

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Juliana Midori Sumida

Ozonioterapia *versus* Eletroacupuntura como tratamento de cães com discopatia toracolombar: estudo prospectivo randomizado e cego

Randomized single-blinded prospective study of ozone therapy versus electroacupuncture for canine thoracolombar disk disease

RESUMO

A ozonioterapia na medicina veterinária está sendo cada vez mais utilizada no auxílio do controle da dor devido a sua ação antiinflamatória local e sistêmica. Os efeitos da aplicação da ozonioterapia (em pontos de acupuntura) foram comparados com a eletroacupuntura (EA), sendo esta última, reconhecidamente efetiva na recuperação neurológica e no controle da dor em cães com quadro de discopatia intervertebral toracolombar (DDIV). Foram atendidos durante o período de agosto de 2018 a março de 2020, trinta e oito cães de raças condrodistróficas puros ou mestiços, com sinais de DDIV toracolombar, com graus de lesão neurológica de 1 a 4. Estes, foram divididos aleatoriamente em dois grupos: Grupo EA - aplicação de eletroacupuntura na frequência denso dispersa de 3 e 100 Hz, durante vinte minutos nos pontos B20 e B23, E36 e R3 transpassando com B60 e agulha seca em Bai Hui lombar e Grupo OZO - aplicação paravertebral da mistura ozônio-oxigênio na concentração de 20 mcg/mL, 3mL em cada ponto de acupuntura B20, B23, Bai Hui lombar, E36 e entre R3 e B60. Destes 38 cães, apenas 13 foram incluídos no grupo EA e 15 no grupo OZO. As avaliações dos parâmetros de evolução clínica e do estado neurológico foram realizadas semanalmente, durante quatro semanas e/ ou a última avaliação, seguindo uma escala funcional numérica (EFN) de 0 a 23. A dor foi avaliada através da escala visual analógica interativa dinâmica - Dynamic interactive visual analog scale (DIVAS), variando de 0 a 10. As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa estatístico Graphpad Instat. O nível de significância foi de 5%, e para amostras não paramétricas e comparação de duas médias foi utilizado o teste de Mann Whitney. Para medidas repetidas de amostras não paramétricas e comparação de várias médias, foi utilizado o teste de Friedman. Para medidas repetidas de amostras paramétricas e comparação de várias médias, foi utilizado o teste de Tukey-Kramer. Assim, o escore de avaliação da dor (DIVAS) e a escala funcional numérica (EFN) foram comparados em momentos diferentes e entre os grupos EA e OZO. Os dois grupos demonstraram serem homogêneo e puderam ser comparados durante o tempo dos tratamentos. As características clínicas dos cães de lesão de grau 1 e

2 foram comparados entre os grupos EA e OZO, assim como os cães de grau de lesão 3 e 4, não sendo observadas diferenças significativas. Quanto ao tempo de retorno à locomoção (em dias) dos cães de graus 3 e 4, não houve diferença significativa entre os grupos EA ($10,6 \pm 5,4$) e OZO ($14,5 \pm 15,7$). Pode-se concluir que a ozonioterapia foi eficaz no controle de dor e reabilitação motora e sensorial em cães com sinais de discopatia toracolombar à semelhança com a eletroacupuntura. A aplicação de O₂-O₃ nos pontos de acupuntura demonstrou ser um tratamento minimamente invasivo, eficaz, seguro e de rápida aplicação. Mais estudos são necessários para avaliar as outras vias de aplicação sistêmica que poderiam beneficiar a reabilitação destes animais e outras afecções.

Palavras-chave: oxigênio-ozônio; acupuntura; extrusão de disco; dor; farmacopuntura

ABSTRACT

Ozone therapy has been increasingly used by veterinary medicine in the aid of pain control due to its local and systemic anti-inflammatory action. The effects of the application of the ozone therapy (acupuncture points) were compared with the electroacupuncture which is already recognized as effective in the neurological return and pain control in dogs presenting thoracolumbar intervertebral disk disease. Thirty-eight chondrodystrophic breed dogs and mongrel dogs - mixed chondrodystrophic breed dogs with thoracolumbar intervertebral disk disease, neurological signs grades 1 to 4, were referred during the period from August 2018 to March 2020. These were randomly divided into two groups: group EA - application of electroacupuncture at a dense-disperse frequency of 3/100 Hz, for twenty minutes at points BL20 and BL23, ST36 and KI3 transfixed with BL60 and dry needle at lumbar Bai Hui and group OZO - paravertebral application of the ozone-oxygen mixture at a concentration of 20 mcg/mL, 3 mL at acupuncture points BL20, BL23, Bai Hui lumbar, ST36 and between KI3 and BL60. From these 38 dogs, only 13 were included in the group EA and 15 in the group OZO. Evaluations of the parameters of clinical evolution and the neurological state were accomplished weekly, during four weeks and/or the last evaluation, following a numerical functional scale (EFN) from 0 to 23. The pain was evaluated through the dynamic interactive visual analogue scale (DIVAS), varying from 0 to 10. Statistical analyses were performed using the Graphpad Instat statistical program. The significant level was 5%, the Mann Whitney test for non-parametric samples was used for the comparison of two means. For repeated measurements of non-parametric samples and comparison of several means, the Friedman test was used. For repeated measures of parametric samples and comparison of several means, the Tukey-Kramer test was used. The pain assessment score (DIVAS) and the numerical functional scale (EFN) were compared at different times and between the EA and OZO groups. The two groups were homogeneous and could be compared during the time of treatments. The clinical data of the grade 1 and 2 dogs were compared between the groups EA and OZO, as well as the grade 3 and 4 dogs with no significant differences. The time to return to locomotion (in days) of the grade 3 and 4

dogs, had no significant difference between the EA (10.6±5.4) and OZO (14.5±15.7) groups. It was concluded that ozone therapy was effective in pain control and motor and sensory rehabilitation in dogs with signs of thoracolumbar discopathy, similarly to electroacupuncture. The application of O2-O3 at acupuncture points has been shown to be a minimally invasive, effective, safe and quick to apply treatment. More studies are needed to evaluate other systemic application pathways that could benefit the rehabilitation of these animals and other clinical conditions.

Keywords: oxygen-ozone; acupuncture; disk extrusion; pain; pharmacopuncture

INTRODUÇÃO

A discopatia intervertebral (DDIV) toracolombar é uma das afecções neurológicas mais comuns na rotina veterinária. A degeneração do disco intervertebral pode ocorrer por uma protusão ou extrusão do núcleo pulposo para o interior do canal medular provocando uma lesão na medula espinhal, podendo ser consequente de uma compressão ou concussão e acarretar mielopatia compressiva (BRAUND, 1986; COATES, 2000; JERRAM; DEWEY, 1999). A DDIV tem uma maior incidência, de 85%, na região toracolombar, enquanto 15% ocorrem na região cervical e 2% na região lombo-sacra (BRAUND, 1986; COATES, 2000; YOVICH; READ; EGER, 1994; HAYASHI; MATERA, 2005; HAYASHI et al., 2013). O animal com a DDIV toracolombar pode ser classificado em Grau de 1 a 5, na dependência dos sinais clínicos e neurológicos presentes, que podem variar de hiperestesia até paraplegia associada ou não à disfunção urinária e fecal (JANSSENS, 1992; JERRAM; DEWEY, 1999; OLBY; DYCE; HOULTON, 1994; YOVICH; READ; EGER, 1994).

Estudos descreveram uma degeneração condróide que foi particularmente prevalente em raças conhecidas como condrodistróficas, que têm características de ossificação endocondral alterada com ossos longos encurtados. Recentemente, foi identificado o locus em cromossomo 12 associado à calcificação do disco em Dachshunds. e, posteriormente, a identificação de uma expressão do Retrogene FGF4 nesse locus associado à extrusão de disco intervertebral em cães condrodistróficos. É provável que a degeneração nuclear e extrusão anular ocorre como parte de uma etiologia multifatorial nestes cães associado à influência do retrogene FGF4 e a biomecânica da raça condrodistrófica (FENN; OLBY, 2020). Os tratamentos descritos para essa afecção incluem: repouso, antiinflamatórios, acupuntura e/ou descompressão cirúrgica os quais visam o alívio e a remissão dos sintomas, além de evitar recidivas do processo (HAN et al., 2010; HAYASHI; MATERA; FONSECA PINTO, 2007; JOAQUIM et al., 2010). A aplicação da ozonioterapia nesses quadros pode ser uma nova alternativa de tratamento (OLIVEIRA JUNIOR; LAGES, 2012).

A ozonioterapia em animais tem sido utilizada como agente terapêutico no tratamento de diversas doenças com efeitos benéficos, devidos às propriedades bioquímicas do O₃, produzindo efeitos analgésicos, antiinflamatórios, antioxidantes e 19

imunomoduladores. Os eventos que promovem esses efeitos podem ser resumidos por: ativação do metabolismo celular, redução da síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias ou liberação de compostos algogênicos, aumento da liberação de citocinas imunossupressoras, redução do estresse oxidativo por meio da indução da síntese de enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase), aumento da oferta de O₂ nos tecidos e estimulação da angiogênese (BOCCI, 2005; LATINI et al., 2019; PENIDO; LIMA; FERREIRA, 2010).

As abordagens e técnicas locais e sistêmicas descritas para o tratamento de humanos podem ser transpostas para uso em animais, tais como a insuflação retal, terapia com bolsa, óleo ozonizado, aplicações intradisciais e paravertebrais, em pontos de acupuntura, subcutânea, auto-hemoterapia menor e auto hemoterapia maior (PETEOACĂ et al., 2020; SCHWARTZ et al., 2020, SCIORSCI et al., 2020). A aplicação de O₂-O₃ tem ação, particularmente, no auxílio do controle da dor devido ao efeito antiinflamatório local e sistêmico (AVILÉS, 2013; BIAZZO CORRIERO; CONFALONIERI, 2018, PENIDO; LIMA; FERREIRA, 2010; PETEOACĂ et al., 2020; SCIORSCI et al., 2020; SUMIDA; MATERA; HAYASHI, 2019; TEIXEIRA et al., 2013). O ozônio terapêutico é obtido a partir do oxigênio puro medicinal, sendo a conversão feita por geradores de ozônio (Figura 1), no momento do seu uso. O produto final é uma mistura dos dois gases, o oxigênio-ozônio (O₂-O₃), sendo 5% o ozônio. Quadros algícos decorrentes de discopatias podem ser tratados com ozonioterapia por diversas vias descritas como: via intradiscal, subcutânea regional, muscular, supralaminar paravertebral e insuflação retal (BOCCI, 2005; OLIVEIRA JUNIOR; LAGES, 2012).

Alguns estudos e relatos em humanos e animais demonstram a ação do ozônio no tratamento da discopatia intervertebral (APUZZO et al., 2016; AVILÉS, 2013; BALLARDINI, 2005; BIAZZO; CORRIERO; CONFALONIERI, 2016; BOCCI et al., 2015; HAN et al., 2007; JANG et al., 2009; MAGALHÃES et al., 2012; MUTO et al., 2016; OLIVEIRA JUNIOR; LAGES, 2012; STEPPAN et al., 2010; SUMIDA; MATERA; HAYASHI, 2019; VIGLIANI; BONIPERTI; SCUDO, 2005). São descritos dois métodos de aplicação local, a forma direta e indireta. O método direto consiste na aplicação do gás O₂-O₃ intradiscal e o indireto, na aplicação em pontos de músculos paravertebrais correspondentes aos metâmeros do disco herniado. Este último método também é considerado acupuntura química ou farmacoacupuntura, quando aplicado nos pontos de acupuntura, devido aos resultados benéficos serem obtidos com o uso do ozônio como reagente químico, ao invés da inserção da agulha. Desta forma, permite a obtenção de uma série complexa de reações neurológicas e químicas que levam à diminuição da dor na maioria (respostas positivas em 70-80% dos casos) dos pacientes com dor na coluna vertebral (BOCCI et al., 2015). Alguns mecanismos de ação têm sido propostos para explicar a eficácia do O₂- O₃ no tratamento das discopatias, como a redução de componentes inflamatórios, atuando diretamente na cascata de inflamação e agindo na quebra do ácido araquidônico em prostaglandinas inflamatórias. Pode atuar em uma melhor oxigenação do tecido lesado, 21 em que o fluxo venoso e arterial é afetado e estimula o processo de reparação, promovendo a atividade fibroblástica e indução da deposição de colágeno (MUTO et al., 2016). Muito tem se utilizado e estudado sobre a ozonioterapia na medicina humana e veterinária, porém poucos estudos clínicos foram realizados e publicados (BOCCI 2005; OLIVEIRA JUNIOR; LAGES, 2012; PETEOACĂ et al., 2020; SCIORCI et al., 2019). Os efeitos terapêuticos de técnicas da

medicina tradicional chinesa se mostraram eficazes para o tratamento dos sinais relacionados à discopatia toracolombar. A acupuntura e eletroacupuntura correspondem a terapias integrativas já reconhecidas como efetivas em controlar a dor e acelerar a recuperação motora e sensorial nos casos de discopatias (CHENG et al., 2015; HAN et al., 2010; HAYASHI; MATERA; FONSECA PINTO, 2007; JOAQUIM et al., 2010, LAI et al., 2008; LAIM et al., 2009; LIN; CHEN, 2019; LIN; LIU, 2015; TSAI; LIN; HSIEH, 2015).

A eletroacupuntura consiste no uso de corrente elétrica que passa através das agulhas inseridas nos pontos de acupuntura (Figura 2). Este método apresenta algumas vantagens em comparação ao agulhamento manual: permite realizar uma mimetização do estímulo manual da agulha e o controle e mensuração de frequências, amplitudes e a duração do estímulo. Em baixas frequências (2–10 Hz), são principalmente liberadas endorfinas e encefalinas, além de recrutar mecanismos colinérgicos noradrenérgicos e muscarínicos. Em frequências mais altas (50–100 Hz), o opioide primário liberado é a dinorfina e são recrutados mecanismos colinérgicos muscarínicos e GABAérgicos para ajudar a mitigar a sinalização nociceptiva. É provável que o fornecimento de outros agentes de alívio da dor em frequências mais altas junto com a EA em baixa frequência possa ter um efeito aditivo (DEWEY; XIE, 2021). Por outro lado, a frequência alta (80-120 Hz) estimula a liberação de endorfinas, sendo usada para o tratamento de dor e espasmos musculares. A frequência baixa (5-20 Hz) é utilizado na reeducação dos neurônios motores nos casos de paresias ou paralisias (FERGUNSON, 2011). A eletroacupuntura é muito utilizada nos casos de nevralgias, patologias degenerativas do sistema nervoso e para promover a analgesia. Pode ser usada na realização de alguns procedimentos cirúrgicos, não promovendo analgesia cirúrgica, mas sim hipoalgesia, necessitando assim da aplicação de outros fármacos conjuntamente (HAYASHI; MATERA, 2005; XIE; PREAST, 2011)

Além disso, pesquisas avaliaram os efeitos da eletroacupuntura liberando fatores neurotróficos e sua relação com plasticidade neural, como diminuição do inibidor de crescimento de neurite Nogo-A (WU et al., 2015), expressão de mRNA do fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF) (YANG et al., 2016), aumento na expressão do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (SUN; ZHAO; WANG, 2008) e S100β (HAYASHI et al., 2013). Este estudo prospectivo randomizado e cego teve como objetivo analisar o efeito da ozonioterapia nos pontos de acupuntura comparando com a eletroacupuntura no tratamento de cães de raças condrodistróficas com sinais clínicos de discopatia toracolombar. A hipótese é de que o ozônio aplicado nos pontos de acupuntura possa ter efeito semelhante à eletroacupuntura, já reconhecida como eficaz em controlar a dor e acelerar a recuperação motora e sensorial nos casos de discopatias

CONCLUSÃO

A eletroacupuntura e a farmacoacupuntura com ozônio obtiveram uma resposta clínica na melhora da dor e retorno da locomoção de forma eficiente. Pode-se concluir

que a ozonioterapia é um tratamento eficaz, seguro e de rápida aplicação, com efeitos semelhantes à eletroacupuntura em casos de discopatia intervertebral toracolombar em cães condrodistróficos ou raças mestiças.

A ozonioterapia demonstra ter potencial para o tratamento de várias afecções sistêmicas e complexas, através da escolha de diferentes vias de aplicação, pois podem ou não ter efeito sinérgico. Embora seja uma abordagem minimamente invasiva e relativamente segura, mais estudos clínicos são necessários para comprovar a segurança e eficácia, padronizar técnicas, doses e indicações clínicas.

REFERÊNCIAS

APUZZO, D.; FERRAZA, P.; PISCITELLI, M.; MELENGU, E. A Case of Inflammatory Reduction with Ozone Treatment of Disc Herniation and Histological Changes. *Anat Physiol.*, v.6, n.3, 2016.

AVILÉS, M.H. Use of ozone and ozonated growth factors in musculoskeletal disorders of the canine species. *Revista Española de Ozonoterapia.*, v.3, n.1, p. 95-98, 2013.

BALLARDINI, E. Oxygen-Ozone Therapy for Spinal Muscle Disorders in the Horse. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia.*, v. 4, p. 70-73, 2005.

BIAZZO, A.; CORRIERO, A.S.; CONFALONIERI, N. Intramuscular oxygen-ozone therapy of low back pain. *Acta Biomed.*, v. 89, n. 1, p. 41-46, 2018.

BOCCI, V. *Ozone: A New Medical Drug*. Springer, Netherlands. 259p, 2005.

BOCCI, V.; BORRELLI, E.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug, Design, Development and Therapy.*, v.9, p. 2677-2685, 2015.

BRAUND, K. G. *Clinical syndromes in veterinary neurology*. USA: Williamms e Wilkins. 257 p. 1986.

CHENG, Y.; LIN, J.; SU, S. H.; SHIH, P.; CHEN, K.; WANG, H.; LEE, W. Case report: Efficacy of combination of Electroacupuncture and Aquapuncture Using Vitamin B Complex on Promotion of Ambulation Perception in 15 Dogs with Hansen Type I Intervertebral Disc Disease Undergoing Hemilaminectomy. *Thai J Vet Med.*, v. 45, n. 3, p. 463-468, 2015.74

COATES, J. R. Intervertebral disk disease. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice.*, v. 30, n. 1, p. 77–110, 2000. DEWEY., C.W., XIE, H., 2021. The scientific basis of acupuncture for veterinary pain management: A review based on relevant literature from the last two decades *Open Veterinary Journal.*, v.11, n. 2, p. 203-209, 2021.

HAN, H.J.; KIM, J.Y.; JANG, H.Y.; LEE, B.; YOON, J.H.; JANG, S.K.; CHOI, S.H.; JEONG, S.W. Fluoroscopic-guided intradiscal oxygen-ozone injection therapy for thoracolumbar intervertebral disc herniations in dogs. *In Vivo.*, v.21, p. 609-614, 2007.

HAN, H.; YOON, H.; KIM, J. JANG; H. LEE, B.; CHOI, S. H.; JEONG, S. Clinical effect of additional electroacupuncture on thoracolumbar disc herniation in 80 paraplegic dogs. *The American Journal of Chinese Medicine.*, v.38, n.6, p.1015-1025, 2010.

HAYASHI, A.M.; MATERA, J.M. Princípios gerais e aplicações da acupuntura em pequenos animais: revisão de literatura. *Revista de Educação continuada do CRMV-SP.*, v. 8, n. 2, p. 109–122, 2005.

HAYASHI, A. M.; MATERA, J. M.; FONSECA PINTO, A. C. B. D. Evaluation of eletroacupuncture treatment for thoracolumbar intervertebral disk disease in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association.*, v. 231, n. 6, p. 1-6, 2007.

HAYASHI, A.M. H.; PINTO, A. C.B. D. F.; CORTOPASSI, S. R. G.; MARVULLE, V.; MAXIMINO, J. R.; CHADI, G.; MATERA, J. M. S100 β levels in CSF of nonambulatory dogs with intervertebral disk disease treated with electroacupuncture. *Journal of Veterinary Medicine.*, v. 2013, p. 1-8, 2013.

FENN, J.; OLBY N.J.; the Canine Spinal Cord Injury Consortium (CANSORT-SCI) Classification of intervertebral disc disease. *Front Vet Sci.*, 7:579025, 2020.

FERGUNSON, B. Técnicas de Acupuntura Veterinária e Moxabustão. In: XIE, H.; PREAST, V. *Acupuntura Veterinária Xie*. Brasil: Ed MedVet. 2011. p.339.75

JANG, H.Y.; LEE, J.S.; LEE, B.; KIM, K.H.; JEONG, S.W. A Case of Intradiscal Oxygen-ozone Injection Therapy for Cervical Herniated Intervertebral Disc in a Dog. *J Vet Clin.*, v. 26, n.3, p. 273-275, 2009.

JANSSENS, L. A. A. Acupuncture for the treatment of thoracolumbar and cervical disc disease in the dog. *Problems in Veterinary Medicine.*, v. 4, n. 1, p. 107-116, 1992.

JERRAM, R. M.; DEWEY, C. W. Acute thoracolumbar disk extrusion in dogs – Part I. *Compendium on Continuing Education for the Practice Veterinary.*, v. 21, n.10, 1999.

JOAQUIM, J.G.; LUNA, S.P.; BRONDANI, J.T.; TORELLI, S.R.; RAHAL, S.C.; DE PAULA FREITAS, F. Comparison of decompressive surgery, eletroacupuncture, and decompressive surgery followed by electroacupuncture for the treatment of dogs with intervertebral disk disease with long-standing severe neurologic deficits. *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, v. 236, n. 11, p. 1225-1229, 2010.

LAI, A.; CHOW, D. H.; SIU, W. S.; HOLMES, A. D.; TANG, F. H.; LEUNG, M. C. Effects of electroacupuncture on a degenerated intervertebral disc using in vivo rat-tail model. *Proc.Inst. Mech. Eng.*, 222, p. 241-248, 2008.

LAIM, A.; JAGGY, A.; FORTERRE, F.; DOHERR, M.G.; AESCHBACHER, G.; GLARDON, O. Effects of adjunct eletroacupuncture on severity os postoperative pain in dogs undergoing hemilaminectomy because of acute thoracolumbar intervertebral disk disease. *JAVMA.*, v. 234, n.9, p. 1141-1146, 2009.

LATINI, E.; CURCI, E. R.; MASSIMIANI, A.; NUSCA, S. M.; SANTOBONI, F.; TRISCHITTA, D.; VETRANO, M.; VULPIANI, M. C. Ultrasonography for oxygen ozone therapy in musculoskeletal diseases. *Medical Gas Research.*, v.9, n.1, p. 18-23, 2019.

- LIN, SC; CHEN, FP. Comparison of Acupuncture and Electroacupuncture for the Treatment of Dogs with Thoracolumbar Intervertebral Disc Disease: a Randomized Controlled Trial. *Int J Vet Anim Med.*, v. 2, n.1, p.118, 2019.76
- LIU, C. M.; LIN, C. T. Retrospective study of a new standardized acupuncture treatment protocol on thoracolumbar spinal cord diseases in 84 dogs. *Pak Vet J.*, v. 35, p. 4, p. 461- 465, 2015.
- MAGALHÃES, F.N.O.; DOTTA, L.; SASSE, A.; TEIXEIRA, M.J.; FONOFF, E.T. Ozone Therapy as a Treatment for Low Back Pain Secondary to Herniated Disc: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.*, 15: E115-E129, 2012.
- MUTO, M.; GIURAZZA, F.; SILVA, R.P.; GUARNIERI, G. Rational approach, technique and selection criteria treating lumbar disk herniations by oxygen–ozone therapy. *Interv Neuroradiol. Dec.*, v.v22, n. 6, p. 736-740, 2016.
- OLBY, N. J.; DYCE, J.; HOULTON, J. E. F. Correlation of plain radiographic and lumbar myelographic findings with surgical findings in thoracolumbar disk disease. *Journal of Small Animal Practice.*, v. 35, n. 7, p. 345-350, 1994.
- OLIVEIRA JUNIOR, J. O.; LAGES, G. V. Ozonioterapia em lombociatalgia. *Rev Dor.*, v. 13, n. 3, p. 261-270, 2012.
- PENIDO, B.R.; LIMA, C.A.; FERREIRA, L.F.L. Aplicações da ozonioterapia na clínica veterinária. *PUBVET, Londrina.*, v.4, n.40. 2010.
- PETEOACĂ, A.; ISTRATE, A.; GOANȚĂ, A.M.; IONAȘCU, I.; TĂNASE, A. The use of ozone therapy in veterinary medicine: a systematic review. *AgroLife Scientific Journal.*, v. 9, n.2, 2020.
- SCHWARTZ, A.; MARTÍNEZ; G.S.; SABBAH, F.; AVILÉS, M.H. Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia., ISCO3, 3 rd ed. 2020.
- SCIORSI, R.L., LILLO, E., OCCHIOGROSSO, L.; RIZZO, A. Ozone Therapy in Veterinary Medicine: A Review. *Research in Veterinary Science.*, v. 130, p. 240–246, 2020.
- STEPPAN, J.; MEADERS, T.; MUTO, M.; MURPHY, K. A Metaanalysis of the 77 Effectiveness and Safety of Ozone Treatments for Herniated Lumbar Discs. *J Vasc Interv Radiol.* v. 21, p. 534–548, 2010.
- SUMIDA JM, MATERA JM, HAYASHI AM. Ozone therapy as pharmacoacupuncture for cervical pain in dogs. In: *Proceedings of the 45th IVAS Annual Congress on Veterinary Acupuncture.*,Wroclaw., p. 91, 2019.
- SUN, W.W., ZHAO, W. & WANG, T.H. Effects of Electro-acupuncture on PDGF Expression in Spared Dorsal Root Ganglion and Associated Dorsal Horn Subjected to Partial Dorsal Root Ganglionectomy in Cats. *Neurochem Res.*, 33, p.437–443, 2008.
- TEIXEIRA, L.R; LUNA,S.P; TAFFAREL, M.O.; LIMA, A.F.; SOUSA, N.R.;JOAQUIM, J.G.; FREITAS, P.M. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *The Veterinary Journal.*, 197, p. 794-799, 2013.

TSAI, L.; LIN, Y.; HSIEH, C. Effects of Bee Venom Injections at Acupoints on Neurologic Dysfunction Induced by Thoracolumbar Intervertebral Disc Disorders in Canines: A Randomized, Controlled Prospective Study. *BioMed Research International*, v. 2015, p. 1-7, 2015.

VIGLIANI, A.; BONIPERTI, E.; SCUDO, E. Paravertebral O2–O3 Treatment in Mechanical Lumbar Pain in Riding Horses. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*, v.4, p. 64-69, 2005.

WU, N.; ZHANG, S.; LIU, J.; ZHU, Q.; GU, R. Neuroprotective effects of electroacupuncture on early- and late-stage spinal cord injury. *Neural Regen. Res.* 10(10): p.1628-1634, 2015.

XIE, H.; PREAST, V. *Acupuntura Veterinária Xie*. Brasil: Ed. MedVet. 2011. 363 p.

YANG, J.H.; Lv, J.G.; WANG, H; NIE, H.Y. Electroacupuncture promotes the recovery of motor neuron function in the anterior horn of the injured spinal cord. *Neural Regen Res.*, v.10, n.12, p. 2033-2039, 2015.

YOVICH, J. C.; READ, R.; EGER, C. Modified lateral spinal decompression in 61 dogs 78 with thoracolumbar disk protusion. *Journal of Small Animal Practice*., v. 35, n. 7, p. 351- 356, 1994