

## OZONIOTERAPIA: FATORES QUE INTERFEREM NA ESCOLHA DO TRATAMENTO

**Resumo:** A ozonioterapia é utilizada para regular o efeito oxidante e promover efeitos anti-inflamatórios, antissépticos e desinfetantes no organismo, oferecendo benefícios para diversas condições patológicas. Alguns trabalhos relacionam a ozonioterapia com a redução do stress oxidativo, da resposta inflamatória, melhoria da vascularização e como agente antimicrobica e antiviral, diminuindo assim a degeneração de tecidos do organismo e consequentemente inibindo a patogênese de diversas enfermidades, especialmente as osteomusculares. Considerando a relevância da técnica faz-se necessário realizar discussões mais aprofundadas sobre o tema de forma a disseminar informações sobre o assunto e permitir uma decisão consciente do paciente.

Descritores: Ozônio, Terapêutica, Medicina, Antioxidantes.

Ozonio therapy: aspects that interfere in choosing treatment

**Abstract:** Ozone therapy is widely used as a way to regulate the oxidizing effect and promote anti-inflammatory, antiseptic and disinfectant effects on human body, offering benefits for various pathological conditions. Some studies report that ozone therapy reduces oxidative stress and inflammatory response, improves vascularity and acts as microbicides and antivirals, thus decreasing the degeneration of body tissues and consequently inhibiting the various diseases pathogenesis, especially musculoskeletal disorders. Developing the relevance of the technique makes it necessary to conduct more in-depth discussions on the topic in order to disseminate information on the subject and allow a conscious decision by the patient.

Descriptors: Ozone, Therapeutics, Medicine, Antioxidants.

Ozonoterapia: factores que interfieren en la elección del tratamiento

**Resumen:** La ozonoterapia se utiliza para regular el efecto oxidante y promover efectos antiinflamatorios, antisépticos y desinfectantes en el organismo, ofreciendo beneficios para diversas afecciones patológicas. Algunos estudios relacionan la ozonoterapia con la reducción del estrés oxidativo, respuesta inflamatoria, mejora de la vascularización y como agente antimicrobiano y antiviral, reduciendo así la degeneración de los tejidos corporales y consecuentemente inhibiendo la patogenia de diversas enfermedades, especialmente las musculoesqueléticas. Dada la relevancia de la técnica, es necesario realizar discusiones más profundas sobre el tema con el fin de difundir información sobre el tema y permitir una decisión consciente por parte del paciente.

Descriptorios: Ozono, Terapéutica, Medicina, Antioxidantes.

### Ingrid Ferraz Pedroni Silva

Acadêmica da Escola de Medicina da  
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.  
E-mail: [ingridpedroni1@gmail.com](mailto:ingridpedroni1@gmail.com)

### Lorena Cotta Repolês

Acadêmica da Escola de Medicina da  
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.  
E-mail: [lorenarepoles@gmail.com](mailto:lorenarepoles@gmail.com)

### Márcio Antônio Gaspar Lara

Acadêmico da Escola de Medicina da  
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.  
E-mail: [marcio.antonio2012@gmail.com](mailto:marcio.antonio2012@gmail.com)

### Marcos Maurício Reis Alves

Acadêmico da Escola de Medicina da  
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.  
E-mail: [marcosmreis@yahoo.com.br](mailto:marcosmreis@yahoo.com.br)

### Ruana Pedrosa Oliveira

Acadêmica da Escola de Medicina da  
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.  
E-mail: [pedrosaruana15@gmail.com](mailto:pedrosaruana15@gmail.com)

### Bruna S. de Souza Lima Rodrigues

Professora Titular da Escola de Medicina da  
Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.  
E-mail: [brunasoaressl@yahoo.com.br](mailto:brunasoaressl@yahoo.com.br)

Submissão: 01/02/2021  
Aprovação: 12/05/2021  
Publicação: 11/06/2021



## Introdução

O ozônio, por ser uma forma instável de oxigênio, triatômica, apresenta um efeito oxidante considerável, e, portanto, relevante importância biológica<sup>1</sup>. Moléculas de efeito oxidante induzem intensas respostas biológicas o que culmina em seus efeitos antissépticos, desinfetantes e antivirais. O seu uso é capaz de reduzir inflamações, melhorar a microcirculação e inibir a liberação de mediadores químicos e substâncias algogênicas<sup>2</sup>. Além disso, o ozônio é capaz de reverter o estresse oxidativo crônico - um desequilíbrio entre a produção de compostos oxidantes e os sistemas de defesa antioxidante - que interfere no controle da ocorrência de danos ao organismo<sup>3</sup>.

Muitas doenças virais, como hepatite e herpes, problemas circulatórios, feridas de origem vascular, arterial e venosas, úlceras diabéticas (causadas por insuficiência arterial), queimaduras, vários tipos de câncer, colites e infecções intestinais crônicas, imunoativação e doenças musculoesqueléticas como lombalgia, hérnias de disco, doenças peri-articulares e osteoartroses podem ser tratadas de forma multimodal<sup>4,5</sup>. Os tratamentos convencionais, como para doenças musculoesqueléticas, envolvem o uso de suplementos com glucosamina/condroitina, fármacos anti-inflamatórios, injeções intra-articulares, acupuntura, proteção articular, fisioterapia, exercícios, ortóteses, entre outras que, além de não aliviarem completamente as dores, têm alto custo, o que muitas vezes dificulta seu uso pela população em geral<sup>6,7</sup>.

Uma metodologia alternativa refere-se ao uso do ozônio medicinal, que vem sendo prescrito em inúmeros segmentos da área da saúde e para diversas

patologias, sendo adotado inclusive como protocolo nos setores de oncologia, odontologia, neurologia, dentre outros<sup>8</sup>. Porém, a preconização da utilização da molécula em diversas patologias requer, ainda, estudos adicionais com metodologias consistentes, que possam esclarecer algumas lacunas em relação aos benefícios e prejuízos da técnica<sup>5</sup>.

Assim o presente trabalho tem como objetivo compilar os dados referentes ao tratamento com a ozonioterapia, a aplicabilidade, os mecanismos de ação, o prognóstico e os benefícios, bem como o fator que impede sua regulamentação como técnica, amplamente, recomendada pela medicina para que assim, seja promovida uma maior compreensão sobre a ozonioterapia permitindo uma escolha consciente dos pacientes e profissionais da saúde.

## Material e Método

O estudo em questão trata-se de uma “revisão narrativa” - investigação científica, que considera estudos observacionais, experimentais de recuperação, retrospectivos, e uma análise crítica da literatura - cujo objetivo é reunir, levantar, avaliar e sintetizar os resultados de outros estudos. Este tipo de trabalho possibilita a extração e análise padronizada de dados obtidos em diversos estudos a fim de se consolidar o conhecimento sobre determinado assunto.

Foi realizado levantamento bibliográfico em periódicos indexados na plataforma U.S National Library of Medicine (PubMed), usando como descritores “Ozone and Therapy” (Ozônio e Terapia). Após aplicação dos filtros descritos no Quadro 1, os títulos dos artigos foram verificados quanto a abordagem temática e a disponibilidade de leitura completa e gratuita, online. Os critérios de

elegibilidade incluíram trabalhos com tempo de publicação inferior a 10 anos (2009-2019), e excluíram trabalhos que não se referiam a humanos. Restaram, ao final, 29 artigos para leitura completa e análise.

**Quadro 1.** Descritores e Filtros Aplicados.

Descritores e Filtros	Quantidade de Publicações
Ozone and Therapy	3357
10 years	1417
Free Full Text	508
Humans	294
Estudos Clínicos	39
Leitura do Título	39
Leitura completa	29

Fonte: Dados da Pesquisa.

Conduziu-se a análise de forma a identificar os fatores que interferem no tratamento. O ozônio possui poder anti-inflamatório e bactericida verificados *in vitro*<sup>9</sup>, sendo o estresse oxidativo responsável por essa ação, porém a eficácia do tratamento em humanos é o que se pretende avaliar. Para isso, os artigos foram divididos e classificados de acordo com o método utilizado na pesquisa.

## Resultados e Discussão

### História do Ozônio

Formado a partir de três átomos e considerado um gás instável e amorfo, o gás ozônio foi associado, no ano de 1840 pelo professor da Universidade de Basileia, Christian F. Shonbein, ao odor gerado por descargas elétricas atmosféricas<sup>10</sup>. No entanto, desde 1785 existiam descrições, na literatura científica, sobre o ozônio e um odor característico gerado a partir das faíscas elétricas dissipadas em uma instalação de eletrificação. Esses relatos foram feitos

a partir de experimentos realizados pelo físico holandês Martin Van Marum<sup>11</sup>.

A sua nomenclatura como gás ozônio foi registrada em 1840 e as suas propriedades descritas em 1868, ambas realizadas pelo pesquisador Schonbein<sup>12</sup>. Em 1857, Werner Von Siemens fabricou o primeiro tubo de ozonização objetivando a purificação de água potável, de maneira a permitir, desde então, o processo da sua industrialização para consumo humano<sup>11</sup>.

Nos Estados Unidos, aproximadamente 350 municípios utilizam o ozônio como desinfetante primário no processo de purificação de água, e estima-se que em todo o mundo este número seja de 3000. Na prática clínica, a sua ação foi observada em 1915 por A. Wolff em feridas infectadas, úlceras de decúbito e no tratamento da osteomielite<sup>12</sup>.

A partir da década de 1970 iniciaram-se os estudos a respeito das suas propriedades, e no ano de 1992 foi criado em Cuba o Centro Nacional de Investigação do Ozônio; destacando a ozonioterapia e suas principais utilizações no campo da imunomodulação, como agente bactericida, viricida, fungicida, dentre outros. A ozonioterapia é utilizada na medicina em países como a Alemanha e na União Soviética desde a primeira guerra mundial e em vários países da Europa, da China e a América do Norte, no entanto, o seu uso é regulamentado, apenas, na Rússia, Cuba, Espanha e Itália<sup>13</sup>.

### Mecanismo de Ação

Considerando as pesquisas do uso terapêutico do Ozônio, percebeu-se efeitos anti-inflamatórios, analgésicos, bacteriostáticos, fungicidas e viricidas e, por isso, seu uso na medicina é cada vez mais conhecido e praticado, nos últimos anos<sup>5</sup>. Muitos

estudos relataram o seu uso nas práticas terapêuticas, por exemplo, nos casos de compressão da raiz nervosa, nos quais o tratamento permitiu a desidratação do tecido do disco herniado, oxigenação tecidual aprimorada e efeito oxidante<sup>8</sup>.

Além disso, ele age na inibição das citocinas pró-inflamatórias e melhora a revascularização<sup>5</sup>, agindo por meio, por exemplo, da inibição da ativação da NFkB. A NFkB ativada é translocada para o núcleo e isso causa ativação de vias de inflamação intracelular com produção de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  e COX-2, que iniciam a cascata apoptótica<sup>14</sup>.

O ozônio também modula o stress oxidativo e a inflamação<sup>15</sup>. O stress oxidativo é responsável por destruir a cartilagem através da degradação do colágeno. Entre os exemplos de seu uso, pode-se destacar a aplicação intradiscal para o tratamento de hérnias, que utilizam uma combinação de O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>, chamada de quimionucleólise, injetada na região perirradicular, junto a esteroides e anti-inflamatórios, para aumento da sua eficácia. Essa associação leva a uma desidratação do disco protuberante, com atenuação ou desaparecimento da compressão, além da melhora da oxigenação tecidual<sup>14,17</sup>.

Além disso, o ozônio está relacionado à ativação das metaloproteinases da matriz<sup>5</sup>. As metaloproteinases promovem a degradação dessa matriz extracelular, e são denominadas matrixinas. Elas são secretadas por pró-enzimas, que são liberadas por neutrófilos, monócitos, macrófagos e fibroblastos. Elas podem participar de diversos eventos biológicos influenciando o comportamento celular por meio de ações como: clivagem de proteínas, adesão célula-célula, liberação de moléculas bioativas na superfície celular ou quebra

de moléculas da superfície celular, as quais transmitem sinais para o ambiente extracelular<sup>16</sup>. Além disso, as metaloproteinases são extremamente relevantes nos processos de cicatrização, remodelação de tecido, angiogênese e apoptose.

O tratamento convencional de doenças musculoesqueléticas além de ser multimodal, se baseia no alívio sintomático e na recuperação funcional do paciente, pois as dores crônicas, em geral, não permitem inferir sobre a localização da doença de base, pois são difusas<sup>5,18,19</sup>. Essa terapêutica se subdivide em métodos farmacológicos e não farmacológicos, esses últimos baseados principalmente em metodologias fisioterápicas, pois a imobilidade pode gerar, principalmente, amiotrofia<sup>18</sup>. Nessas mobilidades são incluídas as práticas de exercício físico e fisioterapia, que além de estimular a produção de opioides endógenos, também desenvolvem a musculatura atingida e previnem comorbidades, que podem provocar o agravamento algico<sup>19</sup>. Ademais, são utilizadas as órteses para o suporte corporal e prevenção das distensões músculo-tendíneas e articulares, e o método da acupuntura para o estímulo neural e muscular, promovendo analgesia e relaxamento muscular<sup>18</sup>.

Os tratamentos farmacológicos, por sua vez, também objetivam o alívio sintomático, e são pautados na adoção de uma terapêutica anti-inflamatória associada à prescrição de analgésicos, dentre os quais: paracetamol (acetaminofeno), ibuprofeno e dipirona, além dos anti-inflamatórios não esteroides e inibidores de prostaglandinas e prostacilinas, ambas envolvidas nos processos inflamatórios. Ademais, também são utilizados opioides sintéticos para alívio dos sintomas. Embora

esses tratamentos permitam um prognóstico satisfatório, ainda não foi possível determinar o alívio completo dos sintomas decorrentes de doenças musculoesqueléticas. Além disso, os métodos farmacológicos podem relacionar-se com efeitos adversos, e assim, outros fármacos podem ser necessários para a atenuação desses<sup>19</sup>.

### **Doenças Tratadas**

O uso medicinal da Ozonioterapia é muito amplo, e sua aplicabilidade extensiva; considerando desde o uso isolado até sua associação a outros tipos de condutas terapêuticas. A técnica é usada no tratamento de doenças infecciosas agudas ou crônicas causadas por bactérias, fungos, parasitos e vírus; picadas de insetos; queimaduras; doenças autoimunes, como doença de Crohn, esclerose múltipla e artrite reumatoide; doenças de pele, como dermatite e psoríase; neuropatias associada a labirintite e perda auditiva; doenças pulmonares, como asma, enfisema, síndrome da doença respiratória aguda e doença pulmonar obstrutiva crônica; isquemias crônicas, cardíaca e cerebral; infecções causadas por organismos resistentes, peritonite, abscesso fistuloso, osteomielite, escaras de decúbito e úlceras diabetogênicas; redução da toxicidade do tratamento de câncer metastático resistente a quimioterapia; doenças degenerativas; infecções hepáticas, papiloma vírus, herpes zoster, candidíase; fibromialgia; doenças ortopédicas; queimaduras e sepse em situações de emergência após ocorrerem traumas extensos, infecções bucais e periodontites; no tratamento de feridas de difícil cicatrização, como por exemplo úlceras extensas<sup>20,21</sup>.

O tratamento de doenças músculo esqueléticas com ozonioterapia tem sido muito aplicado nos dias

atuais conforme apontam diversas pesquisas, inclusive na doença articular degenerativa ou simplesmente osteoartrite, osteoartrose e artrite degenerativa, sendo a osteoartrite a nomenclatura usada pela Sociedade Brasileira de Reumatologia<sup>21-23</sup>.

### **Segurança do Tratamento**

A Ozonioterapia é uma prática utilizada há mais de um século pela medicina e possui segurança descrita em vários estudos realizados em diversos países, sendo uma das terapias médicas com menor risco de complicações<sup>22</sup>. Sua eficácia é confirmada por diversos estudos e está incluída, nos sistemas de saúde de mais de cinquenta países, principalmente na Europa, Ásia e América do Norte. Dentre todos os artigos selecionados para essa revisão sistemática não foram encontrados nenhum relato de paciente que evoluiu com complicações devido à terapia com o ozônio<sup>24</sup>.

De acordo a Associação Brasileira de Ozonioterapia (ABOz), a ozonioterapia é utilizada para fins medicinais, a partir da mistura do gás ozônio e do oxigênio, também denominada “Ozônio Medicinal”, cuja aplicabilidade é ampla, dentro de uma janela terapêutica bem definida. O fato do ozônio ser naturalmente produzido pelo organismo, através do processo de ativação de anticorpos, sendo assim considerado uma molécula biológica (biomolécula), é também muito relevante. Outro fator que implica na segurança da técnica é que o ozônio não é reconhecido como um antígeno pelo corpo humano, visto que o mesmo pode ser sintetizado em processos biológicos naturais que ocorrem no interior das células, funcionando, portanto, como um modulador da resposta inflamatória, sendo essa a principal característica

explorada pela terapia, ou seja, modular a resposta inflamatória tecidual<sup>26,27</sup>.

Na década de 1980 a Sociedade Médica Alemã concluiu em um estudo com 384.775 pacientes, que a Ozonioterapia possui apenas 0,0001% de risco de complicações, sendo uma das técnicas médicas mais seguras empregadas na área<sup>28</sup>. Grande parte dos pacientes com doenças degenerativas de evolução crônica poderiam usar o ozônio como tratamento adjuvante, pois tratam-se de doenças, tipicamente, de cunho inflamatório<sup>29</sup>. O ozônio atua em duas etapas importantes da cascata inflamatória, induzindo a produção de enzimas antioxidantes intracelulares e estimulando a produção de citocinas anti-inflamatórias. Outro mecanismo de ação importante do ozônio, e que contribui de maneira significativa no tratamento de doenças crônicas inflamatórias, é a inibição do fator de necrose tumoral (TNF-alfa) que é, exatamente, o mesmo mecanismo de ação de diversos medicamentos, que são de alto custo e com possibilidade de produzir efeitos colaterais sistêmicos.

## Conclusão

Diante do exposto, observa-se que a Ozonioterapia vêm sendo cada vez mais difundida e empregada no cenário da saúde. No entanto, apesar do seu uso na área clínica ser descrito desde 1915 para o tratamento de feridas infectadas. Assim, o artigo apresenta ao leitor os benefícios da ozonioterapia, as inúmeras patologias tratadas pela técnica e a associação dessa com outras práticas terapêuticas, de forma que os pacientes possam decidir, de maneira consciente, sobre o tratamento adequado. Além disso, espera-se que mais pesquisas sobre o tema sejam realizadas para que a saúde da

população receba um novo advento, capaz de suprir as necessidades propostas de forma não invasiva.

## Referências

- Costa T, et al. Ozonoterapia na osteoartrose do joelho: revisão sistemática. *Acta Med Port.* 2018; 31(10):576-580.
- Seyman D, Ozen NS, Inan D, Ongut G, Ogunc D. *Pseudomonas aeruginosa septic arthritis of knee after intra-articular ozone injection, New Microbiologica.* 2012; 35:345-348.
- Barbosa DC, Ângelos JS, Macena GMJ, Magalhães FNO, Fonoff ET. Effects of ozone on the pain and disability in patients with failed back surgery syndrome. *Rev Assoc Med Bras.* 2017; 63(4):355-360.
- Associação Brasileira de Ozonioterapia. *The Potential Role of Ozone Therapy.* São Paulo. 2019. Disponível em: <<https://www.aboz.org.br/biblioteca/the-potential-role-of-ozone-therapy-/186/>>. Acesso em 10 nov 2019.
- Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, Neves N. Ozone therapy for low back pain. A systematic review, *Acta Reumatol Port.* 2018; 43(3):172-181.
- Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, Gomes J, Marona J, Falcão S, Branco J. Ozonoterapia na Osteoartrose do Joelho: revisão sistemática. *Acta Med Port.* 2018; 31(10):576-580.
- Sociedade Brasileira de Reumatologia. Resolução CFM que define ozonioterapia como prática experimental no país é publicada no Diário Oficial. São Paulo. 2019. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/noticias/resolucao-cfm-que-define-ozonioterapia-como-pratica-experimental-no-pais-e-publicada-no-diario-oficial/>>. Acesso em 10 nov 2019.
- Ministério da Saúde. Brasil. Práticas integrativas e complementares (PICS): quais são e para que servem? Brasília. 2019. Disponível em: <<http://saude.gov.br/saude-de-a-z/praticas-integrativas-e-complementares>>. Acesso em 11 nov 2019.
- Pereira MMS, Navarini A, Mimica LMJ, et al. Efeito de diferentes gases sobre o crescimento bacteriano: estudo experimental "in vitro". *Rev Bras Col Bras Cir.* 2005; 32(1):12-4.
- Dall'Olio M, Princiotta C, Cirillo L, Budai C, Santis F, Bartolini S, Serchi E, Leonardi M, et al. Oxygen-ozone therapy for herniated lumbar disc in patients with subacute partial motor weakness due to nerve

root compression. *Interventional Neuroradiology*. 2014; 20:547-554.

11. González RC, Hernández OD. Ozonoterapia em úlceras flebostáticas. *Rev Cubana Cir*. 2001; 40(2):123-9.

12. Schwartz A, Sánchez-Martínez G. Ozone Therapy and Its Scientific Foundations, *Rev Española Ozonoterapia*. 2012; 2(1):199-232.

13. Sunnen GV. Overview and future directions. *J Advancement Medicine*. 2005; 3(1):159-174.

14. Anzolin AP, Bertol CD. Ozonioterapia como terapêutica integrativa no tratamento da osteoartrose: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Pain*. 2018; 1(2):171-5.

15. Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis, *Saudi J Biological Sciences*. 2018; 25(4):672-679.

16. Calunga-Fernández JL, Paz YA, Menéndez S, Martínez, A, Hernándezm A. *Rev Médica Chile*. 2011; 139(4):439-447.

17. Araujo RVS, Silva FO, Melo-Júnior MR, Porto ALF. Metaloproteinases: aspectos fisiopatológicos sistêmicos e sua importância na cicatrização. *Rev Ciências Médicas Biológicas*. 2011; 10(1):88-8.

18. Yeng LT, Stump P, Kaziyaama HHS, Teixeira MJ, Imamura M, Greve JMD. Physical medicine and rehabilitation in chronic pain patients. *Rev Med. (São Paulo)*. 2001; 80(ed. esp. pt.2):245-55.

19. Neto AAC, Motta CM, Senger MH, Martinez JE. Recomendações para a abordagem de dor musculoesquelética crônica em unidades básicas de saúde. *Rev Bras Clin Med*. 2010; 8(5):428-33.

20. Chang JD, Lu HS, Chang YF, Wang D. Ameliorative effect of ozone on cytokine production in mice injected with human rheumatoid arthritis synovial fibroblast cells, *Rheumatol Int*. 2005; 26(2):142-51.

21. Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus LMOB, Monteiro I, Sant'Ana MSSC, Trevisani VFM.

Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2017; 12(7):e0179185.

22. Morette DA. Principais aplicações terapêuticas da ozonioterapia, *Repositório Institucional UNESP*. 2019; 1-19.

23. Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility, *Med Gas Res*. 2017; 7(3):212-219.

24. Viebahn-Hänsler. Ozone in Medicine: Clinical Evaluation and Evidence Classification of the Systemic Ozone Applications, Major Autohemotherapy and Rectal Insufflation, According to the Requirements for Evidence-Based Medicine, *Ozone: Science & Engineering*. 2016; 38(1):322-45.

25. Barbosa KBF, Costa NMB, Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios, *Rev Nutr*. 2010; 23(4):629-643.

26. Tan L, Huang J, Lu J, Lu J. Clinical efficacy of ozonated oil in the treatment of psoriasis vulgaris, *J Central South University (Medical Sciences)*. 2018; 43(2):173-8.

27. Çarli AB, Incedayi M. Oxygen-oz, one autohemotherapy in sacroiliitis. *Acta Reumatologica Portuguesa*. 2017; 4(1):334-335.

28. Niu T, Lv G, Yi G, Tang H, Gong C, Niu S. Therapeutic effect of medical ozone on lumbar disc herniation, *Med Sci Monit*. 2018; 24:1962-1969.

29. Roberts RA, Laskin DL, Smith CV, Robertson FM, Allen EM, Doorn JA, Slikker W. Nitrate and oxidative stress in toxicology and disease. *Toxicol Sci*. 2009; 112(1):4-16.

30. Doğan M, Ozdemir Doğan D, Düger C, Ozdemir Kol I, Akpınar A, Mutaf B, Akar T. Effects of high-frequency bio-oxidative ozone therapy in temporomandibular disorder-related pain, *Med Princ Pract*. 2014; 23(6):507-10.