobsen Teixeira / Dr. Erich Talamoni Fonoff**

Pesquisador (a) Executante: **Francisco Nêuton de Oliveira Magalhães**

CAPPesq, 15 de Abril de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0267/09

Título: EPIDUROSCOPIA E OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE SINDROME DOLOROZA PÓS-LAMINECTOMIA: ESTUDO COMPARATIVO , ALEATÓRIZADO, DUPLAMENTE E ENCOBERTO E CONTROLADO POR PLACEBO.

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira / Dr. Erich Talamoni Fonoff

Pesquisador Executante: Francisco Nêuton de Oliveira Magalhães

Disciplina: Neurocirurgia

Departamento: NEUROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de **20/08/2014**, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 02/08/2014 - Solicitação de mudança de título para "EPIDUROSCOPIA E OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE SINDROME DOLOROZA PÓS-LAMINECTOMIA: ESTUDO COMPARATIVO , ALEATÓRIZADO, DUPLAMENTE E ENCOBERTO E CONTROLADO POR PLACEBO".

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

CAPPesq, 20 de Agosto de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento a seguir)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N^o:.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:N^o.....APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE: (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc):.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N^o:.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA DE NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:N^o.....APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE:.....
CEP:.....TELEFONE: (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1 - **TÍTULO DO PROTOCOLO DA PESQUISA:** “EPIDUROSCOPIA E OZONIOTERAPIA VERSUS PLACEBO NO TRATAMENTO DA SÍNDROME DOLOROSA CRÔNICA EM PACIENTES OPERADOS DE HÉRNIA DISCAL LOMBAR”

2 - **PESQUISADOR:** Dr. Erich Fonoff

CARGO/FUNÇÃO: Médico / Neurocirurgia

CREMESP: 93868

UNIDADE DO HC-FMUSP: Departamento de Neurologia

3 - **AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

Risco mínimo []

Risco médio [X]

Risco baixo []

Risco maior []

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4 - **DURAÇÃO DA PESQUISA:** 24 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa:** O objetivo deste estudo é testar um novo método de alívio para suas dores na coluna. Este método consiste no uso de ozônio aplicado internamente na coluna. Recentemente, tem-se difundido seu uso para tratamento de dores lombares crônicas provavelmente por que ativa os mecanismos naturais de defesa do organismo e resolve o quadro doloroso. Vem sendo amplamente utilizado em outros países, porém seus resultados ainda precisam de mais estudos para definição sobre seus efeitos terapêuticos.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos: Inicialmente será realizada uma entrevista com aplicação de um questionário sobre sua saúde em geral e as características de sua dor. Em seguida, será realizado um exame clínico neurológico.

Será agendado um dia para seu procedimento. Na véspera desta data, deverá comparecer ao local informado com acompanhante e portando seus exames anteriores. Ficará em jejum a partir da meia-noite. No dia do procedimento, será levado ao Centro Cirúrgico, será colocado um soro fisiológico em veia periférica para injeção de medicamentos (analgésicos e/ou sedativos). Permanecerá deitado de bruços para ter início o procedimento. Será feita limpeza do local (região glútea inferior) com substância antisséptica e receberá injeção de anestésico local na região posterior e inferior da coluna. Logo após, será introduzido um aparelho com uma fibra óptica na sua ponta para o espaço entre as vértebras e a medular com ajuda de raios-x até a visualização da região que foi operada anteriormente. Poderá ser utilizada uma quantidade máxima de 200 ml de soro neste espaço durante todo o procedimento para facilitar a visualização. Após a localização do tecido anormal (aderência e tecido inflamatório fibrótico), será realizada a retirada deste material com o uso do equipamento, seguida de injeção de 20 ml de O₂-O₃ (ozônio). O cirurgião responsável pelo procedimento em si não saberá se o que estará sendo injetado é ozônio ou oxigênio. Você não terá conhecimento sobre qual gás será injetado ao final do procedimento, se oxigênio ou ozônio. Você será liberado entre 12-24 horas após o procedimento, caso nenhuma outra intercorrência possa ter ocorrido. Você será reavaliado com 01 mês, 3 meses e 6 meses após o procedimento por meio de questionários.

3. Desconfortos e riscos esperados: Os riscos do procedimento são pequenos, uma vez que é realizado com anestesia local e com uma agulha. Os principais riscos são saída de líquido da espinha em pequena quantidade. O procedimento será parado no momento em que se detecte algum desconforto, seja por dor durante o procedimento, qualquer alteração neurológica ou pela ocorrência de saída de líquido da espinha

4. Benefícios que poderão ser obtidos: Você pode apresentar melhora da sua dor. A busca pela melhora clínica tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida, reduzindo a intensidade da dor e sua frequência, bem como o impacto que a mesma exerce negativamente.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Tratamento clínico com medicamentos via oral.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento. Você poderá retirar seu consentimento para participar desta pesquisa a qualquer momento e deixar de participar deste estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade do acompanhamento.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. Os dados obtidos de cada paciente permanecerão salvaguardados e só serão divulgados os números obtidos na pesquisa.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes de pesquisa. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames (se forem necessários) e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Apesar dos baixos riscos, no caso de eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, não há possibilidade de indenização por não haver recursos para tal finalidade.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTECORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Dr. Francisco Neuton de Oliveira Magalhães

Dr. Erich Talamoni Fonoff

Dr. Artur Ungaretti

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255

CEP 05403-009

Sexto andar, prédio dos ambulatórios, às sextas-feiras, das 9h às 12h.

TELEFONES:

Manhã, tarde e noite: 011 - 8085 8666

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

Não existem

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo,..... de..... de 200.....

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador

Anexo C - Relação de pacientes submetidos à epiduroscopia

Número	Nome	RG HC
1	S.B.	3355724E
2	E.A.L.	13763689F
3	J.A.S.	13594571A
4	M.I.C.S.	8850172E
5	M.M.R.	44115137I
6	M.P.S.	13498994G
7	J.O.S.	44101007D
8	M.M.N.	44116919I
9	E.J.N.	3112542G
10	J.E.S.	2141293I
11	L.M.C.	135200930E
12	M.F.D.	2469121G
13	L.A.S.F.B.	13817862C
14	J.A.N.	3186580A
15	C.C.D.	13597177G
16	N.M.S.S.	13599432B
17	C.A.F.	13881357I
18	M.N.J.	3117808I
19	P.V.S.	13690942F
20	J.S.M.	272353000O
21	A.M.M.F.	2990520F
22	R.F.O.	13682671F
23	J.J.P.	3300810H
24	A.C.A.	3305598G
25	M.A.P.A.	3362334E
26	J.F.A.	2390965D
27	L.B.L.	3296605C
28	A.C.R.S.	77108272I
29	A.J.C.S.	77100219E
30	T.C.R.P.M.	13457928I
31	P.L.P.	2987364B
32	L.M.B.B.	136951220J
33	E.C.	77110438H
34	R.T.S.	5283951G
35	R.L.X.C.	13678253B
36	A.O.C.	44123675E
37	M.S.	13913326K
38	F.A.C.	13527585J
39	V.S.S.	13532077F
40	M.P.S.	3157244A
41	V.F.L.	7043093G
42	M.L.A.	29006620A
43	R.A.C.	13774324H

Anexo D - Cronograma de avaliação

Avaliações	<i>Baseline</i>	V1	V2	V3	V4	V5
Consentimento livre e esclarecido	X					
Avaliação geral, neurológica e músculo esquelética	X		X	X	X	X
Questionário de dor McGill	X		X	X	X	X
Inventário breve de dor - BPI	X	X	X	X	X	X
Questionário Roland-Morris	X		X	X	X	X
Inventário de Depressão de Beck	X		X	X	X	X
Questionário <i>Oswestry Disability Index</i>	X		X	X	X	X
Questionário para identificação de dor neuropática DN4	X		X	X	X	X
WHOQOL-Bref	X		X	X	X	X
Pesquisa de efeitos colaterais e eventos adversos	X			X	X	X
Satisfação com o procedimento (IMG-P e IMG-A)	X		X	X	X	X
Medication Quantification Scale	X		X	X	X	X
Questionário para seguimento de dor neuropática - NPSI	X		X	X	X	X

Anexo E - Questionário de caracterização demográfica e avaliação clínica**QUESTIONÁRIO DE CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E AVALIAÇÃO CLÍNICA****Centro Interdisciplinar de Dor da Clínica Neurológica do HC - FMUSP****Grupo de Pós-laminectomia****1 Identificação:**

Nome _____ RG-HC _____

Idade _____ Sexo _____ Est. Civil _____ Procedência: _____

Altura _____ m Peso _____ kg

Endereço _____ Cidade _____

Estado _____ CEP _____ - _____ Tel. (____) _____ Res. () Com. () Recados ()

Data: ____/____/____ Profissão anterior ao procedimento: _____

Profissão atual: _____

2 Diagnóstico:

Principal: Síndrome Pós-laminectomia: _____

Secundário: _____

3 Histórico:

(investigar: Localização, intensidade e tratamento prévio à cirurgia; número de cirurgias e quando recidivou a dor)

QP: _____

HMA: _____

4 Antecedentes:

Para aferir os dados utilize a seguinte codificação:

X - Aplicável / 0 - Não aplicável

4.1 Antecedentes individuais:

4.1.1 - () Diabetes	4.1.5 - () Mal de Hansen
4.1.2 - () Câncer	4.1.6 - () Doença de Chagas
4.1.3 - () Doença metabólica	4.1.7 - () D. infecciosas
4.1.4 - () Tuberculose	4.1.8 - () Traumatismos

4.2 Hábitos:

- 4.2.1 - () Tabagismo 4.2.2 - () Etilismo 4.2.3 - () Drogas

5 Quadro doloroso**5.1 Instalação**

- 5.1.1 - () súbita 5.1.1 - () Insidiosa 5.1.1 - () Por surtos

5.2 Intensidade verbal:

- 5.2.1 - () Fraca 5.2.1 - () Moderada 5.2.1 - () Forte

5.3 Escala Visual Analógica (EVA):

EVA 0 _____ 10

5.4 - Localização:

	Bilateral=B	Direita=D	Esquerda=E
5.4.1 - Coluna lombar	()	()	()
5.4.2 - Coxa	()	()	()
5.4.3 - Perna	()	()	()
5.4.4 - Pé	()	()	()

5.5 - Plano acometido:

- 5.5.1 - () Superficial 5.5.1 - () Profundo 5.5.1 - () Misto

5.6 Caráter:

5.6.1 - () constante	5.6.3 - () Episódico
5.6.2 - () Flutuante	5.6.4 - () Paroxístico

5.7 Predomínio

5.7.1 - () Noturno	5.7.3 - () Diuturno
5.7.2 - () Matutino	5.7.4 - () Não há
5.7.5 - () Vespertino	

5.8 Evolução:

- 5.8.1 - () Progressiva 5.8.2 - () Estável 5.8.3 - () Regressiva

6 Fatores Desencadeantes / Agravantes:

6.1 - () Emoções	6.2 - () Frio
6.2 - () Contato	6.3 - () Infecções
6.3 - () Postura mantida por longo período	6.4 - () Quando marcha longas distância
6.4 - () Escaras	6.5 - () Movimentos
6.5 - () Espasmos musculares	6.6 - () Distensão visceral

7 Fatores de Melhora:

7.1 - () Analgésicos	7.9 - () Repouso físico
7.2 - () Calor	7.10 - () Exercícios
7.3 - () Frio	7.11 - () Repouso psíquico
7.4 - () Deitar	7.12 - () Sono
7.5 - () Sentar	7.13 - () Narcóticos
7.6 - () Andar	7.14 - () Psicotrópicos
7.7 - () Ortostatismo	7.15 - () Massagens
7.8 - () Contato	

8 Exame Físico:

9.1 - Estado Geral		
9.1.1 - () Bom	9.1.2 - () Regular	9.1.3 - () Mau
9.2 - Nutrição		
9.2.1 - () Boa	9.2.2 - () Regular	9.2.3 - () Má
9.3 - Mucosas:		
9.3.1 - Descoradas	9.3.2 - () Desidratadas	9.3.3 - () Ictéricas

9 Manobras Contrarresistidas:

Padrão: 1 - Normal	2 - Discreta paresia	3 - Contra gravidade
4 - Acentuada	5 - Plegia	
Lado: E = esquerdo	D = direito	B = Bilateral
9.4.1 - (/) flexão da coxa	9.4.1 - (/) Extensão da perna	
9.4.1 - (/) Extensão da coxa	9.4.1 - (/) Flexão do pé	
9.4.1 - (/) Adução da coxa	9.4.1 - (/) Extensão do PE	
9.4.1 - (/) Abdução da coxa	9.4.1 - (/) Flexão dos dedos	
9.4.1 - (/) Flexão da perna	9.4.1 - (/) Extensor dos dedos	

10 Motricidade Reflexa:**10.1 Reflexos Miotáticos (padrão/lado)**

Padrão: 1 - abolido	2 - hipoativo	3 - normal
4 - vivo	5 - exaltado	6 - colonos
Lado: E = esquerdo	D = direito	B = bilateral
10.1.1 - (/) Aquiliano	(/) Patelar	(/) Adutor da coxa

10.2 Sensibilidade Superficial

Padrão: 1 - Hipalgesia 2 - Hipoestesia 3 - Analgesia 4 - Anestesia

Lado: E = esquerdo D = direito B = bilateral

Face: 1 - anterior 2 - posterior 3 - Lateral
4 - Medial 5 - global

10.2.1 - (/ /) Pé 10.2.2 - (/ /) Perna 10.2.3 - (/ /) Coxa

10.3 Padrão da Dor:

() Miogênica pura () Neuropática pura
() Miogênica > neuropática () Neuropática > Miogênica

10.4 Manobras desencadeantes (lado):

10.4.1 - () Lasèg 10.4.2 - () Lermithé
10.4.3 - () Extensão da coxa 10.4.4 - () Patrick
10.4.5 - () Phalen

11 Localização da Raiz:

() L4 () L5 () S1

12 Dor muscular (padrão / lado):

Padrão - Pontos Gatilhos:

1 - Ativos 2 - Latentes

Lado: E = esquerdo D = Bilateral

12.1 - (/) Quadrado lombar	12.12 - (/) Vasto intermédio
12.2 - (/) Obliquo int./ext.	12.13 - (/) Vasto lateral
12.3 - (/) Piramidal	12.14 - (/) Bíceps femoral
12.4 - (/) Adutores da coxa	12.15 - (/) Semitendíneo
12.5 - (/) Piriforme	12.16 - (/) Tibial anterior
12.6 - (/) Elevador do anus	12.17 - (/) Tibial posterior
12.7 - (/) Glúteo Maximo	12.18 - (/) Gastrocnêmico
12.8 - (/) Glúteo mínimo	12.19 - (/) Sóleo
12.9 - (/) Tensor da fáscia lata	12.20 - (/) Perônio
12.10 - (/) Vasto medial	12.21 - (/) Extensor dos dedos
- (/) Reto femoral	12.22 - (/) Interósseos

13 Exames complementares (quando presentes):

13.1 - Hemograma completo: _____	13.2 - Glicemia _____
13.3 - TSH _____	13.4 - T4 livre _____
13.5 - FSH _____	13.6 - Estradiol _____
13.7 - Cálcio _____	13.8 - Fosfatase alcalina _____
13.9 - Colesterol total _____	13.10 - Triglicerídeos _____
13.11 - Hepatite A _____	13.12 - Hepatite B _____
13.13 - Hepatite C _____	13.14 - Urina tipo I _____
13.15 - Outros _____	

14 Exames por imagem (quando disponíveis):

14.1 - Raios-x:

14.2 - CT:

14.3 - RM:

15.0 Tratamento:

Farmacológico:

15.1 - Bloqueio de ponto gatilho	() sim	() não
15.2 - Acupuntura	() sim	() não
15.3 - Fisioterapia	() sim	() não
15.4 - Saúde mental	() sim	() não

16 Diagnóstico:

() CID - M51.1 - Hérnia de disco lombar
() CID - M54.0 - Fibromialgia
() CID - M54.0 - Radiculopatia
() CID - M54.4 - Lombociatalgia
() CID - M54.5 - Lombalgia

Anexo F - Inventário Breve de Dor (BPI)

Inventário breve de Dor (BPI)

1. No esquema abaixo, pinte com uma caneta a região aonde se encontra a sua dor
2. Marque com um "X" sobre a região de dor mais intensa.
3. direita esquerda esquerda direita

2/ Por favor, circule o número que representa a dor mais intensa que você sentiu nas últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 SEM DOR DOR MAIS INTENSA QUE PODE SER IMAGINADA

3/ Por favor, circule o número que representa a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 SEM DOR DOR MAIS INTENSA QUE PODE SER IMAGINADA

4/ Por favor, circule o número que representa a dor em geral que você sentiu nas últimas 24 horas.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 SEM DOR DOR MAIS INTENSA QUE PODE SER IMAGINADA

5/ / Por favor, circule o número que representa a dor média no presente momento

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

SEM DOR DOR MAIS INTENSA QUE PODE SER IMAGINADA

6/Quais são os tratamentos farmacológicos que você toma contra a dor

7/Circule o número que melhor descreve em que medida a dor incomodou, nesta última semana, as seguintes atividades:

A/ Atividade geral

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sem interferência

interfere completamente

B/ Humor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sem interferência

interfere completamente

C/ Capacidade de andar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sem interferência

interfere completamente

D/ Trabalho habitual (incluindo os trabalhos da casa / domésticos)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sem interferência

interfere completamente

E/ Relação com os outros

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sem interferência

interfere completamente

F/ Sono

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sem interferência

interfere completamente

G/ gosto pela a vida

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sem interferência

interfere completamente

Anexo G - Questionário de Dor de McGill

QUESTIONÁRIO DE DOR DE MCGILL

Escolha as expressões que melhor descrevem sua dor atual, assinale uma expressão para cada grupo. Não assinale palavras que não se aplicam.

Sensitivos: 1 - 10; Afetivos: 11 - 15; Avaliativos: 16; Miscelânea: 17- 20.

Padrão da Dor:

Número de Descritores	Índice de Dor
Sensorial	Sensorial
Afetivo	Afetivo
Avaliativo	Avaliativo
Miscelânea	Miscelânea
TOTAL	TOTAL

1 () 1- vibração () 2- tremor () 3- pulsante () 4- latejante () 5- como batida () 6- como pancada	2 () 1- pontada () 2- choque () 3- tiro () 4- punhalada () 5- em lança	3 () 1- agulhada () 2- perfurante () 3- facada
4 () 1- fina () 2- cortante () 3- estراçalha () 4- cólica	5 () 1- beliscão () 2- aperto () 3- mordida () 5- esmagamento	6 () 1- fisgada () 2- puxão () 3- em torção
7 () 1- calor () 2- queimação () 3- fervente () 4- em brasa	8 () 1- formigamento () 2- coceira () 3- ardor () 4- ferroadada	9 () 1- mal localizada () 2- dolorida () 3- doída () 4- pesada
10 () 1- sensível () 2- esticada () 3- esfolante () 4- rachando	11 () 1- cansativa () 2- exaustiva	12 () 1- enjoada () 2- sufocante

13

- () 1- castigante
- () 2- atormenta
- () 3- cruel
- () 4- maldita
- () 5- mortal

14

- () 1- amedrontadora
- () 2- apavorante
- () 3- aterrorizante

15

- () 1- miserável
- () 2- enlouquecedora

16

- () 1- chata
- () 2- que incomoda
- () 3- desgastante
- () 4- forte
- () 5- rasga

17

- () 1- espalha
- () 2- irradia
- () 3- penetra
- () 4- atravessa

18

- () 1- aperta
- () 2- adormece
- () 3- repuxa
- () 4- espreme

19

- () 1- fria
- () 2- gelada
- () 3- congelante

20

- () 1- aborrecida
- () 2- dá náusea
- () 3- agonizante
- () 4- pavorosa
- () 5- torturante

Anexo H - Questionário para Diagnóstico de dor Neuropática - DN4

Questionário Para diagnóstico de Dor Neuropática - DN4

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

ENTREVISTA COM O PACIENTE	SIM	NÃO
Questão 1 - A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?		
1 - Queimação		
2 - Sensação de frio dolorosa		
3 - Choque elétrico		
Questão 2 - Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesa área da sua dor?		
4 - Formigamento		
5 - Alfinetada e agulhada		
6 - Adormecimento		
7 - Coceira		
EXAME DO PACIENTE		
Questão 3 - A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características ?		
8 - Hipoestesia ao toque		
9 - Hipoestesia à picada de agulha		
Questão 4 - Na área dolorosa a dor pode ser causada ou aumentada por:		
10 - Escovação		

ESCORE

0 - Para cada item negativo 1 - Para cada item positivo

Dor Neuropática: Escore total a partir de 4/10.

() Dor Nociceptiva () Dor Neuropática

Anexo I - WHOQOL-BREF

WHOQOL-BREF

Instruções:

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser a sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas duas últimas semanas, uma questão poderia ser:

Você recebe dos outros o apoio que necessita?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio que necessitou nestas duas últimas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se recebeu “muito” apoio. Você deve circular o número 1 se você não recebeu “nada” de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número que lhe parece a melhor resposta.

1. Como você avaliaria a sua qualidade de vida?

Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem boa	Boa	Muito boa
1	2	3	4	5

2. Quão satisfeito você está com sua saúde?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre o quanto você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

3. Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

4. O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar a sua vida diária?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

5. O quanto você aproveita a vida?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

6. Em que medida você acha que sua vida tem sentido?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7. Quanto você consegue se concentrar?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

8. Quão seguro você se sente em sua vida diária?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9. Quão saudável é o seu ambiente físico?

Nada	Muito pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre quão completamente você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nas últimas duas semanas.

10. Você tem energia suficiente para o seu dia-a-dia?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

11. Você é capaz de aceitar a sua aparência física?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

12. Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

13. Quão disponíveis estão para você as informações que precisa no seu dia-a-dia?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

14. Em que medida você tem oportunidade de atividades de lazer?

Nada	Muito pouco	Médio	Muito	Completamente
1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre quão satisfeito você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

15. Quão bem você é capaz de se locomover?

Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem bem	Bem	Muito bem
1	2	3	4	5

16. Quão satisfeita você está com seu sono?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

17. Quão satisfeita você está com a sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

18. Quão satisfeito você está com a sua capacidade para o trabalho?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

19. Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

20. Quão satisfeito você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

21. Quão satisfeito você está com a sua vida sexual

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

22. Quão satisfeito você está com o apoio que você recebe de seus amigos?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

23. Quão satisfeita você está com as condições do local onde mora?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

24. Quão satisfeita você está com seu acesso aos serviços de saúde?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

25. Quão satisfeita você está com o seu meio de transporte?

Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem satisfeito nem insatisfeito	Satisfeito	Muito satisfeito
1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a com que frequência você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

26. Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?

Nunca	Algumas vezes	Freqüentemente	Muito freqüentemente	Sempre
1	2	3	4	5

Anexo J - Oswestry Disability Scale - ODI**ANEXO I****OSWESTRY DISABILITY SCALE - ODI**

Por favor preencha o seguinte questionário.

O objetivo é fornecer-nos informações sobre o modo como os seus problemas da coluna afetaram a sua vida diária.

Por favor responda a todas as questões. Em cada pergunta marque apenas uma resposta, aquela que melhor descreva a sua situação no dia de hoje.

Pergunta 1 - Intensidade da dor

- Não sinto dor neste momento
- A dor é muito ligeira neste momento
- A dor é moderada neste momento
- A dor é relativamente intensa neste momento
- A dor é muito intensa neste momento
- A dor é a pior que se possa imaginar neste momento

Pergunta 2 - Cuidados pessoais (lavar-se, vestir-se, etc.)

- Cuido de mim normalmente, sem que isso me cause dor adicional
- Cuido de mim normalmente, mas essa tarefa é muito dolorosa
- Cuidar de mim é uma tarefa dolorosa, que tenho de realizar devagar e com cuidado
- Necessito de alguma ajuda, mas consigo fazer a maior parte dos meus cuidados pessoais
- Necessito de ajuda todos os dias na maioria dos cuidados pessoais
- Não me visto, lavo-me com dificuldade e fico na cama

Pergunta 3 - Levantar pesos

- Consigo levantar objetos pesados sem dor adicional
- Consigo levantar objetos pesados, mas isso causa-me dor adicional
- A dor impede-me de levantar objetos pesados do chão, mas consigo pegar neles se estiverem num lugar conveniente, por exemplo, em cima de uma mesa
- A dor impede-me de levantar objetos pesados do chão, mas consigo pegar em objetos mais leves se estiverem num lugar conveniente
- Só consigo levantar objetos muito leves
- Não consigo levantar nem transportar nada

Pergunta 4 - Andar a pé

- A dor não me impede de percorrer a pé qualquer distância
- A dor impede-me de andar a pé mais de 1 quilometro
- A dor impede-me de andar a pé mais de 250 metros
- A dor impede-me de andar a pé mais de 100 metros
- Só consigo andar usando uma bengala ou canadianas
- Estou deitado a maior parte do tempo e tenho de me arrastar até à casa de banho

Pergunta 5 - Sentar-se

- Consigo estar sentado em qualquer cadeira durante o tempo que eu quiser
- Consigo estar sentado na minha cadeira favorita durante o tempo que eu quiser
- A dor impede-me de estar sentado durante mais de 1 hora
- A dor impede-me de estar sentado durante mais de meia hora
- A dor impede-me de estar sentado durante mais de 10 minutos
- A dor impede-me de estar sentado

Pergunta 6 - Estar de pé

- Consigo estar de pé o tempo que eu quiser sem que isso me provoque dor adicional
- Consigo estar de pé o tempo que eu quiser mas isso provoca-me dor adicional
- A dor impede-me de estar de pé durante mais de 1 hora
- A dor impede-me de estar de pé durante mais de meia hora
- A dor impede-me de estar de pé durante mais de 10 minutos
- A dor impede-me de estar de pé

Pergunta 7 - Dormir

- O meu sono nunca é perturbado pela dor
- O meu sono é por vezes perturbado pela dor
- Por causa da dor durmo menos de 6 horas
- Por causa da dor durmo menos de 4 horas
- Por causa da dor durmo menos de 2 horas
- A dor impede-me de dormir

Pergunta 8 - Vida sexual (se aplicável)

- A minha vida sexual é normal e não me causa dor adicional
- A minha vida sexual é normal mas causa-me alguma dor adicional
- A minha vida sexual é quase normal mas causa-me dor intensa
- A minha vida sexual é seriamente limitada pela dor
- A minha vida sexual é quase inexistente por causa da dor
- A dor impede-me de ter qualquer atividade sexual

Pergunta 9 - Vida social

- A minha vida social é normal e não me causa dor adicional
- A minha vida social é normal mas aumenta a intensidade da dor
- A dor não tem nenhum efeito significativo na minha vida social para além de me limitar atividades mais intensas como o desporto, etc.
- A dor limitou a minha vida social e não saio de casa com tanta frequência
- A dor limitou a minha vida social a atividades dentro de minha casa
- Não tenho vida social por causa da dor

Pergunta 10 - Viajar

- Posso viajar para qualquer lugar sem dor
- Posso viajar para qualquer lugar mas isso provoca-me dor adicional
- A dor limita-me, mas consigo fazer viagens com mais de 2 horas de duração
- A dor limita-me a viagens com duração inferior a 1 hora
- A dor limita-me a viagens curtas e necessárias, com duração inferior a 30 minutos
- A dor impede-me de fazer viagens para além das necessárias para tratamentos

Anexo K - Questionário Roland-Morris de Incapacidade**QUESTIONÁRIO ROLAND-MORRIS DE INCAPACIDADE**

Quando suas costas doem você pode achar difícil fazer coisas que normalmente fazia. Esta lista contém frases de pessoas descrevendo a si mesmas quando sentem dor nas costas.

Você pode achar entre estas frases que você lê algumas que descrevem você hoje. À medida que você lê estas frases, pense em você hoje. Marque a sentença que descreve você hoje. Se a frase não descreve o que você sente, ignore-a e leia a seguinte. Lembre-se, só marque a frase se você tiver certeza que ela descreve você hoje.

- 1- Fico em casa a maior parte do tempo devido a minha coluna.
- 2- Eu mudo de posição frequentemente para tentar aliviar minha coluna.
- 3- Eu ando mais lentamente do que o meu normal por causa de minha coluna.
- 4- Por causa de minhas costas não estou fazendo nenhum dos trabalhos que fazia em minha casa.
- 5- Por causa de minhas costas, eu uso um corrimão para subir escadas.
- 6- Por causa de minhas costas, eu deito para descansar mais frequentemente.
- 7- Por causa de minhas costas, eu necessito de apoio para levantar-me de uma cadeira.
- 8- Por causa de minhas costas, eu tento arranjar pessoas para fazerem coisas para mim.
- 9- eu me visto mais lentamente do que o usual, Por causa de minhas costas.
- 10- Eu fico de pé por períodos curtos, Por causa de minhas costas.
- 11- Por causa de minhas costas, eu procuro não me curvar ou agachar.
- 12- Eu acho difícil sair de uma cadeira, Por causa de minhas costas.
- 13- Minhas costas doem a maior parte do tempo.
- 14- Eu acho difícil me virar na cama Por causa de minhas costas.
- 15- Meu apetite não é bom por causa de dor nas costas.
- 16- Tenho problemas para causar meias devido a dor nas minhas costas.
- 17- Só consigo andar distâncias curtas Por causa de minhas costas
- 18- Durmo pior de barriga para cima.
- 19- Devido a minha dor nas costas, preciso de ajuda para me vestir.
- 20- Eu fico sentado a maior parte do dia Por causa de minhas costas
- 21- Eu evito trabalhos pesados em casa Por causa de minhas costas
- 22- Devido a minha dor nas costas fico mais irritado e de mau humor com as pessoas, do que normalmente.
- 23- Por causa de minhas costas, subo escadas mais devagar do que o usual.
- 24- Fico na cama a maior parte do tempo Por causa

Anexo L - Escala de Impressão Clínica de Melhora Global**ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA DE MELHORA GLOBAL
(versão do paciente)**

Desde sua última visita você sente que sua dor:

- 1 - () Melhorou muito
- 2 - (...) melhorou moderadamente
- 3 - (...) melhorou levemente
- 4 - () agravou-se levemente
- 5 - (...) agravou-se moderadamente
- 6 - (...) agravou-se muito

**ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA DE MELHORA GLOBAL
(versão do avaliador)**

Desde a última visita a dor do paciente:

- 1 - () Melhorou muito
- 2 - (...) melhorou moderadamente
- 3 - (...) melhorou levemente
- 4 - () agravou-se levemente
- 5 - (...) agravou-se moderadamente
- 6 - (...) agravou-se muito

Anexo M - Inventário de Depressão de Beck

Inventário de Depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado às vezes.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer ideias de me matar.
1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0 Não choro mais que o habitual.
 - 1 Choro mais agora do que costumava.
 - 2 Agora, choro o tempo todo.
 - 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
 - 1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
 - 2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
 - 3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 - 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 **Tomo** decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
 - 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
 - 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 - 3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
 - 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 - 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 - 3 Considero-me feio.
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
 - 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 - 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
 - 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
 - 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
 - 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
 - 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.
 - 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
 - 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
 - 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
 - 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 - 2 Meu apetite está muito pior agora.
 - 3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
 - 1 Perdi mais de 2,5 kg.
 - 2 Perdi mais de 5,0 kg.
 - 3 Perdi mais de 7,5 kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()

- 20.** 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
- 1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
 - 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
 - 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21.** 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
- 1 Estou menos interessado por sexo que costumava.
 - 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
 - 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

Anexo N - Inventário de sintomas de dor neuropática (NPSI)

Inventário de sintomas de dor neuropática - NPSI

Data: _____

Nome: Apelido: _____

Sexo: _____

Idade: _____

Você tem sofrido de dor devido a lesões ou doença do sistema nervoso. Esta dor pode ser de diversos tipos. Você pode ter dor espontânea, ex: dor na ausência de qualquer estímulo, que pode ser duradoura ou ocorrer em ataques breves. Você pode também ter dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão, ou contacto com o frio na área dolorosa. Você pode sentir um ou mais tipos de dor.

Este questionário foi desenvolvido para ajudar o seu médico a melhor avaliar e tratar diferentes tipos de dor que possa sentir.

*Nós queremos saber se você sente dor espontânea, isto é dor sem qualquer estímulo. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a sua **gravidade média da dor espontânea durante as últimas 24 horas**. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).*

Q1. A sua dor dá a sensação de queimadura?

Não 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior queima queimadura imaginável

Q2. A sua dor dá a sensação de apertar?

Não 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Aperta perto o pior imaginável

Q3. A sua dor dá a sensação de pressão?

Sem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior pressão imaginável

Q4. **Durante as últimas 24 horas**, a sua dor espontânea tem estado presente:

Seleccione a resposta que melhor descreve o seu caso

☐ Permanentemente

☐ Entre 8 e 12 horas

☐ Entre 4 e 7 horas

☐ Entre 1 e 3 horas

☐ Menos que 1 hora

*Nós queremos saber se você teve ataques breves de dor. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a **gravidade média dos seus ataques de dor durante as últimas 24 horas**. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).*

Q5. A sua dor dá a sensação de choque eléctrico?

Sem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O pior choque choque eléctrico eléctrico imaginável

Q6. A sua dor dá a sensação de apunhalar?

Sem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior punhalada punhalada imaginável

Q7. **Durante as últimas 24 horas**, quantos destes ataques de dor teve?

Seleccione a resposta que melhor descreve o seu caso:

☐ Mais de 20

☐ Entre 11 e 20

☐ Entre 6 e 10

☐ Entre 1 e 5

☐ Sem ataque de dor

*Nós queremos saber se você sente dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão, contacto com frio na área onde dói. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a **gravidade média da dor provocada durante as últimas 24 horas**. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).*

Q8. A sua dor é provocada ou aumentada por um leve toque na área dolorosa?

Sem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor dor imaginável

Q9. A sua dor é provocada ou aumentada por pressão na área dolorosa?

Sem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor dor imaginável

Q10. A sua dor é provocada ou aumentada por contacto com algo frio na área dolorosa?

Sem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor dor imaginável

*Nós queremos saber se você sente sensações anormais **na zona onde dói**. Para cada das seguintes questões, por favor seleccione o número que melhor descreve a **gravidade média das sensações anormais durante as últimas 24 horas**. Seleccione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).*

Q11. Sente alfinetes e agulhas?

Sem alfinetes 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Os piores alfinetes nem agulhas e agulhas Imagináveis

Q12. Sente dormente?

Sem 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O mais dormente dormência imaginável

Anexo O - Estudo das variáveis dependentes do estudo segundo os grupos (epiduroscopia com oxigênio versus epicurosocpia com ozônio)

Estatísticas da EVA na região lombar e ODI por avaliação segundo a substância aplicada

Variáveis	Avaliação	Substância aplicada		Valor de p
		Oxigênio	Ozônio	
		Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
EVA	Pré-operatório	8,40 ± 1,60 (9,00)	8,26 ± 1,36 (8,00)	p ⁽¹⁾ = 0,614
	24hs	5,75 ± 2,53 (6,00)	4,04 ± 2,34 (4,00)	p ⁽²⁾ = 0,027*
	30 dias	5,45 ± 3,07 (5,00)	4,78 ± 2,71 (2,71)	p ⁽²⁾ = 0,453
	3 meses	5,15 ± 3,18 (5,50)	4,70 ± 2,85 (6,00)	p ⁽¹⁾ = 0,624
	6 meses	5,44 ± 3,17 (5,50)	4,45 ± 3,36 (5,50)	p ⁽¹⁾ = 0,353
	1 ano	5,33 ± 3,22 (6,00)	4,65 ± 3,31 (6,00)	p ⁽¹⁾ = 0,564
	Diferença absoluta	3,06 ± 3,21 (3,00)	3,60 ± 3,72 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,788
	Diferença percentual	35,22 ± 41,01 (36,67)	41,08 ± 41,25 (22,22)	p ⁽¹⁾ = 0,746
ODI	Pré-operatório	50,20 ± 13,59 (50,50)	45,52 ± 11,59 (46,00)	p ⁽²⁾ = 0,230
	30 dias	42,45 ± 20,66 (51,00)	35,09 ± 19,72 (36,00)	p ⁽¹⁾ = 0,154
	3 meses	42,00 ± 20,47 (46,00)	33,84 ± 19,12 (36,00)	p ⁽²⁾ = 0,184
	6 meses	40,11 ± 21,37 (45,00)	32,40 ± 17,35 (35,00)	p ⁽²⁾ = 0,228
	1 ano	41,83 ± 19,89 (46,00)	30,35 ± 17,26 (30,00)	p ⁽²⁾ = 0,065
	Diferença absoluta	8,50 ± 14,51 (7,50)	14,15 ± 14,65 (12,50)	p ⁽²⁾ = 0,241
	Diferença percentual	19,86 ± 37,14 (16,52)	31,14 ± 35,13 (25,51)	p ⁽²⁾ = 0,342

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Mann-Whitney.

(2): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Estatísticas da WHOQOL-Bref da região lombar por avaliação segundo a substância aplicada

WHOQOL-Bref Aspectos	Avaliação	Substância aplicada		Valor de p
		Oxigênio	Ozônio	
		Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
Físicos	Pré-operatório	35,00 ± 13,24 (32,14)	34,45 ± 13,20 (32,14)	p ⁽¹⁾ = 0,892
	30 dias	54,52 ± 18,80 (57,14)	55,10 ± 22,75 (53,57)	p ⁽¹⁾ = 0,966
	3 meses	55,18 ± 18,40 (55,36)	60,22 ± 23,64 (60,71)	p ⁽¹⁾ = 0,447
	6 meses	52,07 ± 21,31 (50,00)	61,07 ± 24,55 (62,50)	p ⁽¹⁾ = 0,230
	1 ano	52,58 ± 23,46 (50,0)	61,61 ± 22,91 (64,28)	p ⁽¹⁾ = 0,238
	Diferença absoluta	18,85 ± 21,84 (14,29)	27,86 ± 22,69 (26,79)	p ⁽¹⁾ = 0,222
	Diferença percentual	71,30 ± 93,81 (40,97)	99,35 ± 84,36 (75,69)	p ⁽³⁾ = 0,279
Psicológicos	Pré-operatório	44,58 ± 20,06 (45,83)	46,38 ± 16,72 (41,67)	p ⁽¹⁾ = 0,751
	30 dias	56,87 ± 18,60 (56,25)	59,96 ± 20,90 (62,50)	p ⁽¹⁾ = 0,614
	3 meses	62,50 ± 19,17 (64,58)	62,50 ± 22,82 (62,50)	p ⁽¹⁾ = 1,000
	6 meses	61,84 ± 19,75 (66,67)	64,79 ± 21,61 (62,50)	p ⁽¹⁾ = 0,659
	1 ano	62,27 ± 21,41 (64,58)	62,50 ± 23,49 (60,42)	p ⁽¹⁾ = 0,975
	Diferença absoluta	17,59 ± 17,82 (12,50)	16,25 ± 18,18 (14,58)	p ⁽¹⁾ = 0,820
	Diferença percentual	59,37 ± 71,85 (19,87)	39,22 ± 45,95 (26,67)	p ⁽³⁾ = 0,712
Sociais	Pré-operatório	47,92 ± 17,29 (50,00)	52,54 ± 24,29 (50,00)	p ⁽¹⁾ = 0,483
	30 dias	64,58 ± 20,21 (62,50)	66,67 ± 24,75 (66,67)	p ⁽¹⁾ = 0,766
	3 meses	64,58 ± 17,07 (66,67)	67,03 ± 24,42 (66,67)	p ⁽²⁾ = 0,703
	6 meses	59,21 ± 15,93 (58,33)	69,58 ± 25,97 (70,83)	p ⁽²⁾ = 0,141
	1 ano	62,50 ± 17,44 (66,67)	69,17 ± 26,64 (75,00)	p ⁽²⁾ = 0,364
	Diferença absoluta	15,28 ± 26,85 (16,67)	15,83 ± 19,85 (12,50)	p ⁽¹⁾ = 0,942
	Diferença percentual	59,87 ± 96,82 (32,50)	44,86 ± 75,14 (23,61)	p ⁽³⁾ = 0,856
Ambientais	Pré-operatório	39,22 ± 12,92 (37,50)	43,61 ± 11,97 (46,87)	p ⁽¹⁾ = 0,254
	30 dias	47,97 ± 10,88 (46,87)	49,59 ± 14,02 (50,00)	p ⁽¹⁾ = 0,677
	3 meses	48,91 ± 12,39 (50,00)	51,22 ± 13,51 (50,00)	p ⁽¹⁾ = 0,563
	6 meses	48,35 ± 12,38 (46,87)	53,28 ± 12,64 (51,56)	p ⁽¹⁾ = 0,227
	1 ano	47,57 ± 15,25 (46,88)	52,65 ± 14,27 (51,56)	p ⁽¹⁾ = 0,295
	Diferença absoluta	8,51 ± 13,76 (6,25)	9,84 ± 12,35 (7,81)	p ⁽¹⁾ = 0,754

(1): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(2): Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

(3): Através do teste Mann-Whitney.

Estatísticas da característica da dor na região lombar pelo escore de McGill por avaliação segundo a substância aplicada

Variáveis	Avaliação	Substância aplicada		Valor de p
		Oxigênio	Ozônio	
		Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
Sensorial	Pré-operatório	20,30 ± 6,54 (20,50)	19,48 ± 6,89 (19,00)	p ⁽¹⁾ = 0,692
	30 dias	16,30 ± 7,60 (16,50)	16,65 ± 9,93 (18,00)	p ⁽¹⁾ = 0,898
	3 meses	17,70 ± 9,22 (20,50)	15,00 ± 8,27 (15,50)	p ⁽³⁾ = 0,251
	6 meses	13,22 ± 7,97 (15,00)	13,20 ± 9,40 (14,50)	p ⁽³⁾ = 0,948
	1 ano	12,28 ± 8,10 (14,50)	13,00 ± 8,87 (14,00)	p ⁽¹⁾ = 0,796
Avaliativo	Pré-operatório	1,45 ± 0,89 (1,00)	1,35 ± 1,03 (1,00)	p ⁽³⁾ = 0,775
	30 dias	1,85 ± 1,50 (1,50)	2,35 ± 1,82 (2,00)	p ⁽³⁾ = 0,401
	3 meses	2,10 ± 1,41 (2,00)	2,23 ± 1,80 (2,00)	p ⁽³⁾ = 0,980
	6 meses	1,83 ± 1,35 (2,00)	2,20 ± 1,88 (2,00)	p ⁽³⁾ = 0,595
	1 ano	1,56 ± 1,42 (1,50)	2,25 ± 1,62 (2,00)	p ⁽³⁾ = 0,198
Afetivo	Pré-operatório	7,50 ± 3,41 (7,50)	7,00 ± 2,35 (7,00)	p ⁽¹⁾ = 0,575
	30 dias	5,50 ± 3,99 (4,50)	6,26 ± 3,77 (7,00)	p ⁽¹⁾ = 0,524
	3 meses	6,05 ± 3,85 (6,00)	6,18 ± 4,14 (7,00)	p ⁽¹⁾ = 0,916
	6 meses	5,61 ± 4,09 (5,50)	4,55 ± 4,17 (5,00)	p ⁽³⁾ = 0,442
	1 ano	5,61 ± 4,22 (6,00)	5,65 ± 3,63 (6,00)	p ⁽¹⁾ = 0,976
Miscelânea	Pré-operatório	8,20 ± 4,14 (8,00)	6,78 ± 3,52 (7,00)	p ⁽¹⁾ = 0,231
	30 dias	5,65 ± 4,04 (4,50)	5,96 ± 3,55 (6,00)	p ⁽¹⁾ = 0,792
	3 meses	5,95 ± 4,20 (4,50)	5,32 ± 3,47 (6,00)	p ⁽¹⁾ = 0,597
	6 meses	5,33 ± 3,98 (5,50)	4,40 ± 3,55 (5,50)	p ⁽³⁾ = 0,553
	1 ano	5,17 ± 4,68 (5,00)	5,00 ± 3,13 (6,00)	p ⁽²⁾ = 0,899
McGill TOTAL	Pré-operatório	40,75 ± 13,78 (41,50)	38,00 ± 11,25 (39,00)	p ⁽³⁾ = 0,550
	30 dias	30,70 ± 15,53 (31,00)	32,30 ± 17,27 (33,0)	p ⁽¹⁾ = 0,752
	3 meses	33,15 ± 16,82 (37,00)	29,95 ± 16,51 (32,50)	p ⁽¹⁾ = 0,538
	6 meses	27,22 ± 16,04 (30,50)	25,25 ± 17,87 (29,00)	p ⁽³⁾ = 0,833
	1 ano	24,61 ± 15,99 (29,00)	25,90 ± 15,48 (28,00)	p ⁽³⁾ = 0,867

(1): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(2): Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

(3): Através do teste Mann-Whitney.

Estatísticas da incapacidade física para realizar tarefas do cotidiano por avaliação segundo Roland-Morris, McGill, MQS e NPSI e a substância aplicada

Variável	Avaliação	Substância aplicada		Valor de p
		Oxigênio	Ozônio	
		Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
Roland Moris	Pré-operatório	17,70 ± 5,75 (17,50)	17,91 ± 5,71 (20,00)	p ⁽¹⁾ = 0,995
	30 dias	16,30 ± 5,90 (16,00)	13,35 ± 7,61 (16,00)	p ⁽¹⁾ = 0,329
	3 meses	16,63 ± 5,23 (18,00)	12,65 ± 7,58 (15,00)	p ⁽¹⁾ = 0,125
	6 meses	15,67 ± 5,55 (16,00)	13,32 ± 8,49 (15,00)	p ⁽¹⁾ = 0,562
	1 ano	15,11 ± 6,26 (15,00)	12,16 ± 8,24 (13,00)	p ⁽²⁾ = 0,229
McGill - Contagem Palavras	Pré-operatório	17,00 ± 3,08 (17,00)	16,35 ± 4,05 (17,00)	p ⁽¹⁾ = 0,672
	30 dias	13,70 ± 5,79 (15,50)	14,57 ± 6,71 (17,00)	p ⁽¹⁾ = 0,282
	3 meses	14,55 ± 6,33 (17,00)	13,91 ± 6,63 (17,00)	p ⁽¹⁾ = 0,710
	6 meses	12,89 ± 7,11 (16,00)	11,90 ± 7,73 (15,50)	p ⁽¹⁾ = 0,656
	1 ano	11,78 ± 7,30 (15,00)	13,25 ± 7,30 (16,50)	p ⁽¹⁾ = 0,308
MQS	Pré-operatório	15,03 ± 8,33 (13,80)	14,41 ± 4,68 (13,20)	p ⁽²⁾ = 0,768
	30 dias	12,45 ± 7,15 (12,40)	13,02 ± 5,92 (11,50)	p ⁽²⁾ = 0,776
	3 meses	11,66 ± 7,08 (12,15)	11,41 ± 6,58 (11,50)	p ⁽²⁾ = 0,906
	6 meses	9,11 ± 6,89 (11,20)	9,31 ± 7,88 (9,30)	p ⁽¹⁾ = 0,770
	1 ano	6,16 ± 6,31 (5,30)	9,84 ± 7,99 (11,40)	p ⁽¹⁾ = 0,164
NPSI	Pré-operatório	5,12 ± 2,42 (5,47)	4,79 ± 2,21 (5,23)	p ⁽²⁾ = 0,646
	30 dias	3,89 ± 3,01 (3,90)	3,68 ± 2,26 (4,10)	p ⁽²⁾ = 0,796
	3 meses	4,23 ± 3,12 (4,22)	3,53 ± 2,53 (4,43)	p ⁽²⁾ = 0,424
	6 meses	4,26 ± 3,39 (4,18)	3,19 ± 2,89 (2,68)	p ⁽²⁾ = 0,300
	1 ano	4,36 ± 3,48 (3,98)	3,44 ± 2,82 (3,00)	p ⁽²⁾ = 0,378

(1): Através do teste Mann-Whitney.

(2): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Estatística da intensidade e interferência da dor pelo inventário breve de dor (BPI) por avaliação segundo o grupo

Variáveis	Avaliação	Substância aplicada		Valor de p
		Oxigênio	Ozônio	
		Média ± DP (Mediana)	Média ± DP (Mediana)	
Intensidade	Pré-operatório	5,56 ± 1,73 (6,65)	6,38 ± 1,66 (6,00)	p ⁽¹⁾ = 0,741
	30 dias	5,64 ± 2,64 (6,25)	4,24 ± 2,32 (5,00)	p ⁽¹⁾ = 0,071
	3 meses	5,31 ± 2,58 (5,87)	4,42 ± 2,40 (5,25)	p ⁽¹⁾ = 0,249
	6 meses	5,29 ± 2,96 (6,25)	4,53 ± 2,65 (5,25)	p ⁽¹⁾ = 0,406
	1 ano	5,42 ± 2,64 (6,25)	4,71 ± 2,43 (5,37)	p ⁽²⁾ = 0,380
Interferência	Pré-operatório	6,77 ± 2,45 (7,14)	6,03 ± 2,26 (6,14)	p ⁽¹⁾ = 0,315
	30 dias	5,33 ± 3,04 (6,00)	4,76 ± 2,75 (4,86)	p ⁽²⁾ = 0,401
	3 meses	5,03 ± 2,87 (5,64)	4,47 ± 2,96 (6,00)	p ⁽²⁾ = 0,478
	6 meses	5,08 ± 2,84 (6,00)	3,98 ± 3,00 (4,57)	p ⁽²⁾ = 0,277
	1 ano	5,33 ± 2,54 (5,78)	4,53 ± 2,67 (4,79)	p ⁽¹⁾ = 0,353

(1): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(2): Através do teste Mann-Whitney.

Estatística do inventário de depressão de Beck por avaliação segundo a substância aplicada

Variáveis	Avaliação	Substância aplicada		Valor de p
		Oxigênio Média ± DP (Mediana)	Ozônio Média ± DP (Mediana)	
Somático	Pré-operatório	9,15 ± 6,77 (9,50)	7,52 ± 5,98 (8,00)	p ⁽¹⁾ = 0,434
	30 dias	7,89 ± 7,15 (6,00)	5,13 ± 5,16 (4,00)	p ⁽¹⁾ = 0,182
	3 meses	7,11 ± 6,05 (7,00)	5,57 ± 5,82 (4,00)	p ⁽¹⁾ = 0,321
	6 meses	7,78 ± 7,64 (5,50)	4,47 ± 5,51 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,128
	1 ano	7,83 ± 6,62 (6,00)	5,00 ± 5,06 (4,00)	p ⁽¹⁾ = 0,138
Cognitivo-afetivo	Pré-operatório	9,25 ± 4,62 (10,50)	8,61 ± 3,80 (9,00)	p ⁽¹⁾ = 0,477
	30 dias	7,79 ± 3,55 (8,00)	7,04 ± 5,66 (7,00)	p ⁽¹⁾ = 0,410
	3 meses	8,84 ± 4,28 (11,00)	5,39 ± 4,83 (5,00)	p ⁽¹⁾ = 0,030*
	6 meses	8,50 ± 4,42 (9,00)	4,74 ± 4,57 (4,00)	p ⁽¹⁾ = 0,021*
	1 ano	7,83 ± 4,57 (8,00)	4,84 ± 4,49 (4,00)	p ⁽¹⁾ = 0,044*
Soma total	Pré-operatório	16,89 ± 9,20 (18,00)	18,09 ± 10,14 (17,00)	p ⁽²⁾ = 0,695
	30 dias	15,68 ± 9,55 (15,00)	12,17 ± 9,07 (11,00)	p ⁽¹⁾ = 0,330
	3 meses	15,95 ± 9,19 (16,00)	10,96 ± 10,22 (10,00)	p ⁽¹⁾ = 0,114
	6 meses	16,28 ± 10,18 (15,00)	9,21 ± 9,42 (5,00)	p ⁽¹⁾ = 0,025*
	1 ano	15,67 ± 10,26 (14,50)	9,84 ± 9,22 (7,00)	p ⁽¹⁾ = 0,076

(*): Diferença significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Mann-Whitney.

(2): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Estatística da impressão da melhora global (ICMG) observado pelo paciente e médico por avaliação segundo a substância aplicada

Variáveis	Avaliação	Substância aplicada		Valor de p
		Oxigênio Média ± DP (Mediana)	Ozônio Média ± DP (Mediana)	
Paciente	30 dias	2,45 ± 1,32 (2,00)	1,91 ± 1,13 (1,00)	p ⁽¹⁾ = 0,156
	3 meses	2,35 ± 1,27 (2,00)	2,17 ± 1,47 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,475
	6 meses	2,72 ± 1,74 (2,00)	2,50 ± 1,70 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,647
	1 ano	2,78 ± 1,70 (2,50)	2,60 ± 1,70 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,699
Avaliador	30 dias	2,50 ± 1,43 (2,50)	1,87 ± 1,10 (1,00)	p ⁽¹⁾ = 0,138
	3 meses	2,25 ± 1,37 (2,00)	2,13 ± 1,46 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,630
	6 meses	2,44 ± 1,76 (2,00)	2,35 ± 1,39 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,986
	1 ano	2,78 ± 1,70 (2,50)	2,40 ± 1,35 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,528

(1): Através do teste Mann-Whitney.

Estatística da dor neuropática segundo a substância aplicada

Avaliação	Substância aplicada		Valor de p
	Ozônio Média ± DP (Mediana)	Oxigênio Média ± DP (Mediana)	
Pré-operatório	2,74 ± 1,97 (2,00)	2,48 ± 2,09 (3,00)	p ⁽¹⁾ = 0,688
30 dias	2,26 ± 1,63 (2,00)	2,35 ± 2,06 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,972
3 meses	2,53 ± 2,06 (3,00)	1,91 ± 1,56 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,480
6 meses	2,68 ± 2,38 (2,00)	2,26 ± 2,18 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,580
1 ano	3,16 ± 2,50 (3,00)	2,13 ± 2,12 (2,00)	p ⁽¹⁾ = 0,168

(1): Através do teste Mann-Whitney.

9 REFERÊNCIAS

Alexandre A, Corò L, Azuelos A, Buric J, Salgado H, Murga M, Marin F, Giocoli H. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. *Acta Neurochir Suppl.* 2005; 92:79-82.

Alexandre A, Zalaffi A. Electromyographic analysis of the outcome of lumbar disc herniation treated by intradiscal oxygen-ozone gas mixture injection. *Int J Ozone Ther.* 2008; 7:21-4.

Alexandre ACL, Paradiso R, Dall'aglio R, Alexandre AM, Frascini F, Spaggiari PG. Treatment of symptomatic lumbar spinal degenerative pathologies by means of combined conservative biochemical treatments. *Acta Neurochir Suppl.* 2011; 108:127-35.

Amirikia A, Scott IU, Murray TG, Halperin LS. Acute bilateral visual loss associated with retinal hemorrhages following epiduroscopy. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118(2):287-9.

Anderson S, Racz GB, Heavner J. Evolution of epidural lysis of adhesions. *Pain Physician.* 2000; 3(3):262-70.

Andreula C, Muto M, Leonardi M. Interventional spinal procedures. *Eur J Radiol.* 2004; 50(2):112-9.

- Andreula CF, Simonetti L, De Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24(5):996-1000.
- Annertz M, Jönsson B, Strömqvist B, Holtås S. Serial MRI in the early postoperative period after lumbar discectomy. *Neuroradiology*. 1995; 37(3):177-82.
- Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain*. 2011; 12(10):1080-7.
- Aubourg P. Ozon in der chirurgie. *Mem Acad Chir*. 1940, 65:1183-92.
- Avellanal M, Diaz-Reganon G. Interlaminar approach for epiduroscopy in patients with failed back surgery syndrome. *Br J Anaesth*. 2008; 101(2):244-9
- Azarpazhooh A, Limeback H, Lawrence HP, Fillery ED. Evaluating the effect of an ozone delivery system on the reversal of dentin hypersensitivity: a randomized, double-blinded clinical trial. *J Endod*. 2009; 35(1):1-9.
- Beck AT, Blamsderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. In: Pichot P, Oliver-MartinsR. *Psychological measurements in psychopharmacology*. Paris: Karger.1974. p. 151-169.
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*. 1988; 8:77-100.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh G. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatr*. 1961; 4:53-63.

Bennett GJ. An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle Nerve*. 1993; 16(10):1040-8.

Berg AO, Allan JD. Introducing the third U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med*. 2001; 20(3 Suppl.):3-4.

Blomberg R. The dorsomedian connective tissue band in the lumbar epidural space of humans: an anatomical study using epiduroscopy in autopsy cases. *Anesth Analg*. 1986; 65(7):747-52.

Blomberg RG, Olsson SS. The lumbar epidural space in patients examined with epiduroscopy. *Anesth Analg*. 1989; 68(2):157-60.

Blomberg RG. A method for epiduroscopy and spinaloscopy. Presentation of preliminary results. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985; 29(1):113-6.

Blomberg RG. Epiduroscopy and spinaloscopy: endoscopic studies of lumbar spinal spaces. *Acta Neurochir Suppl*. 1994; 61:106-7.

Bocci V, Corradeschi F, Busi E, Cervelli C, Bocchi Land BR. Oxygen-ozone in orthopaedics: EPR detection of hydroxyl free radicals in ozone-treated "nucleus pulposus" material. *Riv Neuroradiol*. 2001; 14:55-9.

Bocci V. *A new medical drug*. Dordrecht - Holanda: Springer; 2005.

Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999; 56(4):270-9.

Bocci V. Is ozone therapy therapeutic? *Perspect Biol Med.* 1998; 42(1):131-43.

Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res.* 2006; 37(4):425-35.

Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O₂-O₃ versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: Randomized controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(5):996-1000.

Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005; 114(1-2):29-36.

Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* 2008; 136(3):380-7.

Bouhassira D, Attala N, Fermanianc J, Alchaard H, Gautrona M, Masqueliere E, Rostaingf S, Lanteri-Minetd M, Colling C, Grisarte J, Boureauf F. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain.* 2004; 108:248-57.

Brox JI, Storheim K, Holm I, Friis A, Reikeras O. Disability, pain, psychological factors and physical performance in healthy controls, patients with sub-acute and chronic low back pain: a case-control study. *J Rehabil Med*. 2005; 37(2):95-99.

Buric J, Molino Lova R. Ozone chemonucleolysis in non-contained lumbar disc herniations: a pilot study with 12 months follow-up. *Acta Neurochir Suppl*. 2005; 92:93-7.

Burman MS. Myelotomy or the direct visualization of spinal cord. *J Bone Joint Surg*. 1931; 13:695-6.

Cappello C SB, Huth KC, Zwergal A, Krautkrämer M, Furman C, Rouis M, Wieser B, Schneider HW, Neumeier D, Brand K.. Ozonized low density lipoprotein (ozLDL) inhibits NF-Kappa B and IRAK-1-associated signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(1):226-32.

Carlton SM, Lekan HA, Kim SH, Chung JM. Behavioral manifestations of an experimental model for peripheral neuropathy produced by spinal nerve ligation in the primate. *Pain*. 1994; 56(2):155-66.

Chaloupka FD, Caneve G, Mauri M, Zaiotti G. Thunderclap headache caused by minimally invasive medical procedures: description of 2 cases. *Headache*. 2007; 47(2):293-5.

Cinnella P, Brayda-Bruno M. La nostra esperienza nel trattamento dei conflitti disco-radicolari e delle radicolopatie post-chirurgiche con ossigeno-ozono terapia infiltrativa paravertebrale. *Riv Neuroradiologia*. 2001; 14 (Suppl 1):75-9.

Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap.* 1994; 23(2):129-38.

Cohen SP, Williams S, Kurihara C, Griffith S, Larkin TM. Nucleoplasty with or without intradiscal electrothermal therapy (IDET) as a treatment for lumbar herniated disc. *J Spinal Disord Tech.* 2005; 18(Suppl.):S119-24.

Corea F, Amici S, Murgia N, Tambasco N. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozone therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2004; 13(6):259-61.

Cui JG, Holmin S, Mathiesen T, Meyerson BA, Linderöth B. Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy. *Pain.* 2000; 88(3):239-48.

Curran SF AM, Goldstein BD and Berg RA. Degradation of soluble collagen by ozone or hydroxyl radicals. *FEBS Lett.* 1984; 176(1):155-60.

Das G, Ray S, Ishwarari S, Roy M, Ghosh P. Ozone nucleolysis for management of pain and disability in prolapsed lumbar intervertebral disc a prospective cohort study. *Interv Neuroradiol.* 2009; 15(3):330-4.

Dashfield AK, Taylor MB, Cleaver JS, Farrow D. Comparison of caudal steroid epidural with targeted steroid placement during spinal endoscopy for chronic sciatica: a prospective, randomized, double-blind trial. *Br J Anaesth.* 2005, 94(4):514-9.

de Andrade DC, Ferreira KA, Nishimura CM, Yeng LT, Batista AF, de Sá K, Araujo J, Stump PR, Kaziya HH, Galhardoni R, Fonoff ET, Ballester G, Zakka T, Bouhassira D, Teixeira MJ. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. *Health Qual Life Outcomes*. 2011; 9:107.

de Nêuton F, Magalhães O, Soares SC, Torres JM, Ungaretti A, Cacciaccaro MF, Teixeira MJ, Fonoff ET. Effects of ozone applied by spinal endoscopy in patients with chronic pain related to failed back surgery syndrome: a pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:1759-66.

de Wit R, van Dam F, Loonstra S, Zandbelt L, van Buuren A, van der Heijden K, Leenhouts G, Huijer Abu-Saad H. The Amsterdam Pain Management Index compared to eight frequently used outcome measures to evaluate the adequacy of pain treatment in cancer patients with chronic pain. *Pain*. 2001; 91(3):339-49.

Del Porto JA. Aspectos gerais das escalas para avaliação de depressão. In: Centro de pesquisa em psicofarmacologia clínica AFIP (Coord.). *Escala de avaliação para monitorização de tratamento com psicofármacos*. 1989. p. 93-100.

DeLeo JA, Colburn RW, Nichols M, Malhotra A. Interleukin-6-mediated hyperalgesia/allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model. *J Interferon Cytokine Res*. 1996; 16(9):695-700.

Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs*. 2004; 27(3):168-75.

Du Bois M, Szpalski M, Donceel P. Patients at risk for long-term sick leave because of low back pain. *Spine J.* 2009; 9(5):350-9.

Dvorak J, Gauchat MH, Valach L. The outcome of surgery for lumbar disc herniation I. A 4-17 years' follow-up with emphasis on somatic aspects. *Spine.* 1988; 13(12):1418-22.

Fabris G, Tommasini G, Petralia B, Lavaroni A, De Nardi F, De Luca G, Biasizzo E, Iaiza F. L'ossigeno-ozono terapia intra-foraminale. *Riv Neuroradiologia.* 2001; 14:61-6.

Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000; 25(22):2940-52.

Fairbank JCT, Couper J, Davies J, O'Brien JP. The Oswestry low back pain questionnaire. *Physiotherapy.* 1980; 66(8):271-3.

Fan YF, Chong VF, Tan SK. Failed back surgery syndrome: differentiating epidural fibrosis and recurrent disc prolapse with Gd-DTPA enhanced MRI. *Singapore Med J.* 1995; 36(2):153-6.

Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer.* 2011; 19(4):505-11.

Ferreira KACL, Teixeira MJ. Tradução e validação da versão brasileira do questionário DN4 para identificação de dor neuropática. *Dor é Coisa Séria.* 2008; 1(4):26-9.

Fields H. La generazione ectopica di impulsi negli afferenti primari. In: *// dolore: meccanismi di insorgenza e trattamento terapeutico*. Itália: McGraw-Hill. 1986. p. 126-9.

Finch PM, Price LM, Drummond PD. Radiofrequency heating of painful annular disruptions: one-year outcomes. *J Spinal Disord Tech*. 2005; 18(1):6-13.

Fishbain DA. Secondary gain concept definition problems and its abuse in medical practice. *APS J*. 1994; 3(4):264-73

Fleck MPA, Louzada D, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". *Rev Saúde Pública*. 2000; 34(2):178-83.

Follett KA, Dirk BA. Etiology and evaluation of the failed back surgery outcome. *Neurosurg Quart*. 1993; 3:40-59.

Fong A, Schug SA. Pathophysiology of pain: a practical primer. *Plast Reconstr Surg*. 2014; 134(4 Suppl 2):8S-14S.

Forni JEN. *Caracterização clínica e psicossocial de doentes com síndrome dolorosa pós-laminectomia lombar* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Freyenhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(10):1911-20.

Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, Giordano C, Scafuro MA, Siniscalco D, Lettieri B, Rossi F, Maione S, Berrino L.. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. *Eur J Pharmacol.* 2009; 603(1):42-9.

Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Stavroulis E, Ricci A, Galzio R, Masciocchi C. Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology.* 2007; 242(3):907-13.

Gazzeri R, Galarza M, Neroni M, Esposito S, Alfieri A. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation. *Spine.* 2007; 32(3):121-3.

Genevay S, Finckh A, Payer M, Mezin F, Tessitore E, Gabay C, Guerne PA. Elevated levels of tumor necrosis factor- α in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008; 33(19):2041-6.

Gerald E, Dallal GE. PC SIZE "A program for Sample Size Determinations" By Version 1.01 1990.

Geurts JW, Kallewaard JW, Richardson J, Groen GJ. Targeted methylprednisolone acetate/hyaluronidase/clonidine injection after diagnostic epiduroscopy for chronic sciatica: A prospective, 1-year follow-up study. *Reg Anesth Pain Med.* 2002; 27(4):343-52.

Gill JB, Heavner JE. Visual impairment following epidural fluid injections and epiduroscopy: a review. *Pain Med.* 2005; 6(5):367-74.

Gillespie G, MacKenzie P. Epiduroscopy - A review. *Scott Med J.* 2004; 49(3):79-81.

Ginanneschi F, Cervelli C, Milani P, Rossi A. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Surg Neurol.* 2006; 66(6):619-20.

Giudice GL, Valdi F, Gismondi M, Prosdocimo G, Belvis V. Acute bilateral vitreoretinal hemorrhages following oxygenozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophth.* 2004; 138(1):175-7.

Gorestein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and The State - Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* 1996; 29(4):453-7.

Gorestein C, Andrade LHSG. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clín.* 1998;. 25(5):245-50.

Grotle M, Vollestad NK, Brox JI. Clinical course and impact of fear-avoidance beliefs in low back pain - Prospective cohort study of acute and chronic low back pain:II. *Spine.* 2006; 31(9):1038-46.

Grotle M, Vollestad NK, Veierod MB, Brox JI. Fear-avoidance beliefs and distress in relation to disability in acute and chronic low back pain. *Pain.* 2004; 112:343-52.

Hanley Jr ENM, Shapiro DE. The development of low back pain after exsion of lumbar disc. *J Bone Joint Surg.* 1989; 71(5):719-21.

Harden RN, Weinland SR, Remble TA, Houle TT, Colio S, Steedman S, Kee WG; American Pain Society Physicians. Medication Quantification Scale Version III: update in medication classes and revised detriment weights by survey of American Pain Society Physicians. *J Pain.* 2005; 6(6):364-71.

Hasenbring M, Marienfeld G, Kuhlendahl D, Soyka D. Risk factors of chronicity in lumbar disc patients. A prospective investigation of biologic, psychologic, and social predictors of therapy outcome. *Spine.* 1994; 19(24):2759-65.

Hawkins CL DM. Direct detection and identification of radicals generated during the hydroxyl radical-induced degradation of hyaluronic acid and related materials. *Free Rad Biol Med.* 1996; 21(3):275-90.

Hayek SM, Helm S, Benyamin RM, Singh V, Bryce DA, Smith HS. Effectiveness of spinal endoscopic adhesiolysis in post lumbar surgery syndrome: a systematic review. *Pain Physician.* 2009; 12(2):419-35.

Heavner JE, Chokhavatia S, Kizelshteyn G. Percutaneous evaluation of the epidural and subarachnoid space with a flexible fiberscope. *Reg Anesth.* 1991; 15(1S):85.

Heavner JE, Racz GB, Raj P. Percutaneous epidural neuroplasty: prospective evaluation of 0.9% NaCl versus 10% NaCl with or without hyaluronidase. *Reg Anesth Pain Med.* 1999; 24(3):202-7.

Hedtmann A. The so-called post-discotomy syndrome--failure of intervertebral disk surgery? *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1992; 130(6):456-66.

Hussain A, Erdek M. Interventional pain management for failed back surgery syndrome. *Pain Pract.* 2014;14(1):64-.

Igarashi T, Hirabayashi Y, Seo N, Saitoh K, Fukuda H, Suzuki H. Lysis of adhesions and epidural injection of steroid/local anaesthetic during epiduroscopy potentially alleviate low back and leg pain in elderly patients with lumbar spinal stenosis. *Br J Anaesth.* 2004; 93(2):181-7.

Igarashi T, Hirabayashi Y, Shimizu R, Saitoh K, Fukuda H, Suzuki H. The fiberscopic findings of the epidural space in pregnant women. *Anesthesiology.* 2000; 92(6):1631-6.

Jucopila N, Ferrarese C, Tirapelle G, Battista R, Mazzo G, Robert A. Infiltrazioni disco-foraminali con O2-O3 nelle SDR da conflitto disco-radicolari lombari. In: I Congresso IMOS, 2000, Siena, Italia. *Anais.* Siena, 2000 p. 38.

Kaki AM, El-Yaski AZ, Youseif E. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low-back pain: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale. *Reg Anesth Pain Med.* 2005; 30(5):422-8.

Kaptain GJ, Shaffrey CI, Alden TD, Young JN, Whitehill R. The influence of secondary gain on surgical outcome: a comparison between cervical and lumbar discectomy. *Neurosurg Focus.* 1998; 5(2):Article 6.

Katsuno R, Hasegawa T, Iwashina T, Sakai D, Mikawa Y, Mochida J. Age-related effects of cocultured rat nucleus pulposus cells and macrophages on nitric oxide production and cytokine imbalance. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008; 33(8):845-9.

Kawakami M, Tamaki T, Weinstein JN, Hashizume H, Nishi H, Meller ST. Pathomechanism of pain-related behavior produced by allografts of intervertebral disc in the rat. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996; 21(18):2101-7.

Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendonza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin J Pain*. 2004; 20(5):309-18.

Kim SS, Michelsen CB. Revision surgery for failed back surgery syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992; 17(8):957-60.

Kim YI, Na HS, Yoon YW, Nahm SH, Ko KH, Hong SK. Mechanical allodynia is more strongly manifested in older rats in an experimental model of peripheral neuropathy. *Neurosci Lett*. 1995; 199(2):158-60.

Kitahata LM. Recent advances in epiduroscopy. *J Anesth*. 2002; 16(3):222-8.

Kizelshteyn G, Heavner JE, Levine S. Epidural balloon catheter system lysing epidural adhesions. *Reg Anesth*. 1991; 15:87.

Kopec JA. Measuring functional outcomes in persons with back pain: a review of back-specific questionnaires. *Spine*. 2000; 25(24):3110-4.

Kushner FH, Olson JC. Retinal hemorrhage as a consequence of epidural steroid injection. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(3):309-13.

Leonardi M SL, Barbara C. *Effetti dell'ozono sul nucleo polposo: reperti anatomo-patologici su un caso operato*. *Riv Neuroradiol*. 2001;14:57-9.

Levy HI, Hanscom B, Boden SD. Three-question depression screener used for lumbar disc herniations and spinal stenosis. *Spine*. 2002; 27(11):1232-7.

Long DM, Filtzer DL, BenDebba M, Hendler NH. Clinical features of the failed-back syndrome. *J Neurosurg*. 1988; 69(1):61-71.

Macnab I. Negative disc exploration: an analysis of the cause of nerve root involvement in sixty-eight patients. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1971; 53:891-903.

Magalhães FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. 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*. 2012; 15(2):E115-29.

Maluf TPG. *Avaliação de sintomas de depressão e ansiedade em uma amostra de familiares de usuários de drogas que freqüentaram grupos de orientação familiar em um serviço assistencial para dependentes químicos*. São Paulo, 2002. vii, 59 p

Manchikanti L, Boswell MV, Rivera JJ, Pampati VS, Damron KS, McManus CD, Brandon DE, Wilson SR. [ISRCTN 16558617] A randomized, controlled trial of spinal endoscopic adhesiolysis in chronic refractory low back and lower extremity pain. *BMC Anesthesiol*. 2005; 5:10.

Manchikanti L, Pakanati RR, Pampati V. The value and safety of epidural endoscopic adhesiolysis. *Amer J Anesthesiol*. 2000; 27(5):275-9.

Manchikanti L, Pampati V, Bakhit CE, Pakanati RR: Non-endoscopic and endoscopic adhesiolysis in post lumbar laminectomy syndrome. A one-year outcome study and cost effective analysis. *Pain Physician*. 1999; 2(3):52-8.

Manchikanti L, Pampati V, Fellows B, Rivera JJ, Damron KS, Beyer C, Cash KA. Effectiveness of percutaneous adhesiolysis with hypertonic saline neurolysis in refractory spinal stenosis. *Pain Physician*, 2001; 4(4):366-73.

Manchikanti L, Rivera JJ, Pampati V, Damron KS, Beyer CD, Brandon DE, Wilson SR. Spinal endoscopic adhesiolysis in the management of chronic low back pain: a preliminary report of a randomized, double-blind trial. *Pain Physician*. 2003; 6(3):259-67.

Manchikanti L, Rivera JJ, Pampati V, Damron KS, McManus CD, Brandon DE, Wilson SR. One day lumbar epidural adhesiolysis and hypertonic saline neurolysis in treatment of chronic low back pain: a randomized, double-blind trial. *Pain Physician*. 2004; 7(2):177-86.

Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA; American Society of Interventional Pain Physicians. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician*. 2009; 12(4):E35-70.

Manchikanti L, Singh V. Epidural lysis of adhesions and myeloscopy. *Curr Pain Headache Rep*. 2002; 6(6):427-35.

Masini M, Calaça A. Minimally invasive treatment for refractory low back pain, targeted by epidural endoscopy with O2/O3 and steroid therapy. *Acta Neurochir Suppl.* 2011; 108:33-7.

Masters Steedman S, Middaugh SJ, Kee WG, Carson DS, Harden RN, Miller MC. Chronic-pain medications: equivalence levels and method of quantifying usage. *Clin J Pain.* 1992; 8(3):204-14.

McCord JM. Free radicals and inflammation: protection of synovial fluid by superoxide dismutase. *Science.* 1974; 185(4150):529-31.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975; 1(3): 277-99.

Merrill DG, Rathmell JP, Rosenquist RW. Epiduroscopy and epidural steroid injections. *Anesthesiology.* 2008; 108(3):538; author reply 538.

Millesi H. Forty-two years of peripheral nerve surgery. *Microsurgery.* 1993; 14(7):430-9.

Moschos MM, Rouvas A, Papaspirou A, Apostolopoulos M. Acute visual loss and intraocular hemorrhages associated with endoscopic spinal surgery. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2(4):937-9.

Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, Rotondo A. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O2-O3 injection. Our experience. *Radiol Med.* 2008; 113(5):695-706.

Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O₂-O₃) injection. *J Neuroradiol.* 2004; 31(3):183-9.

Muto M, Avella F. Percutaneous treatment of herniated lumbardisc by intradiscal oxygen-ozone injection. *Intervent Neuroradiol.* 1998; 4(4):279-86.

North RB, Campbell JN, James CS, Conover-Walker MK, Wang H, Piantadosi S, Rybock JD, Long DM. Failed back surgery syndrome: 5-year follow-up in 102 patients undergoing repeated operation. *Neurosurgery.* 1991; 28(5):685-90.

Nusbaum L, Natour J, Ferraz MB, Goldenberg J. Translation, adaptation and validation of the Roland-Morris questionnaire--Brazil Roland-Morris. *Braz J Med Biol Res.* 2001; 34(2):203-10.

Oberman J, Cohn H, Grand MG. Retinal complications of gas myelography. *Arch Ophthalmol.* 1979; 97(10):1905-6.

Oder B, Loewe M, Reisegger M, Lang W, Ilias W, Thurnher SA. CT-guided ozone/steroid therapy for the treatment of degenerative spinal disease - effect of age, gender, disc pathology and multi-segmental segmental changes. *Neuroradiology.* 2008; 50(9):777-85.

Omarker K, Myers RR. Pathogenesis of sciatic pain: role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and dorsal root ganglion. *Pain.* 1998; 78(2):99-105.

Ooi Y, Morisaki N. Intrathecal lumbar endoscope. *Clin Orthop Surg*. 1969; 4:295-7.

Ooi Y. Myeloscopy. *Orthop Traum Surg*. 1981; 24:659-69.

Paoloni M DSL, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, Franzini M, Santilli V. 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*. 2009; 34(13):1337-44.

Pappas CT, Harrington T, Sonntag VK. Outcome analysis in 654 surgically treated lumbar disc herniations. *Neurosurgery*. 1992; 30(6):862-6.

Parke WW, Watanabe R. Adhesions of the ventral lumbar dura. An adjunct source of discogenic pain? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990; 15(4):300-3.

Payr E. Über ozonbehandlung in der chirurgie, Münch. *Med. Wochenschr*. 1935, 82:220-91.

Peng B, Hao J, Hou S, Wu W, Jiang D, Fu X, Yang Y. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(5):560-6.

Pimenta CA, Teixeira MJ. Proposal to adapt the McGill Pain Questionnaire into Portuguese. *Rev Esc Enferm USP*. 1996; 30(3):473-83.

Pool J. Myeloscopy: intraspinal endoscopy surgery. *Surgery*. 1942;11:69-82.

Pool JL. Myeloscopy: Diagnostic inspection of the cauda equina by means of an endoscope. *Bull Neurol Inst New York*. 1938; 7:178-89.

Postacchini F, Postacchini R. Operative management of lumbar disc herniation: the evolution of knowledge and surgical techniques in the last century. *Acta Neurochir Suppl*. 2011; 108: 17-21.

Racz GB, Heavner JE, Trescot A. Percutaneous lysis of epidural adhesions--evidence for safety and efficacy. *Pain Pract*. 2008; 8(4):277-86.

Re L M-SG, Malcangi G, Mercanti A, Labate V. Ozone therapy: an clinical study on pain management. *Int J Ozone Therapy*. 2008;7:37-44.

Re L, Mawsouf MN, Menéndez S, León OS, Sánchez GM, Hernández F. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential. *Arch Med Res*. 2008; 39(1):17-26.

Richardson J, McGurgan P, Cheema S, Prasad R, Gupta S. Spinal endoscopy in chronic low back pain with radiculopathy. A prospective case series. *Anaesthesia*. 2001; 56(5):454-60.

Risbud MV, Di Martino A, Guttapalli A, Seghatoleslami R, Denaro V, Vaccaro AR, Albert TJ, Shapiro IM. Toward an optimum system for intervertebral disc organ culture: TGF-beta 3 enhances nucleus pulposus and anulus fibrosus survival and function through modulation of TGF-beta-R expression and ERK signaling. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31(8):884-90.

Roberts LJ, Finch PM, Goucke CR, Price LM. Outcome of intrathecal opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain*. 2001; 5(4):353-61.

Rodrigues FF, Dozza DC, de Oliveira CR, de Castro RG. Failed back surgery syndrome: casuistic and etiology. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(3B):757-61.

Roithmann F. Depressão: um estudo em pacientes internados em clinica médica - Parte II. *Rev Med*. 1989; 2(1): 10-9.

Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983; 8(2):141-4.

Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, Petrie JL, Obuchowski N, Modic MT, deTribolet N. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group. *Neurosurgery*. 1996; 38(4):855-61.

Ruetten S, Meyer O, Godolias G. Application of holmium: YAG laser in epiduroscopy: extended practicabilities in the treatment of chronic back pain syndrome. *J Clin Laser Med Surg*. 2002; 20(4):203-6.

Rydevik BL. The effects of compression on the physiology of nerve roots. *J Manipulative Physiol Ther*. 1992; 15(1):62-6.

Sakai T, Aoki H, Hojo M, Takada M, Murata H, Sumikawa K. Adhesiolysis and targeted steroid/local anesthetic injection during epiduroscopy alleviates pain and reduces sensory nerve dysfunction in patients with chronic sciatica. *J Anesth*. 2008; 22(3):242-7.

Salveti MG. *Incapacidade em pessoas com dor lombar crônica: prevalência e fatores preditores*. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: São Paulo, 2010. p122.

Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010; 11(5):484-90.

Schütze G, Kurtze H. Perkutane endoskopische untersuchung des epiduralraums-epiduroskopie. *Endoskopie Heute*. 1994; 4:221-4.

Schutze G. Epiduroscopically guided percutaneous implantation of spinal cord stimulation electrodes. Management of pain a world perspective II. In: Raj P, Erdine S, Niv (Eds). *Management of pain*. Bologna: Monduzzi, 1996, p. 301-304.

Schütze G. *Epiduroscopy - Spinal endoscopy*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.

Schütze G. *Spinale endoskopie, rückenmarksnahe therapie*. Alemanha: Springer. 2004.

Sen O, Gokcel A, Kizilkilic O, Erdogan B, Aydin MV, Sezgin N, Yalcin O, Caner H, Altinors N. The relation between serum levels of osteoprotegerin and postoperative epidural fibrosis in patients who underwent surgery for lumbar disc herniation. *Neurol Res*. 2005; 27(4):452-5.

Silva MC, Fassa AG, Valle NC. Chronic low back pain in a Southern Brazilian adult population: prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica*. 2004; 20(2):377-85.

Slipman CW, Shin CH, Patel RK, Isaac Z, Huston CW, Lipetz JS, Lenrow DA, Braverman DL, Vresilovic EJ Jr. Etiologies of failed back surgery syndrome. *Pain Med*. 2002; 3(3):200-14.

Souza YM, Fontes B, Martins JO, Sannomiya P, Brito GS, Younes RN, Rasslanl S. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats. *Clinics*. 2010; 65(2):195-202.

Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res*. 1997; 73(3):159-71.

Spincemaille GH, Beersen N, Dekkers MA, Theuvenet PJ. Neuropathic limb pain and spinal cord stimulation: results of the dutch prospective study. *Neuromodulation*. 2004; 7(3):184-92.

Steppan JM, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A Metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol*. 2010; 21(4):534-48.

Stern EL. The spinascope: A new instrument for visualizing the spinal canal and its contents. *Medical Record (NY)*. 1936; 143:31-2.

Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain*. 2004; 5(2):133-7.

Teixeira MJ, Yeng LT, Garcia OG, Fonoff ET, Paiva WS, Araujo JO. Failed back surgery pain syndrome: therapeutic approach descriptive study in 56 patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2011; 57(3):282-7.

Teixeira MJ. Síndrome dolorosa pós-laminectomia. In: Teixeira MJ, Lin TY, Kaziya HHS. *Dor - Síndrome dolorosa miofacial e dor músculo esquelética*. São Paulo: Roca; 2006. p.637-649.

Thakkar RS, Malloy JP 4th, Thakkar SC, Carrino JA, Khanna AJ. Imaging the postoperative spine. *Radiol Clin North Am*. 2012; 50(4):731-47.

Trescot AM, Chopra P, Abdi S, Datta S, Schultz DM. Systematic review of effectiveness and complications of adhesiolysis in the management of chronic spinal pain: an update. *Pain Physician*. 2007; 10(1):129-46.

Ullrich Jr PF. *Failed back surgery syndrome: what it is and how to avoid it*. Disponível em: <http://www.spinehealth.com/topics/surg/failed_back/failed_back01.html>. Acesso em: 14 Ago 2004.

Vigatto R, Alexandre NMC, Correa-Filho HR. Development of a Brazilian Portuguese Version of the Oswestry Disability Index: Cross-Cultural Adaptation, Reliability and Validity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32(4):481-6.

Waguespack A, Schofferman J, Slosar P, Reynolds J. Etiology of long-term failures of lumbar spine surgery. *Pain Med*. 2002; 3(1):18-22.

Walsh IAP, Oishi J, Coury HJCG. Clinical and functional aspects of work-related musculoskeletal disorders among active workers. *Rev Saúde Pública*. 2008; 42(1):108-16.

Weiler C, Nerlich AG, Bachmeier BE, Boos N. Expression and distribution of tumor necrosis factor alfa in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005; 30(1):44-53.

White A, Panjabi M. The problem of clinical instability in the human spine: a systematic approach. In: White A, Panjabi M. *Clinical biomechanics of the spine*. Philadelphia: J B Lippincott, 1990. p. 277-378.

Xu L, Li ZL, He XF, Xiang DC, Ma J, Hong CJ, He JX, Yang L, Gong ZH, Qiu J. Evaluation of the clinical curative effect of an O2-O 3 mixture to treat lumbar disc herniation with different treatment sessions. *Interv Neuroradiol*. 2009; 15(2):159-63.

Yaksh TL, Hua XY, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M. The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(14):7680-6.

Zambello A, Fara B, Tabaracci G, Bianchi M. Epidural steroid injection vs paravertebral O2-O3 infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment: A prospective randomOzone Therapy for Low Back Pain E129. *Riv Neuroradiologia*. 2006; 5:123-7.

Zambello ABM. Sicurezza in ozonoterapia. *Riv Italiana di Ossigeno-Ozono Terapia*. 2004; 3:25-34.

Zar JH. *Biostatistical analysis*. 4^a ed. New Jersey: Prentice Hall; 1999. p. 929.

Zhou N, Fu Z, Sun T. Effects of different concentrations of oxygen - Ozone on rats' astrocytes in vitro. *Neurosci Lett*. 2008; 441(2):178-82.

APÊNDICES

Apêndice A - Artigo 1

Effects of ozone applied by spinal endoscopy in patients with chronic pain related to failed back surgery syndrome: a pilot study

This article was published in the following Dove Press journal:
Neuropsychiatric Disease and Treatment
12 November 2013
Number of times this article has been viewed

Francisco Nêuton de
Oliveira Magalhães
Sandra Correia Soares
Jaqueline Melo Torres
Arthur Ungaretti
Mariana Fillipi Cacciaccaro
Manoel Jacobsen Teixeira
Erich Talamoni Fonoff

Pain Center and Division of
Functional Neurosurgery, Department
of Neurology, School of Medicine,
University of São Paulo, São Paulo,
Brazil

Introduction: In the last two decades, ozone has emerged as a treatment for low back pain, applied by means of minimally invasive techniques.

Objective: The aim of this study is to assess the effect and safety of ozone therapy applied in the epidural space for chronic pain related to failed back surgery syndrome.

Methods: The investigators studied 13 sequential patients of both sexes, between 18 and 70 years old, with persistent chronic pain (more than six months) in the lumbar region and in the lower limbs related to failed back surgery syndrome (FBSS). Pain was classified as neuropathic and non-neuropathic regarding the topography (lumbar and lower limb), based on the DN4 (Douleur Neuropathique 4) questionnaire. The patients received the ozone gas in the lumbar epidural space via spinal-sacral endoscopy. Clinical evaluation was performed before, immediately after (24 hours), and 1, 3, and 6 months after intervention with visual analog scale and Oswestry Disability Index (ODI).

Results: Overall, the patients had 43.7% reduction of lumbar pain, 60.9% reduction in leg pain in six months followed by 44.0% of improvement in ODI. The reduction of pain and in the disability index was markedly greater in patients with non-neuropathic predominant pain, 95.2%, 80.6%, and 75.3% improvement in lumbar, leg pain, and ODI respectively, while neuropathic predominant pain patients experienced only 12.5%, 42.4%, and 20.9% improvement, also respectively. No neurological or infectious complications were observed acutely or during the follow-up. The present data suggests that epidural ozone might be a therapeutic option for persistent low back pain, especially in non-neuropathic predominant pain patients, but double-blind controlled studies are still required to prove its efficacy.

Keywords: pain, failed back surgery syndrome, neuropathic pain, epiduroscopy, spinal endoscopy, ozone, minimally invasive surgery

Introduction

Chronic pain, along with immeasurable suffering, can cause functional limitation in about 5% of the general population.¹⁻³ Low back pain occurs in more than half of the adult population and in most cases tends to be chronic and persistent.^{4,5} Between 40% and 80% of patients undergoing back surgery continue to experience persistent pain, a condition called "failed back surgery syndrome" (FBSS).⁶ The symptoms of FBSS include persistent or recurring low back and/or leg pain after one or more spinal operations.⁶ The precise cause of the pain can be difficult to determine in each patient, due to the complex interaction of biological and psychosocial aspects.³ Possible organic causes of FBSS include: epidural fibrosis; arachnoiditis; mechanical factors; inflammation-induced changes in the nerve roots; structural changes in the vertebral column; and lumbar degenerative disease.^{6,7} Pain in these cases includes a neuropathic component,

Correspondence: Erich Talamoni Fonoff
Division of Functional Neurosurgery,
Hospital das Clínicas, University of São
Paulo, Rua Dr Ovídio Pires de Campos,
785, São Paulo, SP, Brazil 01060-970
Tel +55 11 2661 6402
Fax +55 11 2661 6402
Email fonoffet@usp.br

submit your manuscript | www.dovepress.com
Dovepress
<http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S48643>

Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013:9 1759-1766

1759

© 2013 Magalhães et al. This work is published by Dove Medical Press Ltd, and licensed under Creative Commons Attribution — Non Commercial (unported, v3.0) license. The full terms of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Ltd, provided the work is properly attributed. Permissions beyond the scope of the license are administered by Dove Medical Press Ltd. Information on how to request permission may be found at <http://www.dovepress.com/permissions.php>.

but a nociceptive or inflammatory constituent may coexist in the same patient.³ After a second surgical intervention, the failure rate can be as high as 65%–70%, with 15%–20% of patients reporting worsening of symptoms. Thus, repeated surgery tends to yield poorer results.⁶

Epidural ozone injection has emerged as an additional treatment option for those patients who would otherwise require additional open surgery.⁸ Despite its wide use for the treatment of a variety of conditions, ozone therapy is still unknown to most physicians. Observational studies using intradiscal or intraforaminal ozone therapy in patients with FBSS showed positive results in alleviating low back pain in between 44% and 81% of patients.⁹ However, observational studies have generally evaluated heterogeneous populations of patients with low back pain containing only some patients with FBSS.^{10–12} Recently, a systematic review and meta-analysis on the effects of ozone therapy for low back pain secondary to herniated disc indicated a level of evidence of II-3 for ozone therapy applied intradiscally and of II-1 for ozone therapy applied at the paravertebral muscle and perforaminally for long-term pain relief.⁹ The low costs of ozone therapy may account for its potential broader use in the future. Guided by percutaneous approaches, injections can be repeated if necessary and complications or side effects are rare.⁹ Although more detailed analyses must be conducted in order to determine its effectiveness, epidural, intradiscal, or perforaminal delivery of ozone are being considered as options for treating lumbar disc herniation-related pain that fails to respond to conservative treatment, representing an alternative to surgery in some cases.^{8,13,14}

Generally, good results in the treatment of chronic pain are only obtained in a limited number of patients, and it is difficult to determine which patients will have a good outcome. Prediction factors may vary in type and complexity, ranging from simple symptom rating by clinical scales to expensive image studies or biological and genetic markers. A classification of types of pain has been proposed by the DN4 (Douleur Neuropathique 4) clinical scale, based on symptom, in various populations.¹⁵ This instrument promotes a basic symptom rating likely to be present in neuropathic pain syndromes and reliably suggests who is more likely to present neuropathic or inflammatory pain, or both, determining the predominant component when the two are present.¹⁵ In low back pain,¹⁶ as well as in FBSS,³ both types of pain seem to coexist in the same patients, but can be identified by this scale.

In this context, the authors report the initial experience of epidural injections of ozone therapy by spinal endoscopy

in a small series of patients with FBSS. Although an overall improvement in pain was observed, interesting results were found when the analysis took into account the type of pain determined by the DN4 neuropathic pain scale, even after 6 months of follow-up.

Materials and methods

Patients

This study included 13 sequential patients of both sexes, aged between 18 and 70 years, with previous history of chronic pain treated by operation for lumbar disc herniation. None of the patients had experienced improved symptoms after the surgical procedure. The following inclusion and exclusion criteria applied. Inclusion criteria comprised: sciatic pain with at least 5 points in visual analog scale (VAS); previous lumbar spine surgery; more than 6 months with pain refractory to medical and rehabilitation treatment; no residual root compression in image studies; patients without a labor dispute or secondary gain from the presence of pain. Patients were excluded from the study if they were unable to fill out the questionnaire (Oswestry Disability Index [ODI]¹⁷) or presented with any of the following: any other spinal disease or spinal mechanical instability; allergy to ozone; use of oral anticoagulants; an identified cause of pain other than FBSS; favism (significant glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficit); hyperthyroidism (ie, any contraindication for ozone therapy).

Patients were evaluated by general and neurological examination, followed by image studies (lumbosacral magnetic resonance imaging [MRI] and dynamic plain radiography). The pain was classified as neuropathic or non-neuropathic based on the DN4 questionnaire.¹⁸ Regarding the topography of pain, this was classified either in lumbar or in the lower limb as separate clinical entities. Clinical outcome was evaluated with VAS at baseline and at 24 hours and 1, 3, and 6 months after the procedure. ODI score was also calculated at baseline and at 1, 3, and 6 months of follow-up. Additionally, oral medication was quantified for the entire follow-up.

The survey of possible side effects or adverse events of epiduroscopy and the ozone therapy was done through a structured questionnaire, which was drawn from a literature review,^{19,20} and analyzed according to the terminology of the Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0, 2006 (<http://evs.nci.nih.gov/fp1/CTCAE/About.html>).

All patients were informed of the potential risks of treatment. Written informed consent was obtained from each subject, according to the approval of the ethics committee of

the Hospital das Clínicas of the School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Methods

Spinal endoscopy was carried out under local anesthesia with the patient awake, thus avoiding potential unrecognized pressure effects in the epidural canal. Light sedation and analgesia were sometimes required to ensure full patient cooperation while maintaining verbal contact. The patients were positioned prone with a pillow under their hips. The procedure was performed under aseptic conditions with antibiotic prophylaxis and required the use of fluoroscopy. Sacrococcygeal ligament puncture was made with a 17 g Tuohy needle and was followed by a caudal epidurogram to confirm needle placement. Subsequently, the Seldinger technique was performed for dilator placement and inserter sheaths were inserted through a small incision. Next, a fiber-optic microendoscope (Flexible Fiber Optic Endoscope - Model 3000E; Myelotec®, Roswell, GA, USA) was introduced into the epidural space through the introducer, by which to obtain video images. A microendoscope (0.9 mm in diameter) was placed with its tip at the end of a steerable,

video-guided catheter (VG 2010, Myelotec®). Slow irrigation with saline allowed visualization of the epidural space by gentle distension. Blunt dissection coupled with hydrostatic distension of the epidural space thus created a pocket through which injected drug could access symptomatic nerve roots.²¹ After adhesiolysis, patients received 20 mL oxygen-ozone mixture at a concentration of 30 µg/mL, obtained from an ozone generator (Medplus Philozon®, Balneário Camboriu, SC, Brazil). After the procedure, the patient was left at rest for 2 to 4 hours in the supine position and then discharged from the hospital.

Results

The demographic characteristics of patients are shown in Table 1. The patients had pain in the distribution of dermatomes L5 and S1, or both, associated with motor and sensory alterations.

All patients had some degree of pain reduction after the procedure. However, the reduction was greater in patients with a predominantly non-neuropathic component. Regarding the use of analgesic drugs, during follow-up, 4/13 patients had stopped taking analgesics, 5/13 patients had had a significant reduction of oral medication, and 4/13 patients had continued with the same dose of drugs.

Overall, the patients had a 43.7% reduction of lumbar pain and a 60.9% reduction in leg pain, with a 44.0% of improvement in ODI scores after 6 months. The reduction of pain and improvement in the disability index was markedly greater in patients with predominantly non-neuropathic pain, with a 95.2%, 80.6%, and 75.3% improvement in lumbar, leg pain, and ODI, respectively, while predominantly neuropathic pain patients experienced only a 12.5%, 42.4%, and 20.9% improvement, respectively (see Figures 1–3).

No permanent neurological signs, cerebrospinal fluid leak, or infectious complications were observed during the follow-up period. However, one patient had transient paraesthesias in the lower limbs during application of ozone that lasted for a few minutes and one patient complained of headache for 24 hours after the procedure.

Discussion

There are several treatment modalities for patients with FBSS, from medication and physical therapy, psychological counseling, interventional procedures such as spinal cord stimulation, reoperation with or without vertebral arthrodesis, and minimally invasive percutaneous procedures.²² In the last decade, some procedures have been developed that may allow the direct application of drugs to nerves or other

Table 1 Demographic characteristics of patient population: sex, age, duration of pain, previous procedures, working status, neurologic deficits, and classification of pain according to DN4¹⁵

Demographic characteristic	n (%) ^a
Male sex	6 (45.1)
Female sex	7 (53.8)
Mean age, years (SD)	52.2 (10)
Duration of pain, years	
<1	0
1–4	1
5–10	7
≥10	5
Number of previous surgical procedures	
1	6 (45.1)
2	3 (42.8)
3	1 (7.6)
4	1 (7.6)
Work status ^b	
Unemployed	4 (30.7)
Retired	6 (46.1)
In litigation	5 (38.4)
Working	2 (15.3)
Neurologic deficits	
Sensitive impairment	10 (76.9)
Motor impairment	8 (61.53)
Neuropathic pain component (according to DN4)	
Yes	6
No	7

Notes: ^aExcept where indicated otherwise; ^bthere was some overlap between unemployed patients and patients in litigation.

Abbreviations: SD, standard deviation; DN4, Douleur Neuropathique 4.

Figure 1 Median score of the Oswestry Disability Index (ODI) questionnaire¹⁷ according to the time of evaluation before and after the procedure (▼).

Notes: There was no significant difference between the groups, but both groups showed improvement with significant difference at 6 months of follow-up compared to baseline.

tissues responsible for the origin of nociceptive stimuli in order to decrease or eliminate adhesions (or fibrosis) and thus eliminate its deleterious effect. This can be done not only through percutaneous techniques guided by fluoroscopy or computed tomography (CT), but also by endoscopy (epiduroscopy).¹³

In 2009, a systematic review on endoscopic adhesiolysis in the treatment of patients with FBSS indicated positive results with evidence level II-1 or II-2 based on US Preventive Services Task Force (USPSTF) criteria, and also based in one randomized trial with a recommendation of 1C/strong recommendation. Local anesthetic and glucocorticoid steroid were applied following mechanical spinal endoscopic

adhesiolysis in all studies included in the analysis in this systematic review. Clonidine and bovine hyaluronidase were additionally applied in two studies included in this review.¹³

In the last two decades, particularly in Europe, many authors have been devoted to the study of ozone as a treatment for low back pain, applied by means of minimally invasive techniques such as paravertebral, intradiscal, and periradicular injections.^{23,24} Hence, our group performed a systematic review of the literature with meta-analysis to evaluate the therapeutic results of percutaneous injection of ozone for low back pain secondary to disc herniation. The outcome measure was short-term pain relief of at least 6 months or long-term

Figure 2 Median visual analog scale (VAS) scores in the lumbar region according to the time of evaluation before and after the procedure (▼).

Notes: There was significant difference between the groups at 3 and 6 months ($P = 0.003$ and $P = 0.007$, respectively). Both groups showed significant improvement, but the group with non-neuropathic pain showed better results at the beginning, while the neuropathic pain group improved in the first 24 hours but lost the benefit in pain scores toward the end of follow-up.

Figure 3 Median visual analog scale (VAS) scores in the leg region according to the time of evaluation before and after the procedure (▼).
Notes: There was significant difference between the groups only at 3 months ($P = 0.006$). Both groups improved significantly, with best results toward the end of follow-up.

pain relief of more than 6 months. Eight observational studies were included in the systematic review and four randomized trials in the meta-analysis. The indicated level of evidence for long-term pain relief was II-3 for ozone therapy applied intradiscally and II-1 for ozone therapy applied paravertebrally. The grading of recommendation was 1C for intradiscal ozone therapy and 1B for paravertebral ozone therapy.⁹

At the beginning of this study, there was no record in the literature about the use of ozone by epiduroscopy for treating lower back pain. Only recently have the first publications come out, showing positive results of this technique for treatment of low back pain.^{11,12} Masini and Calça¹² retrospectively studied 32 patients who failed to achieve significant response of at least 6 weeks of conservative treatment. After epiduroscopy associated with ozone and steroid injections, patients showed persistent improvement of 60%. Alexandre et al¹¹ published results of a retrospective analysis in patients with FBSS undergoing endoscopic adhesiolysis with intradiscal procedure (named percutaneous peridurodiscolysis), also with positive results.

Other retrospective studies using ozone injections in other sites in heterogeneous populations, with different follow-up periods and some discrepancy in the CT or MRI evaluations of morphological criteria, were also positive. Muto et al^{23,25} and Muto and Avella²⁶ published three studies between 1998 and 2008 in which intradiscal injection of an oxygen-ozone mixture under CT guidance was used and reported an 80% success rate at short-term follow-up and a 75% success rate at long-term follow-up, with no major side effects.

There are also few retrospective studies reporting the exclusive inclusion of patients with FBSS.^{23,27–29} Oder et al²⁸ studied 621 patients to determine associations among the morphology of the disc disease, patient-specific data,

and treatment outcomes. Patients underwent CT-guided ozonucleolysis in combination with periradicular infiltration by steroids under local anesthesia. Based only on MRI image findings of the lumbar spine, the patients were retrospectively divided into five diagnosis groups: group I (bulging disc); group II (herniated disc); group III (FBSS); group IV (primarily intervertebral osteochondrosis); and group V, which contained 114 patients (other primary non-discal changes [inter-vertebral arthrosis, spinal canal stenosis, and pseudoanteriorolisthesis]). Each patient was monitored for a period of 6 months and documented with the ODI and VAS. Patients younger than 50 years had significantly better values on the VAS and in ODI scores 6 months after treatment.²⁸

Accordingly, epiduroscopy seems to yield positive results when used in combination with therapeutic substances,

Table 2 Frequency of drug use for pain aid in patients at baseline before the procedure and 6 months after the ozone injection

Drugs	Baseline		6 months	
	DN4 score <4	DN4 score >4	DN4 score <4	DN4 score >4
Tricyclic antidepressants	7/7	6/6	4/7	4/6
Anticonvulsants	2/7	1/6	0/7	0/6
Baclofen	1/7	0/6	0/7	0/6
NSAIDs	5/7	3/6	1/7	2/6
Muscle relaxant	4/7	2/6	1/7	1/6
Strong opioids	2/7	0/6	0/7	1/6
Weak opioids	7/7	5/6	3/7	4/6
Clorpromazine	6/7	6/6	3/7	4/6

Notes: Patients were divided into two groups based on DN4 classification system (ie, patients who had predominantly neuropathic pain components [DN4 scores >4] or predominantly non-neuropathic pain components [DN4 scores <4]). Overall, there was a decrease in the number of patients who needed oral medication as a complement for pain alleviation following the procedure.

Abbreviations: NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; DN4, Douleur Neuropathique 4.

including ozone, instilled in the epidural space. Such encouraging results concerning the use of ozone in the treatment of low back pain secondary to disc herniation have made us interested in starting a pilot study to address the question whether the combination of endoscopic adhesiolysis followed by instillation of ozone gas mixture would have any benefit in patients with refractory pain related to FBSS.

Recently, Paoloni et al³⁰ conducted a multicenter, randomized, double-blind, "simulated therapy"-controlled clinical trial. Thirty-six patients received intramuscular-paravertebral ozone injections, whereas 24 patients received simulated lumbar intramuscular-paravertebral injections. Patients who received ozone had significantly lower pain scores than patients who received simulated therapy (61% versus 33%). Active ozone therapy was followed by a significantly lower number of days on nonsteroidal anti-inflammatory drugs, as well as a significant improvement on the disability scale in the patient study group compared to the control group.

A number of authors²⁷⁻²⁹ have used ozone combined with other substances such as corticosteroids and hyaluronidase or applied within the vertebral disc and in the intervertebral foramen in heterogeneous populations of patients with low back pain. Only Alexandre et al¹¹ and Masini and Calça¹² have used spinal endoscopy to inject ozone into the epidural space. Both groups have shown positive results with ozone therapy. However, the different routes and sites of application of ozone, the heterogeneity of study groups, and different assessment tools used by these authors may lead to interpretation bias. Paoloni et al³⁰ compared the application of ozone with a sham procedure in order to reduce these interpretation biases in evaluating patients with acute low back pain.

Although the present study is a pilot study, it differs from others because the population is homogenous (FBSS), the patients were carefully evaluated with classification of type of pain and exclusion of litigation, and ozone was applied by the same epidural route by spinal endoscopy. Furthermore, we rigorously evaluated the presence or absence of adverse events using international standardized criteria.

What remains unclear is the exact mechanism by which ozone acts in the treatment of low back pain. According to Bocci,³¹ the gas could have two mechanisms: mechanical and chemical adhesiolysis and shrinkage of disc content. When in contact with biological tissue, ozone dissolves in water and reacts immediately, generating a cascade of reactive oxygen species including H_2O_2 and possibly hydroxyl radicals that are more reactive. These molecules can react with carbohydrates and amino acids that make proteoglycans and collagen type I and II.^{3,32} Consequently, the reabsorption of water and

hydrolytic products can lead to dehydration and, for example, progressive disappearance of the herniated disc material. The reduced mechanical irritation, decreases the sensitivity of axon terminals of neurons present in the disc annulus.³³

Another possible action of ozone would be through the anti-inflammatory action over cytokines.³⁴ There is evidence that a wide variety of substances, such as tumor necrosis factor- α and interleukins (IL-1 β , IL-6, and IL-8) may have an important role in the development of low back pain, whether irradiated or not, which would contribute to maintenance of the chronic low back pain.³⁵ The peripheral sensitization can be prevented by ozone or mediators arising from its application. A recent study has shown strong evidence that proteins of low-molecular-weight, when ozonized, inhibit the nuclear factor-kappa β and IRAK-1, which may decrease the immunological response.³⁶ Furthermore, the oxidation of interleukins, interleukin receptors, and nuclear factors, promoted by ozone, could block the expression of COX-2 and its biochemical consequences along the pain pathway. Greater reduction of pain was observed in non-neuropathic pain components when compared to neuropathic pain itself. Considering that nociceptive (non-neuropathic) pain is related to chronic inflammation, it is likely that the anti-inflammatory effect of ozone may be the main mediating mechanism of the therapy presented herein.

Ozone therapy for lumbar disc herniation is a procedure that is generally considered to have few or no adverse effects at concentrations used for therapeutic application (10–40 $\mu\text{g/mL}$).^{31,37} Side effects and adverse events of ozone therapy involve three major clinical syndromes: vasovagal attack, syncope, and air embolism. Early on, the patient may experience sweating, paresthesias, abdominal pain, headache, bradycardia, dizziness, and thread pulse, among others. Later, there may be headache, dizziness, and visual disturbance, such as ephemeral scotomas. The symptoms may be early or late and are more frequently reported with systemic administration (autohemotransfusion). There is little documentation about the side effects of the administration of paravertebral ozone.²⁰

As for spinal endoscopy, complications related to the procedure itself may include those arising from the drugs used during the procedure or caused by puncture trauma, accidental dural injury, puncture of an epidural blood vessel, or epidural bleeding. The symptoms associated with these complications may include headache, general back complaints, vomiting, meningitis, radicular radiating pain, bladder and rectal disorders, and even confusion.³⁸ There are reports on an acute incident of bilateral blindness associated with preretinal, retinal, and

subretinal hemorrhages following epiduroscopy.^{39,40} We did not observe any complications or side effects related to spinal endoscopy or epidural ozone injection in this study.

Conclusion

This report shows that application of ozone gas in the epidural space of patients with FBSS via spinal endoscopy is apparently safe and reveals a tendency toward positive effect, at least at a 6-month-follow-up, and especially in patients with non-neuropathic pain – even when chronic and otherwise refractory. The results suggest that epidural ozone might be a therapeutic option for persistent low back pain in the future, but controlled studies are still required to prove its efficacy.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the collaboration of medical doctors and residents, nurses, and administration staff of the Pain Center and Division of Functional Neurosurgery of the Department of Neurology at USP, and the support of FAPESP grant #2011/08529-5 and MCT/CNPq grant #482365/2010-2.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA; American Society of Interventional Pain Physicians. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician*. 2009;12:E35–E70.
- Carrow DC, Agar M, Plummer JL, Blyth FM, Abernethy AP. Chronic pain in South Australia – population levels that interfere extremely with activities of daily living. *Aust N Z J Public Health*. 2010;34: 232–239.
- Teixeira MJ, Yeng LT, Garcia OG, Fonoff ET, Paiva WS, Araújo JO. Failed back surgery pain syndrome: therapeutic approach descriptive study in 56 patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(3):282–287. English, Portuguese.
- Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain*. 2002;99:299–307.
- Enthoven P, Skargren E, Oberg B. Clinical course in patients seeking primary care for back or neck pain: a prospective 5-year follow-up of outcome and health care consumption with subgroup analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:2458–2465.
- Burton CV. Causes of failure of surgery on the lumbar spine: ten-year follow-up. *Mt Sinai J Med*. 1991;58(2):183–187.
- Chan CW, Peng P. Failed back surgery syndrome. *Pain Med*. 2011 Apr;12(4):577–606.
- Re L, Mawsof MN, Menéndez S, León OS, Sánchez GM, Hernández F. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential. *Arch Med Res*. 2008;39(1):17–26.
- Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. 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*. 2012;15(2):E115–E129.
- Anderson SR, Racz GB, Heavner J. Evolution of epidural lysis of adhesions. *Pain Physician*. 2000;3(3):262–270.
- Alexandre A, Corò L, Paradiso R, et al. Treatment of symptomatic lumbar spinal degenerative pathologies by means of combined conservative biochemical treatments. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;108:127–135.
- Masini M, Calaça A. Minimally invasive treatment for refractory low back pain, targeted by epidural endoscopy with O₂/O₃ and steroid therapy. *Acta Neurochir Suppl*. 2010;108:33–37.
- Hayek SM, Helm S, Benyamin RM, Singh V, Bryce DA, Smith HS. Effectiveness of spinal endoscopic adhesiolysis in postlumbar surgery syndrome: a systematic review. *Pain Physician*. 2009;12:419–435.
- Fonoff ET, Lopez WO, de Oliveira YS, Lara NA, Teixeira MJ. Endoscopic approaches to the spinal cord. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;108:75–84.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1–2): 29–36.
- Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain*. 2011;12(10):1080–1087.
- Vigatto R, Alexandre NM, Correa Filho HR. Development of a Brazilian Portuguese version of the Oswestry Disability Index: cross-cultural adaptation, reliability, and validity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(4): 481–486.
- Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain*. 2010 May;11(5):484–490.
- Manchikanti L, Saini B, Singh V. Spinal endoscopy and lysis of epidural adhesions in the management of chronic low back pain. *Pain Physician*. 2001;4:240–265.
- Zambello A, Bianchi M, Bruno F. Sicurezza in ozonoterapia [Safety in ozone therapy]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2004;3: 25–34. Italian.
- Manchikanti L, Pampati V, Bakht CE, Papanati RR. Non-endoscopic and endoscopic adhesiolysis in post-lumbar laminectomy syndrome: a one-year outcome study and cost effectiveness analysis. *Pain Physician*. 1999;2(3):52–58.
- Hussain A, Erdek M. Interventional pain management for failed back surgery syndrome. *Pain Pract*. Epub February 3, 2013.
- Muto M, Ambrosio G, Guarnieri G, et al. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O₂-O₃ (3) injection. Our experience. *Radiol Med*. 2008;113(5):695–706. English, Italian.
- Alexandre A, Zaffari A. Electromyographic analysis of the outcome of lumbar disc herniation treated by intradiscal oxygen-ozone gas mixture injection. *International Journal of Ozone Therapy*. 2008;7:21–24.
- Muto M, Andreola C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O₂-O₃) injection. *J Neuroradiol*. 2004;31(3):183–189.
- Muto M, Avella F. Percutaneous treatment of herniated lumbar disc by intradiscal oxygen-ozone injection. *Interv Neuroradiol*. 1998;4: 279–286.
- Fabris G, Tommasini G, Petralia B, et al. La 1a. L'ossigeno-ozono terapia intra-foraminale. *Rivista di Neuroradiologia*. 2001;14(Suppl 1):61–66. Italian.
- Oder B, Loewe M, Reisinger M, Lang W, Ilias W, Thurnher SA. CT-guided ozone/steroid therapy for the treatment of degenerative spinal disease – effect of age, gender, disc pathology and multi-segmental changes. *Neuroradiology*. 2008;59(9):777–785.
- Cinnella P, Brayda-Bruno M. La nostra esperienza nel trattamento dei conflitti disco-radicali e delle radicolopatie post-chirurgiche con ossigeno-ozono terapia infiltrativa paravertebrale [Our experience in treating disc-root compression and post-surgical radiculopathies with paraspinal oxygen-ozone injection]. *Neuroradiol J* 2001;14(Suppl 1):75–79. Italian.
- Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, et al. 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 (Phila Pa 1976)*. 2009;34(13):1337–1344.

31. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy: State of the art. *Arch Med Res*. 2006;37(4):425–435.
32. Bocci VPR, Corradeschi F, Busi E, Cervelli C, Bocchi Land BR. Oxygen-ozone in orthopaedics: EPR detection of hydroxyl free radicals in ozone-treated “nucleus pulposus” material. *Neuroradiol J* 2001b;14:55–59.
33. Alexandre A, Corò L, Azuelos A, et al. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;92:79–82.
34. Souza YM, Fontes B, Martins JO, et al. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;65(2):195–202.
35. Re L, Martínez-Sánchez G, Malcangi G, Mercanti A, Labate, V. Ozone therapy: a clinical study on pain management. *International Journal of Ozone Therapy*. 2008;7:37–44.
36. Cappello C, Sangel B, Huth KC, et al. Ozonized low density lipoprotein (ozLDL) inhibits NF-kappaB and IRAK-1-associated signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(1):226–232.
37. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:534–548.
38. Schütze G. *Epiduroscopy: Spinal Endoscopy*. Berlin: Springer Verlag; 2008:118–121.
39. Amirikia A, Scott IU, Murray TG, Halperin LS. Acute bilateral visual loss associated with retinal hemorrhages following epiduroscopy. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(2):287–289.
40. Gill JB, Heavner JE. Visual impairment following epidural fluid injections and epiduroscopy: a review. *Pain Med*. 2005;6(5):367–374.

Neuropsychiatric Disease and Treatment

Publish your work in this journal

Neuropsychiatric Disease and Treatment is an international, peer-reviewed journal of clinical therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical or pre-clinical studies on a range of neuropsychiatric and neurological disorders. This journal is indexed on PubMed Central, the ‘PsycINFO’ database and CAS.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/neuropsychiatric-disease-and-treatment-journal>

Dovepress

The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Apêndice B - Artigo 2

Pain Physician 2012; 15:E115-E129 • ISSN 2150-1149

Systematic Review

Ozone Therapy as a Treatment for Low Back Pain Secondary to Herniated Disc: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Francisco N. De Oliveira Magalhaes, MD, Luciana Dotta, MD, Andre Sasse, PhD, Manoel J. Teixeira, MD, PhD, and Erich T. Fonoff, MD, PhD

From: Hospital das Clínicas
University of São Paulo Medical School,
São Paulo, Brazil.

Dr. Magalhaes, Dr. Teixeira and Dr.
Fonoff are with the Pain Center and
Division of Functional, Neurosurgery
Institute of Psychiatry of Hospital das
Clínicas, Department of Neurology -
University of São Paulo Medical School,
São Paulo, Brazil.

Dr. Dotta is with the Realinitation and
Physiatric Discipline, Department of
Orthopedics, Hospital das Clínicas,
University of São Paulo Medical School,
São Paulo, Brazil.

Dr. Sasse is with the Department of
Surgery, Medical Sciences School, State
University of Campinas - UNICAMP,
Campinas, São Paulo.

Address correspondence:
Erich T. Fonoff, MD, PhD
Pain Center and Division of Functional
Neurosurgery Institute of Psychiatry of
Hospital das Clínicas
Department of Neurology - University of
São Paulo Medical School
São Paulo, Brazil
E-mail: fonoffet@usp.br

Disclaimer: This article was
partially funded by F
APESP - Grant #2011/08529-5
Conflict of interest: None.

Manuscript received: 09/08/2011
Revised manuscript received: 11/01/2011
Accepted for publication: 11/09/2011

Free full manuscript:
www.painphysicianjournal.com

Background: Low back pain (LBP) is one of the most common and important health problems affecting the population worldwide and remains mostly unsolved. Ozone therapy has emerged as an additional treatment method. Questions persist concerning its clinical efficacy.

Objective: The purpose of our study was to evaluate the therapeutic results of percutaneous injection of ozone for low back pain secondary to disc herniation.

Study Design: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Methods: A comprehensive literature search was conducted using all electronic databases from 1966 through September 2011. The quality of individual articles was assessed based on the modified Cochrane review criteria for randomized trials and criteria from the Agency for Healthcare Research and Quality.

Outcome Parameters: The outcome measure was short-term pain relief of at least 6 months or long-term pain relief of more than 6 months.

Results: Eight observational studies were included in the systematic review and 4 randomized trials in the meta-analysis. The indicated level of evidence for long-term pain relief was II-3 for ozone therapy applied intradiscally and II-1 for ozone therapy applied paravertebrally. The grading of recommendation was 1C for intradiscal ozone therapy and 1B for paravertebral ozone therapy.

Limitations: The main limitations of this review are the lack of precise diagnosis and the frequent use of mixed therapeutic agents. The meta-analysis included mainly active-control trials. No placebo-controlled trial was found.

Conclusions: Ozone therapy appears to yield positive results and low morbidity rates when applied percutaneously for the treatment of chronic low back pain.

Key words: Low back pain, oxygen-ozone, ozone therapy, chronic pain, failed back surgery syndrome.

Pain Physician 2012; 15:E115-E129

Low back pain (LBP) is one of the most common and important clinical, social, economic, and public health problems affecting the human population worldwide (1). Around 70% of adults suffer from LBP at some point in their lifetime with various degrees of

symptom severity. Additionally, 1.6% to 43% of these patients have LBP associated with sciatic symptoms (2). In the United States, the incidence of chronic low back pain ranges from 15% to 45%, with a prevalence of 30% (1). Most back pain has no recognizable cause

on imaging studies and is usually attributed to muscle strain or ligament injuries (65%-70%). In 5% to 15% of cases, the source of LBP is related to degenerative joints and disc disease (3). The natural history of disc herniation is favorable; improvement of symptoms is the norm, and most episodes resolve spontaneously or after conservative therapy. However, studies have shown that low back pain is sometimes still present after long periods of time (at least 12 months) in 37% to 54% of patients (1,2).

Besides oral pharmacological and rehabilitation treatments, ozone therapy has emerged as an alternative or additional treatment option for these patients, particularly in Europe (4,5). Despite its widespread use to treat a variety of conditions, ozone therapy remains unknown to most physicians. Ozone (O₃) is an allotropic form of oxygen, primarily known for its ecological properties, industrial application and therapeutic effects. Questions persist concerning its potential toxicity as an oxidant agent versus its reported clinical efficacy. Several mechanisms of action have been proposed to explain the efficacy of ozone therapy including analgesic, anti-inflammatory and oxidant action on proteoglycans (e.g., in the nucleus pulposus). Ozone is administered in the form of an oxygen-ozone gas mixture at nontoxic concentrations ranging from 1 to 40 µg of ozone per mL of oxygen, using various percutaneous methods (5).

Percutaneous techniques minimize the invasive nature of surgery, rendering administration more straightforward and faster while sparing healthy tissue and avoiding or minimizing complications such as postsurgical infection (6). Those techniques have been applied as an adjunct treatment for LBP and used in association with ozone injections have yielded good results (4). However, the effectiveness of ozone injections for the treatment of LBP remains a matter of debate. In order to investigate the effectiveness and safety of ozone therapy for this specific purpose, the authors performed a systematic review and meta-analysis of the literature, focusing on observational studies and randomized controlled trials (RCTs) in patients with subacute or chronic LBP.

1.0 METHODOLOGY

The methodology utilized in this work follows the systematic review process derived from evidence-based systematic review and meta-analysis of randomized trials (7) and the PRISMA statement (8).

1.1 Inclusion Criteria

1.1.1 Types of Studies

Three review authors screened the abstracts of studies in all languages against the inclusion criteria. They then retrieved all possibly relevant articles in full text for comprehensive assessment of the quality and satisfaction of inclusion criteria.

The review focused on randomized trials, systematic reviews, observational studies, and reports of complications. All studies providing appropriate management with outcome evaluations at 6 months or longer and statistical evaluations were reviewed. Reports without appropriate diagnosis, nonsystematic reviews, book chapters, and case series with fewer than 10 patients were excluded from the initial search in the databases.

1.1.2 Types of Participants

Participants were adults aged at least 18 years with low back pain due to lumbar disc herniation or degenerative disc disease treated by the interventional procedures 2.1.3 below.

1.1.3 Types of Interventions

Interventions were injections of an oxygen-ozone mixture associated or compared with steroids, and local anesthetic applied to intradiscal, intramuscular paraspinous, justaforaminal, periganglionic or epidural, guided by fluoroscopy or tomography.

1.1.4 Types of Outcome Measures

The primary outcome measure was pain relief (short term < 6 months and long-term > 6 months) in accordance with Staal et al (9).

1.2 Review criteria

The search in the databases was performed independently by 3 authors who selected the articles for analysis. Each study was evaluated by 3 physicians for stated criteria and any disagreement was resolved by a fourth physician. The other author was responsible for statistical analysis.

1.3 Adverse Events or Side Effects

Adverse effects and complications were analyzed according to the description of the authors or based on case reports.

1.4 Search Methods for Study Identification

Searches were performed from the following sources:

Ozone Therapy for Low Back Pain

1. PubMed from 1966
www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed
2. EMBASE from 1980
www.embase.com/
3. Cochrane Library
www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
4. DARE and HTA
Search period included from 1966 through September 2011.

1.4.1 Search Strategy

The search terminology included the terms ozone-therapy, ozone, ozone therapy, chronic low back pain, back pain, pain, failed back surgery syndrome and ozonucleolysis.

At least 3 of the review authors independently, in a standardized manner, performed each search. Accuracy was confirmed by a statistician. All searches were combined to obtain a unified search strategy. Any disagreements between reviewers were resolved by a third author and consensus.

1.4.2 Assessment of Methodological Quality

The methodological quality assessment was performed by 3 reviewers and any discrepancies were evaluated by a fourth reviewer and consensus was reached.

The quality of each individual article included in this analysis was assessed by modified Cochrane review criteria with weighted scores (10) for randomized trials and the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) quality criteria for assessment of observational studies (11). Only the observational studies scoring at least 50 on weighted scoring criteria were included for analysis. Methodological quality assessment criteria are described in Tables 1 and 2.

1.5 Data Extraction and Management

Three review authors independently extracted the data from the included studies. Disagreements were re-

solved by discussion among the 3 review authors; if no agreement could be reached, it was planned a fourth author would decide.

1.6 Measurement of Treatment Effect and Data Synthesis (Meta-analysis)

The authors used a standardized data extraction form for independent inclusion of the study population, intervention, study design, and outcome measures for randomized controlled trials. The meta-analysis was performed using the Review Manager 5.0 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) with the random-effect model. Dichotomous data were compared using odds ratio (OR). Respective 95% confidence intervals (CI) were calculated for each estimate and presented in forest plots. The pooled OR, symbolized by a solid diamond at the bottom of the forest plot (the width of which represents the 95% CI), is the best estimate of the true (pooled) outcome. The effect of the treatment was expressed as a ratio of the ozone therapy arm over the control arm.

1.7 Analysis of Evidence

Analysis was conducted using 5 levels of evidence, ranging from Level I to III with 3 subcategories in level II, as illustrated in Table 1(12).

1.8 Recommendations

Grading recommendations were based on the criteria stated by Guyatt et al (13) as illustrated in Table 2.

1.9 Outcomes of the Studies

A study was judged positive if the ozone injections were clinically relevant and effective. Regarding randomized studies, this indicates that the difference in the effect for the primary outcome measure was statistically significant on the conventional 5% level. In a negative study, no difference between the studied group and the controls or no improvement from baseline was reported (9).

Table 1. Levels of evidence based on the Quality data available in the literature (USPSTF).

I:	Evidence obtained from multiple properly conducted diagnostic accuracy studies.
II-1:	Evidence obtained from at least one properly conducted diagnostic accuracy study of adequate size.
II-2:	Evidence obtained from at least one properly designed small diagnostic accuracy study.
II-3:	Evidence obtained from diagnostic studies of uncertainty.
III:	Opinions of respected authorities, based on clinical experience descriptive studies Evidence obtained from case reports or reports of expert committees.

Adapted and modified from the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)(12).

Pain Physician: March/April 2012; 15:E115-E129

Table 2. *Grading of recommendation*

Grade of Recommendation/Description	Benefit vs. Risk and Burdens	Methodological Quality of Supporting Evidence	Implications
1A/strong recommendation, high quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1B/strong recommendation, moderate quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Strong recommendation, can apply to most patients in most circumstances without reservation
1C/strong recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Benefits clearly outweigh risk and burdens, or vice versa	Observational studies or case series	Strong recommendation but may change when higher quality evidence becomes available
2A/weak recommendation, high-quality evidence	Benefits closely balanced With risks and burden	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2B/weak recommendation, moderate quality evidence	Benefits closely balanced With risks and burden	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies	Weak recommendation, best action may differ depending on circumstances or patients' or societal values
2C/weak recommendation, low-quality or very low-quality evidence	Uncertainty in the estimates of benefits, risks, and burden; benefits, risk, and burden may be closely balanced	Observational studies or case series	Very weak recommendations; other alternatives may be equally reasonable

Adapted from Guyatt et al. grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines. Report from an American College of Chest Physicians task force (13).

2.0 RESULTS

Our search strategy yielded multiple studies evaluating the effectiveness of ozone injected into the disc and/or perforaminal or at the paravertebral muscles. From the initial search (117 articles) only 35 were reviewed: 30 studies, including 7 randomized trials (14-20) and 23 observational studies, and 5 reports of complications (21-25) (Fig. 1).

2.1 Randomized Trials

2.1.1 Methodological Quality Assessment

From the 7 randomized trials, 4 (14-17) met the established inclusion criteria. Three of them were excluded from the meta-analysis: one utilized collagenase (19) associated with ozone and steroid; Gautam et al (20) utilized intradiscal radiofrequency with ozone, and the other due to methodological issues that would invalidate the meta-analysis (18). The results of the methodological quality assessment of randomized studies

are illustrated in Table 3. The quality assessment criteria ranged from 56 to 84 points for evidence synthesis.

2.1.2 Descriptive results of randomized studies

In the randomized series of 306 patients, Bonetti et al (14) reported that 57.5% of 80 patients in the disc disease group treated with steroid deemed the clinical outcome to be excellent, as did 62.8% of 70 patients in the group with no disc disease after steroid infiltration (Table 4). Whereas in the ozone therapy group, 74.4% of 86 patients with disc disease reported complete remission of pain, as did 75.0% of 70 patients with no disc disease. In this study, differences in favor of O2-O3 treatment were statistically significant in patients with disc disease but not in those without disc disease. In another randomized study, Gallucci et al (16) observed a satisfactory success rate with ozone-therapy combined with intraforaminal and intradiscal steroid and anesthetic injection compared to steroid alone.

Ozone Therapy for Low Back Pain

Zambello et al (15) randomized 351 patients with low back pain for treatment with either ozone or steroid (epidural) and planned a crossover during the follow-up to the other group in case of failure to respond to treatment after 4 weeks of therapy. The long-term outcome remained excellent or good in 47.3% of 171 patients treated by epidural steroid injections and in 77.1% of 180 patients treated with O2-O3. Eleven patients in the ozone group were subjected to crossover to epidural steroid injections whereas 38 patients in the epidural group were submitted to crossover to the

ozone group. Only 36.4% of patients in the crossover group to epidural injection presented excellent/good remission of pain while 70.8% of patients in the epidural group who were submitted to crossover to ozone therapy reported an excellent/good outcome.

Recently, Paoloni et al (17) conducted a multicenter, randomized, double-blind, "simulated therapy"-controlled clinical trial. Thirty-six patients received intramuscular-paravertebral ozone injections whereas 24 received simulated lumbar intramuscular-paravertebral injections. The simulated injection was administered us-

Pain Physician: March/April 2012; 15:E115-E129

Table 3. Randomized trials on the efficacy of ozone therapy for low-back pain.

Criteria		Criterion weight	Scores for methods criteria Author/Country/Year			
			Paoloni (18)/ Italy/2009	Bonetti (15)/ Italy/2005	Gallucci (17)/ Italy/2007	Zambello (16)/ Italy/2006
Study population						
A	Homogeneity	2	2	2	2	2
B	Comparability of relevant baseline characteristics	5	5	5	5	–
C	Randomization procedure adequate	4	4	–	–	–
D	Drop-outs described for each study group separately	3	3	–	–	3
E	< 20% loss to follow-up	2	2	–	–	–
	< 10% loss to follow-up	2				
F	> 50 subjects in the smallest group					
	> 100 subjects in the smallest group	9	8	8	8	9
Interventions						
G	Interventions included in protocol and described	10	10	10	10	10
H	Pragmatic study	5	5	5	5	5
I	Co-interventions avoided	5	5	5	5	5
J	Placebo-controlled	5	–	–	–	–
Effect						
K	Patients blinded	5	5	5	–	–
L	Outcome measures relevant	10	10	10	10	10
M	Blinded outcome assessments	10	10	10	–	–
N	Follow-up period adequate	5	5	5	5	5
Data-presentation and analysis						
O	Intention-to-treat analysis	5	5	–	–	–
P	Frequencies of most important outcomes presented for each treatment group.	5	5	5	5	5
Total Score			84	70	70	56

Methodological criteria and scoring adapted from Koes et al (10). Efficacy of epidural steroid for low-back pain and sciatica: A systematic review of randomized clinical trials.

ing a false needle that pricked the skin without piercing it, applied at the lumbar paraspinal level, followed by hand-applied pressure on the same site designed to reproduce the load sensation commonly described after O2-O3 injections. Patients who received ozone had significant lower pain scores (mean visual analog scale

[VAS] was 0.66 in the study group and 4.00 in the control group) compared to patients who received simulated therapy. Also, a greater percentage of patients became pain-free (61% versus 33%, $P < 0.01$) in the ozone group. Active ozone therapy was followed by a statistically significant shorter time on nonsteroidal an-

Ozone Therapy for Low Back Pain

Table 4. Results of randomized studies of ozone therapy for low-back pain

Author/ Country/ Year / Methods/ Type of pain	Participants	Design of study / Intervention(s) (guided by CT or fluoroscopy)	Outcome(s)	Result(s)
Bonetti (15), Italy, 2005, RA, DB Chronic	306 patients with acute or chronic low back pain and sciatic nerve pain were treated. They were divided into two groups: Group with disc disease (bulging disk, protrusion or extrusion; n=166); group with non-disc vertebral disease (osteophytosis, spondylolysis, facet joint syndrome; n= 140) and received ozone or steroid infiltrations.	The patients were divided into two groups with their subgroups: injections were infiltrated adjacent to neural foramina or facet joint regions guided by CT. G1=Ozone (7mL-25µg/mL): With disc disease: n=86 Non-disc disease: n=70 G2= (Steroid): With disc disease: n=80 Non-disc disease: n=70	Timing: 1 week, 3 and 6 months. Outcome measures: (MacNab Score): Excellent: pain free and return to work Good: Pain relief 50% or more Poor: Pain relief 30% or less.	6 months (excellent and good) G1=74.4 % with disc disease and 75.8% in the non-disc disease G2=57.5% with disc disease and 62.8% in the non-disc disease
Gallucci 17, Italy, 2007, RA, DB Subacute	159 patients with lumbar disc herniation and radicular pain. All patients complained of pain for at least 8 weeks with poor clinical improvement after conservative treatment.	The patients were divided into two groups: all received intradiscal and intraforaminal injections of a steroid and a local anesthetic or ozone (7mL-28µg/mL). G1(n=82) Steroid / local anesthetic G2(n=77) Steroid / local anesthetic and ozone	Timing: 2 weeks, 3 and 6 months; Outcome measures: Classified as successful if the Oswestry Disability Index was no greater than 20% at follow up and unsuccessful otherwise.	6 months Successful: G1=47% G2=74% Unsuccessful: G1=53% G2=26%
Paoloni 18, Italy, 2009, RA, DB Acute	60 patients with acute low back pain and/or radiating pain of moderate to severe intensity (VAS ≥ 5) and MRI evidence of disc protrusion with or without disc degeneration in the spinal segments involved in the pain.	The patients were divided into two groups: G1(n=36): Ozone intramuscular paravertebral lumbar infiltrations (3/wk for 5 consecutive weeks) of ozone (20mL - 20µg/mL). G2(n=24): Simulated therapy: injection using a false needle that pricked the skin without piercing it, pressure applied at the lumbar paravertebral level.	Timing: 15 and 30 days, 2 weeks, 3 and 6 months. Outcome measures: (at the end of follow up) Pain free on VAS score ≤ 1, Backill questionnaire, SF-36, Kellner scores.	6 months Pain-free: G1=61% G2=33% Backill score: G1=+13.0 G2=+5.6 Kellner and SF-36: No differences between groups MRI findings: Unchanged Drug intake: Decreased
Zambello 16, Italy, 2006, RA, DB Chronic	351 patients with chronic irradiating low back pain over sciatic nerve and failure to respond to medical treatment were randomly assigned to one of two groups.	The patients were divided into two groups: G1(n=171): Steroid at intervertebral space G2(n=180): Ozone into the paravertebral muscle, 5mL- 20µg/mL)	Timing: 3 weeks and 6 months; Outcome measures: Subjective pain scores (MacNab method Score).	6 months (excellent or good) G1=47.3% and 77.1%

G1 = group 1; G2 = group 2; G3 = group 3; G4 = group 4; WK = week; RA = randomized; P = prospective; O = observational; DB = double blind; B = blinded (patients or evaluator); U = unblinded; R = retrospective; CT = tomography; VAS = Visual Analog Scale; MacNab method (excellent and good outcome); MRI/MR (magnetic resonance imaging).

ti-inflammatory drugs, as well as a significant improvement on the disability scale in the patient study group compared to the controls.

The outcome measures of the randomized studies were VAS (17,20), Backill scores (17) and drug intake (17), MacNab's criteria (15,20), and ODI (16,20).

2.2 Observational Studies

2.2.1 Methodological Quality Assessment

A total of 23 observational studies were considered for inclusion (Fig. 1). Only 8 of these met the methodological quality assessment criteria for inclusion (Table 5) (26-33). The results of the methodological quality assessment showed scores from 50 to 72. Some observational studies met the inclusion criteria, but had an insufficient score in the methodological quality assessment, and thus were only listed in the references (34-46). Furthermore, some studies were excluded for other reasons: one compared ozone therapy with a not well-established treatment (Ala-nerv) for low back pain (47); and Baabor et al (48) used another intervention associated with intradiscal ozone.

2.2.1 Descriptive results of observational studies

Among the observational studies, we observed heterogeneous groups of patients, different follow-up periods, and some discrepancy in the computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) evaluations of morphological criteria (Table 6). Muto et al published 3 studies between 1998 and 2008 (27,28,29) using intradiscal injection of an oxygen-ozone mixture under CT guidance to treat approximately 3,700 patients and reported an 80% success rate at short-term follow-up (6 months) and a 75% success rate at long-term follow-up (18 months), with no major or minor side effects.

Oder et al (26) studied 621 patients to determine associations among the morphology of the disc disease, patient-specific data, and treatment outcomes. Six hundred twenty-one consecutive patients were subjected to CT-guided ozonucleolysis in combination with periradicular infiltration by steroids under local anesthesia. Based on the MRI findings of the lumbar spine, the patients were retrospectively divided into 5 diagnostic groups: group I consisted of 205 patients (bulging disc); group II had 185 patients (herniated disc); group III had 66 patients (postoperative patients); group IV had 51 patients (primarily intervertebral osteochondrosis); and

group V had 114 patients and included other primary nondiscal changes (intervertebral arthrosis, spinal canal stenosis and pseudoanteriorolisthesis). The patients received steroid and an oxygen-ozone mixture into the disc and periganglionic infiltrations by CT guidance. Each patient was monitored for a period of 6 months and documented with the Oswestry Disability Index (ODI) and VAS. Patients younger than 50 years had significantly better values on the VAS and in ODI scores, 6 months after treatment.

Andreula et al (30) reported a 78.3% success rate in patients treated with ozone therapy and periganglionic steroid injection compared with a 70.3% rate in those treated with ozone therapy alone; complications occurred in 2 of 235 patients and consisted of episodes of impaired sensitivity in the lower limb on the treated side, which resolved spontaneously within 2 hours. In a series of 45 patients, Buric et al (31) studied the differences in outcome between intradiscal ozone chemonucleolysis and microdiscectomy in patients with noncontained lumbar disc herniations; they documented that 27 patients (90%) in the chemonucleolysis group showed a statistically significant improvement in pain and function; the same was true in 14 (93.3%) patients in the microdiscectomy group. However, 2 patients dropped out of the ozone chemonucleolysis group because of aggravating symptoms and subsequently underwent surgery.

Das et al (33), in an Indian population cohort study, evaluated 53 consecutive patients with lumbar disc herniation. All presented with clinical signs of lumbar nerve root compression supported by CT and MRI findings. They were treated with a single session of intradiscal ozone therapy. Therapeutic outcome was assessed after 2 years. Pain intensity was significantly reduced following treatment (VAS baseline was 7.58; after 2 years, 2.64). Similar ODI results were seen ($P < 0.05$). No major complication was observed in this case series.

Xu et al (32) included 187 patients with sciatica and low back pain with positive Lasègue sign and diagnostic verification by CT and MRI exhibited disc protrusion with nerve root or thecal sac compression. They compared the effectiveness rates after one week (103 cases), 2 weeks (61 cases), and 4 weeks (23 cases) treatment sessions of intradiscal ozone therapy. They were evaluated by Macnab criteria at 48 months. The effective rate was 82.02% in all groups. However, there were no significant differences in the total effective rate in the 3 groups ($P = 0.280$).

Ozone Therapy for Low Back Pain

Table 5. Methodological assessment of observational studies of ozone therapy

Criteria	Weighted Core Points	Author /country/year							
		Oder Austria 2008	Muto Italy 2008	Muto Italy 2004	Andrula Italy 2003	Muto Italy 1998	Buric Austria 2005	Xu China 2009	Das India 2009
1. Study Question	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Clearly focused and appropriate question	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2. Study Population	8	5	5	5	5	5	5	5	5
Description of study population	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Sample size justification	3	0	0	0	0	0	0	0	0
3. Comparability of subjects	22	11	11	14	14	14	14	11	14
Specific inclusion/exclusion criteria for all groups	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Criteria applied equally to all groups	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Comparability of groups at baseline with regard to disease status and prognostic factors	3	3	0	3	0	3	3	0	3
Study groups comparable to non-participants with regard to confounding factors	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Use of concurrent controls	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Comparability of follow up among groups at each assessment	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4. Exposure or Intervention	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Clear definition of exposure	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Measurement method standard valid and reliable	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Exposure measure equally in all study groups	3	3	3	3	3	3	3	3	3
5. Outcome measures	20	10	15	10	15	10	15	12	15
Primary/secondary outcome clearly defined	5	0	5	0	0	5	5	2	5
Outcomes assessed blind to exposure or intervenient	5	0	0	0	5	0	0	0	0
Method of outcome assessment standard, valid and reliable	5	5	5	5	5	0	5	5	5
Length of follow-up adequate for question	5	5	5	5	5	5	5	5	5
6. Statistical Analysis	19	17	0	0	0	0	8	7	10
Statistical tests appropriate	5	5	0	0	0	0	5	5	5
Multiple comparisons taken into consideration	3	3	0	0	0	0	3	0	3
Modeling and multivariate techniques appropriate	2	2	0	0	0	0	0	0	2
Power calculation provided	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Assessment of confounding	5	5	0	0	0	0	0	0	0
Dose-response assessment appropriate	2	0	0	0	0	0	0	2	0
7. Results	8	8	8	8	5	3	8	8	8
Measure of effect for outcomes and appropriate measure of precision	5	5	5	5	0	0	5	5	5
Adequacy of follow-up for each study group	3	3	3	3	5	3	3	3	3
8. Discussion	5	5	0	0	0	5	5	3	5
Conclusions supported by results with possible biases and limitations taken into consideration	5	5	0	0	0	5	5	3	5
9. Funding or Sponsorship	5	5	5	0	0	0	0	0	0
Type and sources of support for study	—	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL SCORE	100	72	52	50	52	50	68	59	70

West et al. Rating system to measure the strength of evidence, evidence report, technology assessment No. 47 AHQR Publication No. 02-016 (11).
www.painphysicianjournal.com E123

Pain Physician: March/April 2012; 15:E115-E129

Table 6. Results of observational studies of ozone therapy for low-back pain

Author/ Country/year/ Methods/Type of pain	Participants	Design of study/intervention (s) (guided by CT or fluoroscopy)	Outcome(s)	Result(s)	
				Short-term (6 mos.)	Long-term (> 6 mos.)
Das (33), India, 2009 Chronic	53 patients with low back pain due to lumbar disc prolapsed were included in this study	Prospective cohort study	Timing: 2 years Measure outcome: VAS and ODI	—	VAS (improvement of the 65.17%)
Xu (32), China, 2009 Chronic	187 patients with diagnostically confirmed lumbar disc herniation with sciatica and low back pain	Prospective study G1: (103) One week session G2: (61) 2-week session G3: (23) 4-week sessions	Timing: 48 mos. Outcome measures: MacNab's criteria	Not reported	G1: 82.52% G2: 85.24% G3: 95.65%
Muto (29), Italy, 2008 R, O Subacute	In 6 years, 2,900 patients with low back pain and/or sciatica refractory to medical management, lasting at least 2-3 mos. were treated with ozone and selected on the basis of clinical, psychological, neurological and neuroradiological criteria.	Patients divided into 4 groups: all procedures were carried out with: ozone (40µg/mL) intradiscal (3-4 mL) and the foramen (10 mL). G1 (n=2,650 with soft-disc herniation; G2 (n=250) had calcified herniation; G3 (n=350) had multiple herniation and G4 (n=200) had FBSS	Timing: 6 and 12 mos. Outcome measure: VAS (-3 pts), MacNab's criteria and ODI (-30%)	Not reported	12 mos. (excellent and good) VAS: 85% ODI: Significant reduction G1=75% G2=Not reported G3=77% G4=60%
Oder (26), Austria, 2008 R, O Chronic	621 patients with lumbago or lumbosciatica and degenerative disease of the lumbar spine whose symptoms did not improve after previous conservative procedure	They were retrospectively divided into 5 diagnosis groups: G1 (n=205) Bulging disc; G2 (n=185) herniated disc; G3 (n=66) post-operative patients; G4 (n=51) osteocondrosis and G5 (n=114) non-disc disease (spinal canal stenosis, intervertebral arthrosis and pseudoarthrosis)	Timing: 2 and 6 mos. Measure outcome: VAS and ODI	Not reported	6 mos. (VAS) All patients improved: VAS: 31.8% ODI: Not measured
Buric (31), Italy, 2005 R, O Subacute	45 patients with acute or sub acute low back pain unresponsive to pharmacological treatment	The patients were divided into two groups G1 (n=30) ozone inside the disc/30 ml - 30µg/ml G2 (n=15) microdiscectomy	Timing: 6, 12 and 18 mos. Outcome measures: VAS, RMDQ, OPRS, MRI scans pre and post-treatment	Not reported	18 mos. VAS (rate of improvement) G1=90%; G2=93.3% RMDQ: G1=90% G2=86.06% OPRS: G1 79.3% G2=82.1% Morphological changes: 49% improved on MRI scan
Muto (28), Italy, 2004 R, O Subacute	2,200 patients with low back pain and/or sciatica refractory to medical management, lasting at least 2-3 mos. subjects were treated with ozone and selected on the basis of clinical, psychological, neurological and neuroradiological criteria.	Consecutive patients with degenerative disease, herniated disc, multiple disc herniation, FBSS, calcified disc herniation and disc associated with spinal stenosis received ozone (40µg/mL) intradiscal (3-4 mL) and the foramen (10 mL).	Timing: 6 and 18 mos. Outcome measures: Subjective MacNab's criteria	Not reported	6 mos. (excellent and good) G1=70.3% G2=78.3%

Ozone Therapy for Low Back Pain

Table 6 (cont.). Results of observational studies of ozone therapy for low-back pain

Author/ Country/year/ Methods/Type of pain	Participants	Design of study/intervention (s) (guided by CT or fluoroscopy)	Outcome(s)	Result(s)	
				Short-term (6 mos.)	Long-term (> 6 mos.)
Andresena (30), Italy, 1998 R, O, Subacute	600 patients with chronic low back pain resistant to conservative treatment, with positive signs of nerve root involvement, with or without hypoesthesia or paraesthesia, with appropriate dermatome distribution and CT or MRI findings in line with the patient's clinical picture	The patients were divided in two groups: G1 (n= 211) ozone intradiscal/4ml and periganglionic/8ml- 30µg/ml G2 (n=235) ozone + steroid	Timing 6 mos. Outcomes measures: Subjective MacNab's criteria	Not reported	6 mos. (excellent and good) G1=70.3% G2=78.3%
Muto (27), Italy, 1998 R, O Subacute	93 patients with low back and/or sciatica, lasting two or more mos., were treated with ozone	The patients were divided into two groups and all received ozone =15m;30µl/mL intradiscal and intraforaminal G1 (n=35) with neurological deficit G2 (n=58) Without neurological deficit	Timing: 6 mos. Measure outcome MacNab's criteria	6 mos. (good or excellent) G1= failure in all patients G2= success in 77.58% of patients	—

G1 = group 1; G2 = group 2; G3 = group 3; G4 = group 4; RA = randomized; P = prospective; O = observational; DB = double blinded; B = blinded (patients or evaluator); R = retrospective; FBSS = failed back surgery syndrome; CT = tomography; VAS = Visual Analog Scale; ODI = Oswestry Disability Index; McGill = McGill questionnaire of pain; MacNab method (excellent and good outcome); RMDQ = Roland-Morris Disability Questionnaire; OPRS = Overall Patient Rating Scale; MRI/MR (magnetic resonance imaging); EMG (electroneuromyography).

The outcome parameters utilized in the observational studies were MacNab criteria (29,32), VAS (26,31,33), ODI (26,29), Roland-Morris (31), and Overall Patient Rating Scale (31). Three authors utilized CT/MRI in their follow-ups (27,28,31) (Table 6).

2.3 Effectiveness

Overall, the observational studies revealed positive results for short- and long-term relief of pain. From the randomized studies, intervention was found superior to the control, with OR 2.66 (95% CI, 1.94 to 3.63), and $P < 0.00001$ as shown in Fig. 2.

These studies evaluated ozone applied at the paravertebral muscle and juxtaforaminal at the herniated disc level. Three of them compared ozone injections utilizing an active control group (steroid injections) (14,15,16). Paoloni et al (17) utilized a sham control group with a simulated injection that was administered using a false needle that pricked the skin without piercing it, applied at the lumbar paraspinal level, on the same site designed to reproduce the load sensation commonly described after O2-O3 injections.

2.4 Level of Evidence

The indicated level of evidence is II-3 for ozone therapy applied intradiscally and II-1 for ozone therapy applied paravertebrally on long-term relief in low back pain secondary to disc herniation (12).

2.5 Recommendations

Based on Guyatt et al (13), grading the strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines, the recommendation is 1C for ozone therapy applied intradiscally and 1B for ozone applied at the paravertebral muscles or perforaminally.

2.6 Complications

Complications secondary to ozone therapy are rarely documented in the literature. In this review, regarding ozone therapy for low back pain, we encountered predominantly case reports of 5 different types of complications. Giudice et al (22) reported bilateral vitreo-retinal hemorrhages following ozone therapy for lumbar disc herniation. Furthermore, one case of thunderclap headache after oxygen-ozone therapy

Pain Physician: March/April 2012; 15:E115-E129

Fig. 2. Meta-analysis of the randomized trials.

related to pneumoencephalus as a consequence of inadvertent intrathecal puncture was recently published (24). Ginanneschi et al (23) reported a case of a patient who experienced paresthesias along the anterolateral compartment of the left leg and hypoesthesia over the dorsum of the left foot, suggesting spinal nerve injury occurring a few minutes after percutaneous intradiscal infiltration of ozone for L4-L5 disc herniation. In 2004, Corea et al (21) published a report of vertebrobasilar stroke during ozone therapy. In 2 of 235 patients, Andreula et al (30) reported episodes of impaired sensitivity in the lower limb on the treated side, which resolved spontaneously within 2 hours. Fabris et al (34) reported a subcutaneous hematoma at the puncture site.

3.0 Discussion

The present review has added methodological improvements compared to previous review articles; the search database was wider and covered all languages, focusing on articles that used ozone alone in at least one group of patients. Final evidence was separated by the route of ozone administration. In addition, the authors performed a rigorous selection of RCTs that made possible a meta-analysis. Steppan et al (29) published a review in which data was extracted mainly from observational series; one was an unpublished study and one was a randomized trial on intradiscal ozone injections for the treatment of pain related to herniated discs. Although the authors have made a meticulous computation of data and wrote similar conclusions about the effectiveness and safety of this method, it probably would not be considered a meta-analysis if it had been submitted to the present review board.

Regarding the observational studies, 23 were initially selected according to the inclusion criteria, but

only 8 could be included according to the rigorous methodological assessment criteria (11). Most studies lost points in the characterization of the study population because they did not specify the diagnosis. Probably, in future studies the authors should add diagnostic criteria and if needed, diagnostic procedures. The excluded studies also lack outcome measures and some of them had poor statistical analysis (which was absent in some of them). Furthermore, excluded studies contained heterogeneous populations of patients with low back pain, including patients with lumbar disc herniation, degenerative disease, acute pain, chronic pain, and patients with and without a history of operations. In addition, regarding the analysis of results, in some studies it was not clear what primary and secondary outcomes were expected; functional scales were diverse and in most cases not comparable. Most comparative studies used statistical analysis to aid the conclusions, but some of them have unacceptable confusion between normal and non-normal data distribution, resulting in the inappropriate choice of statistical tests. Furthermore, these studies often do not describe bias and limitations. Some studies include a large number of patients, a long period of follow-up and a careful surgical technique, but do not have appropriate design or statistical analysis (39). Another study did not compare with a method established in the literature, so it was excluded (46).

Among the selected RCTs, 3 of them compared ozone treatment with an active control group (steroid or steroid with local anesthetic) and one study compared ozone injection with a sham procedure. No placebo-control study was found among the articles included in this review. This seems to be a tendency when treatment-resistant pain is the issue. Currently,

Ozone Therapy for Low Back Pain

ethics committees seem to favor studies based in an active controls comparison group. In addition, this makes patient recruitment faster because patients have a better acceptance when there is no placebo involved. Although this is not a consensus, it seems logical that an established treatment is probably better than the placebo effect. So, if any new treatment is to be tested, it could be perfectly compared to an active control group and in this way the placebo effect would also be overcome. On the other hand, patients tend to think that new treatments are more efficacious than the established ones because of their novelty. This makes us think that the novelty usually carries a strong placebo effect. This controversy still keeps placebo-controlled trials as the gold standard methodology. However, in the near future this methodological recommendation will probably be reviewed because practical issues point to more progressive methodology for active control studies in pain literature.

Some of the studies have evaluated the morphology of the disc by MRI or CT scan during follow-up. Buric et al (31) evaluated the clinical and morphological results of patients with disc disease and observed that 15 of the 30 patients showed clinical improvement, performing post operative MRI imaging. Eight of these patients had a substantial reduction of over 50% in herniation volume. Two patients had a volume reduction of less than 50%, whereas 5 patients had no substantial variation in herniation volume. Muto et al (27) observed a reduction in the size of the herniated disc in only 8 cases out of the 45 patients who had improved. In 2004, Muto et al (28) documented a reduction in herniated disc size in 63% of cases, confirming persistent satisfactory outcome. Thus, these authors stated that the equation large herniation = major symptoms, small herniation = minor symptoms, does not always hold true. It seems quite natural to assume that clinical signs and symptoms of disc herniation are not caused only by mechanical compression but that biochemical factors play an important role in inflammatory sensitization and immune response in the epidural environment of the nerve roots and ganglia. Based on the same reasoning, it seems logical to presume that mechanical removal of herniated tissue may not always be needed and that reducing the inflammatory process could essentially be sufficient to treat the symptoms. This hypothesis was partially confirmed by the cited study (49,50). On the other hand, patients who were clear candidates for surgery had no improvement after ozone therapy. Muto et al (27) observed treatment failure in all 35 patients pre-

viously selected for surgery who presented a herniated or protruded disc with radicular pain associated with neurological deficit. In the work of Buric (50), 2 patients dropped out of the ozone therapy group because of aggravating symptoms and were subsequently operated on. In another observational study (30), among patients treated with ozone and whose treatment had failed, outcomes were poor in 25% and poor with recourse to surgery in 4.7%. Among the patients in the steroid group and anesthetic injection group, 50 (16.7%) had poor results and 15 (5%) were referred for surgery.

The majority of the studies reviewed included patients with discogenic disease at one or more levels between L3 and S1 (14-16,26,27,29-31). However, other series included heterogeneous groups of patients with other primary nondisc diseases such as canal stenosis, postsurgical fibrosis (failed back surgery syndrome), disc protrusion with vertebral instability, facet arthrosis, calcified herniation, intervertebral osteochondrosis, and pseudoanteriorolisthesis. In the first group, positive results were achieved in 75-80% of treated patients. In patients with a nondisc disease, the rate of sustained improvement ranged between 44 to 70% in all groups, independent of the morphological classification of the spinal disease (26,28,29). This suggests that ozone therapy may have an important role in low back pain relief, independent of the source of disease.

Ozone is a strong oxidizing agent that quickly reacts and oxidizes the proteoglycans in the nucleus pulposus, which results in a small reduction of disc volume and subsequently contributes pain relief. The suggested premise is that a small volume reduction results in a significant decrease in pressure. In addition, it has been shown to have anti-inflammatory/analgesic and natural antibacterial effects (5,52). Additional discussion of ozone's mechanisms of action can be found elsewhere (51).

Ozone therapy for lumbar disc herniation is a procedure that is considered generally risk-free or as low as 0.1% (48) and has low or no adverse effects at concentrations used for therapeutic application (10-40 µg/mL). However, in the present review, 6 reports of side effects related to ozone infusion were found. Similar descriptions of transitory paresthesia suggested transient root dysfunction, although the mechanisms underlining the reported sensations are still not clear. Assuming the presence of microfractures of the annulus fibrosus, one possibility is that an abrupt, transient pressure spike in the region of the spinal canal and cerebrospinal fluid (CSF) pressure after disc infiltration could be related to

the transient paraesthetic symptoms. A similar mechanism was postulated as the cause of acute bilateral intraocular hemorrhages after injection of the O2-O3 mixture (22). Concerning the pathophysiology of the lesion, it could be hypothesized that an abrupt and transient increase of CSF pressure causes focal damage by means of mechanical transmission of pressure in the CSF, manifesting in the form of direct root trauma. The occurrence of retinal hemorrhages immediately after rapid injection of air into the subarachnoid space during myelography or after epidural injection of corticosteroids has also been previously described (52,53).

Infection secondary to oxygen-ozone injection therapy is extremely rare. Recently, Gazzeri et al (25) reported a case of fatal septicemia secondary to *Escherichia coli* infection after ozone therapy for lumbar disc herniation, in which a pyogenic lumbar muscle involvement and septic pulmonary embolism were present. The most likely pathophysiological mechanism in these cases was probably iatrogenic; that is, the direct inoculation of the bacteria by injections due to an inadequate asepsis procedure as has occurred in other percutaneous spinal procedures (25,30).

4.0 CONCLUSION

This systematic review and meta-analysis of ozone therapy for low back pain secondary to herniated disc indicated the level of evidence is II-3 for ozone therapy applied intradiscally and II-1 for ozone therapy applied at the paravertebral muscle and perforaminally for long-term pain relief based on USPSTF criteria (12). The available evidence yielded a 1C strength of recommendation (13) for ozone therapy applied into the disc and 1B for ozone applied at the paravertebral muscles or perforaminally. The evidence was derived from randomized control trials within this meta-analysis and observational studies. In addition, the low costs of ozone therapy may account for its wider use in the percutaneous treatment of herniated lumbar discs (54) and other causes of back pain. Injections can be repeated if necessary and complications or side effects are rare. Therefore, this method may be considered an option to treat lumbar disc herniation-related low back pain that has failed to respond to conservative treatment, representing an alternative to surgery. However, future studies are necessary to demonstrate whether ozone therapy effects persist over time.

REFERENCES

1. Freynhagen R, BR, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1911-1920.
2. Kaki A, M, E-YAZ, Youseif E. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low-back pain: use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30:422.e1-422.e9.
3. Cohen SP, Williams S, Kurihara C, Griffith S, Larkin TM. Nucleoplasty with or without intradiscal electrothermal therapy (IDET) as a treatment for lumbar herniated disc. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18 Suppl:S339-24.
4. Postacchini F, Postacchini R. Operative management of lumbar disc herniation: The evolution of knowledge and surgical techniques in the last century. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108: 17-21.
5. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Arch Med Res* 2006; 37:425-435.
6. Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, Benyamin RM, Fellows B, Abdi S, Buenaventura RM, Conn A, Datta S, Derby R, Falco FJ, Erhart S, Diwan S, Hayek SM, Helm S, Parr AT, Schultz DM, Smith HS, Wolfer LR, Hirsch JA; ASIPP-IPM Comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 2009; 12:699-802.
7. Manchikanti L, Benjamin R, Helm S, Hirsch JA. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: Part 1: Systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. *Pain Physician* 2009; 12:35-72.
8. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6:e1000097.
9. Staal JB, De Bie RA, De Vet HCW, Hildebrandt J, Nelemans P. Injection therapy for subacute and chronic low back pain: An updated cochrane review. *Spine* 2009; 34:49-59.
10. Koes BW, Sholten RJP, Mens JMA, Bouter LM. Efficacy of epidural steroid injections for low-back pain and sciatica: A systematic review of randomized clinical trials. *Pain* 1995; 63:279-288.
11. West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, Lux L. Systems to rate the strength of scientific evidence. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2002; 47:1-21.
12. Berg AO, JD. A. Introducing the third U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2003; 20:23-35.
13. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, Raskob G, Lewis SZ, Schünemann H. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest* 2006; 129:174-81.
14. Bonetti M, Fontana A, Cottielli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O2-O3 versus periradicular steroid infiltrations in lower back pain: Randomized controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:996-1000.
15. Zambello A, Fara B, Tabaracci G, Bianchi M. Epidural steroid injection vs paravertebral O2-O3 infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment: A prospective random-

Ozone Therapy for Low Back Pain

- ized study. *Rivista di Neuroradiologia* 2006; 5:123-127.
16. Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Barile A, Stavroulis E, Ricci A, Galzio R, Masciocchi C. Sciatica: Treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology* 2007; 242:907-913.
 17. Paoloni M, DSL, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, Franzini M, Santilli V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation. *Spine* 2009; 34:1337-1344.
 18. Ansedo Alonso JC, Contreras Joya M, Perez Hidalgo S. Prospective and randomized study in patients with low back pain or sciatic pain with ozonotherapy treatment. *Patologia del Aparato Locomotor* 2007; 5:46-54.
 19. Wu Z, Wei LX, Li J, Wang Y, Ni D, Yang P, Zhang Y. Percutaneous treatment of non-contained lumbar disc herniation by injection of oxygen-ozone combined with collagenase. *Euro J Rad* 2009; 72:499-504.
 20. Gautam S, Rastogi V, Jain A, Singh AP. Comparative evaluation of oxygen-ozone therapy and combined use of oxygen-ozone therapy with percutaneous intradiscal radiofrequency thermocoagulation for the treatment of lumbar disc herniation. *Pain Practice* 2011; 11: 160-166.
 21. Corea F, Amici S, Murgia N, Tambasco N. A case of vertebral stroke during oxygen-ozone therapy. *J Stroke Cerebrovascular Diseases* 2004; 13:259-261.
 22. Giudice GL, Valdi F, Gismondi M, Prosdicimo G, Belvis V. Acute bilateral vitreoretinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalm* 2004; 138:1375-1377.
 23. Ginanneschi F, Cervelli C, Milani P, Rossi A. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Surgical Neurology* 2006; 66:619-620.
 24. Chalaupla FD, Canave G, Mauri M, Zaiotti G. Thunderclap headache caused by minimally invasive medical procedures: Description of 2 cases. *Headache* 2007; 47:293-295.
 25. Gazzeri R, Galarza M, Neroni M, Esposito S, Alfieri A. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation. *Spine* 2007; 32:1221-1223.
 26. Oder B, Loewe M, Reisseger M, Lang W, Ilias W, Thurnher SA. CT-guided ozone/steroid therapy for the treatment of degenerative spinal disease: Effect of age, gender, disc pathology and multi-segmental changes. *Neuroradiology* 2008; 50:777-785.
 27. Muto M, Avella F. Percutaneous treatment of herniated lumbar disc by intradiscal oxygen-ozone injection. *Interventional Neuroradiology* 1998; 4: 279-86.
 28. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O₂-O₃) injection. *J Neuroradiol* 2004; 31: 183-9.
 29. Muto M, Ambrosiano G, Guarnieri G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, et al. Low back pain and sciatica: Treatment with intradiscal-intraforaminal O₂-O₃ injection. Our experience. *Radiologia Medica* 2008; 113:695-706.
 30. Andreula C F SL, Santis F. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neuroradiology* 2003; 24:996-1000.
 31. Buric J, RM L. Ozone chemonucleolysis in no-contained lumbar disc herniations: A pilot study with 12 months follow-up. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 92: 93-7.
 32. Xu L, Li ZL, He XF, Xiang DC, Ma J, Hong GJ, He JX, Yang L, Gong ZH, Qiu J. Evaluation of the clinical curative effect of an O₂-O₃ mixture to treat lumbar disc herniation with different treatment sessions. *Interv Neuroradiol* 2009; 15:159-163.
 33. Das G, Ray S, Ishwarari S, Roy M, Ghosh P. Ozone nucleolysis for management of pain and disability in prolapsed lumbar intervertebral disc a prospective cohort study. *Interventional Neuroradiology* 2009; 15:330-334.
 34. Fabris G, Tommasini G, Petralia B, Lavaroni A, De Nardi F, De Luca G, et al. L'ossigeno-ozono terapia intra-foraminale. *Rivista di Neuroradiologia* 2003; 14: 61-66.
 35. Paradiso R, Alexandre A. The different outcomes of patients with disc herniation treated either by microdiscectomy, or by intradiscal ozone injection. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 92: 139-142.
 36. Romeo A, Cirillo F. Kinesiatrics and oxygen-ozone therapy for lumbosacral discroot compression. *Rivista di Neuroradiologia* 2003; 14:47-49.
 37. Bonetti M, Coticelli B, Albertini F, Brayda-Bruno M, Valdenassi L, Richelmi P. Percutaneous paravertebral ozone therapy. *Rivista di Neuroradiologia* 2002; 15: 415-419.
 38. D'Erme M, Scarchilli A, Artale AM, Pasquali Lasagni M. Ozone therapy in lumbar sciatic pain. *Radiol Med* 1998; 95:21-24.
 39. Alexandre A, Coro L, Paradiso R, Dall'aglio R, Alexandre AM, Fraschini F, et al. Treatment of symptomatic lumbar spinal degenerative pathologies by means of combined conservative biochemical treatments. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108: 127-135.
 40. Masini M, Calaca A. Minimally invasive treatment for refractory low back pain, targeted by epidural endoscopy with O₂/O₃ and steroid therapy. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108:333-37.
 41. Donato AD, Fontana C, Pinto R, Beltrutti D, Pinto G. The effectiveness of endoscopic epidurolysis in treatment of degenerative chronic low back pain: A prospective analysis and follow-up at 48 months. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108:67-73.
 42. Gjonovich A, Sattin GF, Girotto L, Bordin M, Gallo L, Preciso G. Lomabalgie ribelli: L'ossigeno-ozono terapia a confronto con altre metodiche. *Rivista di Neuroradiologia* 2003; 14:35-38.
 43. Peng J, Xing H, Zhang B, Wu F, Guo JF, He YK, et al. Ozone injection for the treatment of lumbar disc herniation: A therapeutic analysis of 104 cases. *Journal of Interventional Radiology* 2010; 19:114-116.
 44. Zhang L, Li JK, Chen ZH, Sun XJ, Liu JP. CT-guided intradiscal ozone injection combined with intervertebral facet joint steroid injection for lumbar disk herniation accompanied with intervertebral arthritis. *Journal of Interventional Radiology* 2009; 18:853-855.
 45. Peng J, Xing H, Zhang B, Wu F, Guo J, He X. Analysis of the efficacy of ozone therapy on lumbar disc herniation. *International Journal of Ozone Therapy* 2009; 8:206-210.
 46. Vetro A, Mantia F, Mantia R. Terapia dei conflitti disco-radicali. Comparazione clinica tra ossigeno-ozono terapia paravertebrale e trattamento combinato ossigeno-ozono terapia e un prodotto a base di acido alfa-lipoico (ALANerv). *Milneria Ortop Traumatol* 2006; 57:57-63.
 47. Baabur MG, Vázquez PF, Sánchez JA. Automated nucleotomy and nucleolysis with ozone. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108:97-101.
 48. Steppan J MT, Muto M, Murphy K J. A Metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:534-548.
 49. Koike Y, Uzaki M, Kokubun S, Sawai T. Angiogenesis and inflammatory cell

Pain Physician: March/April 2012; 15:E115-E129

- infiltration in lumbar disc herniation. *Spine* 2003; 28:1928-1933.
50. Peng BG, Hao J, Hou S, Wu W, Jiang D, Fu X, Yang Y. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine* 2006; 31:560-566.
51. Borrelli E. Mechanism of action of oxygen ozone therapy in the treatment of disc herniation and low back pain. *Acta Neurochir Suppl* 2011; 108:123-125.
52. Kushner FH, Olson JC. Retinal Hemorrhage as a consequence of epidural steroid injection. *Archives of Ophthalmology* 1995; 113:309-313.
53. Oberman J, Cohn H, Grand MG. Retinal complications of gas myelography. *Archives of Ophthalmology* 1979; 97:1905-1906.
54. Andreula C, Muto M, Leonardi M. Interventional spinal procedures. *European Journal of Radiology* 2004; 50:112-119.