

**UNIVERSIDADE BRASIL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
CAMPUS ITAQUERA**

THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO

**OZONIOTERAPIA ASSOCIADA A UM PROTOCOLO DE EXERCÍCIO
FÍSICO NA DOR E FUNCIONALIDADE DE INDIVÍDUOS COM
OSTEOARTRITE DE JOELHO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E
RANDOMIZADO**

**OZONIOTHERAPY ASSOCIATED TO A PHYSICAL EXERCISE
PROTOCOL IN PAIN AND FUNCTIONALITY ON INDIVIDUALS WITH
KNEE OSTEOARTHRITIS: RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL
TRIAL**

São Paulo – SP
2022

THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO

**OZONIOTERAPIA ASSOCIADA A UM PROTOCOLO DE EXERCÍCIO
FÍSICO NA DOR E FUNCIONALIDADE DE INDIVÍDUOS COM
OSTEOARTRITE DE JOELHO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E
RANDOMIZADO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Brasil, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Prof(a). Dr(a). Lívia Assis Garcia
Orientador(a)

Prof(a). Dr(a). Carla Roberta Tim
Coorientador(a)

São Paulo – SP
2022

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da Universidade Brasil,
com os dados fornecidos pelo (a) autor (a).

R356o REZZO, Thiago Correia da Silva.

Ozonioterapia associada a um protocolo de exercício físico na dor e funcionalidade de indivíduos com osteoartrite de joelho: ensaio clínico controlado e randomizado / Thiago Correia da Silva Rezzo -- São Paulo: Universidade Brasil, 2022.

68 f.: il. color.

Dissertação de Mestrado defendida no Programa de Pós-graduação do Curso de Engenharia Biomédica da Universidade Brasil.

Orientação: Profa. Dra. Livia Assis Garcia.

Coorientação: Profa. Dra. Carla Roberta Tim.

1. Osteoartrite de joelho. 2. Ozonioterapia. 3. Dor. 4. Capacidade física. 5. Qualidade de vida. I. Garcia, Livia Assis. II. Tim, Carla Roberta. III. Título.

CDD 620.82

TERMO DE APROVAÇÃO



**UNIVERSIDADE
BRASIL**

TERMO DE APROVAÇÃO

THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO

**“OZONIOTERAPIA ASSOCIADA A UM PROTOCOLO DE EXERCÍCIO FÍSICO NA
DOR E FUNCIONALIDADE DE INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO:
ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO”**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de **Mestre no Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica** da Universidade Brasil, pela seguinte banca examinadora:

Prof.(a) Dr.(a) Livia Assis Garcia (presidente-orientadora)

Prof.(a) Dr.(a) Nivaldo Antonio Parizotto (UNIVERSIDADE BRASIL)

**WILFREDO MILQUIADES
IRRAZABAL
URRUCHI:15014993869**

Digitally signed by WILFREDO MILQUIADES IRRAZABAL
URRUCHI:15014993869
DN: c=BR, ou=ICP-Brasil, ou=Presencial, ou=62870548000140,
ou=Secretaria de Receita Federal do Brasil - RFB, ou=RFB e-
CPF A1, ou=(em branco), cn=WILFREDO MILQUIADES
IRRAZABAL URRUCHI:15014993869
Date: 2022.04.06 10:31:30 -03'00'

Prof.(a) Dr.(a) Wilfredo Milquiades Irrazabal Urruchi (UNIVERSIDADE PITÁGORAS UNOPAR)

São Paulo, 29 de março de 2022
Presidente da Banca Prof.(a) Dr.(a). Livia Assis Garcia

Houve alteração do Título: sim () não (x):

FOLHA DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DO TEXTO NA PÁGINA
UNIVERSIDADE BRASIL E CATÁLOGO DE TESES E DISSERTAÇÕES DA
CAPES E REPRODUÇÃO DO TRABALHO



UNIVERSIDADE
BRASIL

Termo de Autorização

**Para Publicação de Dissertações e Teses no Formato Eletrônico na Página WWW
do Respeetivo Programa da Universidade Brasil e no Banco de Teses da CAPES**

Na qualidade de titular(es) dos direitos de autor da publicação, e de acordo com a Portaria CAPES no. 13, de 15 de fevereiro de 2006, autorizo(amos) a Universidade Brasil a disponibilizar através do site <http://www.universidadebrasil.edu.br>, na página do respectivo Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, bem como no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, através do site <http://bancodeteses.capes.gov.br>, a versão digital do texto integral da Dissertação/Tese abaixo citada, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira.

A utilização do conteúdo deste texto, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, fica condicionada à citação da fonte.

Título do Trabalho: **“OZONIOTERAPIA ASSOCIADA A UM PROTOCOLO DE EXERCÍCIO FÍSICO NA DOR E FUNCIONALIDADE DE INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO”**

Houve alteração do Título: sim () não (x):

Autor(es):

Discente: **Thiago Correia da Silva Rezzo**

Assinatura: _____
Thiago Rezzo

Orientador(a): **Prof.(a) Dr.(a) Livia Assis Garcia**

Assinatura: _____
Livia Assis Garcia

Coorientador(a):

Assinatura: _____

Data: 29/03/2022

DEDICATÓRIA

Dedico a todos os envolvidos na
elaboração deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de realizar a pesquisa.

Agradeço à Professora-Orientadora Livia Assis Garcia, pelo cuidado, atenção e ensinamentos durante o planejamento e execução da pesquisa.

Agradeço ao amigo Yuri Victor Barbosa Silva pela parceria e auxílio nessa caminhada.

Agradeço às alunas Bruna Beatriz Castro e Ítala Luiza por ajudar na captação e acompanhamento das pacientes.

Agradeço aos meus familiares por incentivarem e apoiarem sempre em minhas escolhas.

RESUMO

A osteoartrite do joelho (OAJ) é uma das doenças articulares degenerativa que causa dor, comprometimento funcional e da qualidade de vida que esta associada a impacto econômico significativo. A ozonioterapia (OT) tem sido sugerida na prática clínica como uma terapia promissora e adjuvante ao exercício físico, entretanto as evidências são limitadas para sua recomendação. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da OT em combinação com um protocolo de exercício físico no nível de dor em mulheres com OAJ. Foram randomizadas 40 voluntárias em 2 grupos: Grupo Exercício (GE): voluntárias foram submetidas a um protocolo de exercício físico; Grupo Exercício Ozonioterapia (GEO): voluntárias foram submetidas a um protocolo de exercício físico associado à OT. As intervenções foram realizadas 2 vezes por semana por um período de 6 semanas, totalizando 12 sessões. O programa de exercício consistiu em aquecimento, fortalecimento muscular e alongamentos dos principais grupos musculares dos membros inferiores. A OT foi aplicada em 5 pontos de acupuntura do joelho acometido, através da técnica subcutânea em uma concentração de 20 µg/ml e com volume de 2 mL de ozônio logo após cada sessão de exercício. Para avaliação e reavaliação foram aplicados a escala numérica de dor (END); questionários de funcionalidade e qualidade de vida (*Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index* [WOMAC]); funcionalidade (*Lequesne*); testes de desempenho físico (*Timed Up and Go* [TUG], *Short Physical Performance Battery* [SPPB]), força e resistência de membros inferiores (teste de sentar e levantar de 30 segundos). Os resultados mostram que os grupos GE e o GEO apresentaram menor pontuação para o nível de dor, aumentaram o escore de qualidade de vida, funcionalidade, desempenho físico, força e resistência comparado aos valores iniciais. Entretanto, GEO apresentou menor pontuação para o nível de dor, maior pontuação de qualidade de vida, funcionalidade e no nível de percepção de recuperação quando comparado ao GE. Assim, pode-se sugerir que a OT em associação ao exercício físico promoveu efeito terapêutico adicional ao exercício realizado isoladamente, mostrando ter o melhor potencial terapêutico no controle da dor e na recuperação funcional e qualidade de vida de pacientes com OAJ.

Palavras-chave: Osteoartrite de joelho; ozonioterapia; dor; capacidade física; qualidade de vida.

ABSTRACT

Knee osteoarthritis (KOA) is a degenerative joint disease that causes pain, impairment of function and quality of life and is associated with significant economic impact. Ozone therapy (OT) has been suggested in clinical practice as a promising adjuvant therapy to exercise, however evidence is limited for its recommendation. Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of OT in combination with an exercise protocol on pain level in women with KOA. Forty volunteers were randomized into 2 groups: Exercise Group (EG): volunteers were submitted to a physical exercise protocol; Ozone Therapy Exercise Group (GEO): volunteers were submitted to a resistance exercise protocol associated with OT. The interventions were performed twice a week for a period of 6 weeks, totaling 12 sessions. The exercise program consisted of warm-up, muscle strengthening, and stretching of the main muscle groups of the lower limbs. OT was applied to 5 acupuncture points of the affected knee, through the subcutaneous technique at a concentration of 20 $\mu\text{g/ml}$ and with a volume of 2 mL of ozone immediately after each exercise session. For evaluation and reevaluation, the numerical pain scale (NDS) was applied; functionality and quality of life questionnaires (*Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index* [WOMAC]); functionality (Lequesne); physical performance tests (Timed Up and Go [TUG], Short Physical Performance Battery [SPPB]), lower limb strength and endurance (30-second sit and stand test). The results show that the GE and GEO groups presented lower scores for the level of pain, increased the score of quality of life, functionality, physical performance, strength and resistance compared to the initial values. However, GEO had a lower score for the level of pain, and a higher score for quality of life and functionality when compared to GE. Thus, it can be suggested that OT in association with physical exercise was an effective method in pain control and in the functional recovery and quality of life of patients with KOA.

Keywords: Knee osteoarthritis; ozone therapy; pain; physical capacity; life quality.

DIVULGAÇÃO E TRANSFERÊNCIA DE CONHECIMENTO

Esse estudo foi realizado em voluntárias que apresentam osteoartrite de joelho (OAJ), associada a dor, redução da capacidade funcional e baixa qualidade de vida. A proposta foi a aplicação de uma terapia por ozônio (ozonioterapia), em pontos de acupuntura no joelho, associado à um protocolo de exercício físicos. A terapêutica proposta mostrou ser um método seguro, confiável e eficaz em promover a analgesia, melhorar a funcionalidade e qualidade de vida em pacientes com OAJ. Com a realização do estudo é possível propor que a terapêutica usando ozônio em pontos de acupuntura e associado a um protocolo de reabilitação poderiam ser implementados como um tratamento inovador para OAJ.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Delineamento Experimental.....	31
Figura 2 – Ilustração do protocolo de exercício físico.....	34
Figura 3 – Pontos de acupuntura para aplicação da OT.....	35
Figura 4 - Aplicação subcutânea no joelho.....	36
Figura 5 – Diagrama de fluxo das voluntárias recrutadas com OAJ.....	38
Figura 6 – Gráfico representativo dos valores da avaliação da Escala numérica de dor (END), referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO.....	40
Figura 7 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do Questionário de WOMAC, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO.....	41
Figura 8 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do Questionário de Lequesne, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO.....	42
Figura 9 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do Questionário de SPPB, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO.....	43
Figura 10 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do teste TUG, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO.....	44
Figura 11 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do teste de sentar e levantar em 30 segundos, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Média dos dados demográficos e antropométricos.....	39
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

END	<i>Escala numérica de dor</i>
IL-1 β	<i>Interleucina 1 beta</i>
IL-6	<i>Interleucina</i>
IMC	<i>Índice de massa corpórea</i>
IPAQ	<i>Questionário Internacional de Atividade Física</i>
MMPS	<i>metaloproteinases de matriz</i>
KOOS	<i>Knee injury and osteoarthritis outcome score</i>
OA	<i>Osteoartrite</i>
OAJ	<i>Osteoartrite de joelho</i>
OARSI	<i>Sociedade Internacional de Pesquisa em Osteoartrite</i>
OT	<i>Ozonioterapia</i>
REBEC	<i>Registro Brasileiro de Ensaio clínicos</i>
SPPB	<i>Short physical performance battery</i>
TGUG	<i>Timed get up and go</i>
TNF- α	<i>Necrose tumoral</i>
WOMAC	<i>Questionário western ontario and mcmasster universtities osteoarthritis</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 REVISÃO DA LITERATURA	20
3.1 OSTEoarTRITE DE JOELHO	20
3.2 EXERCÍCIO FÍSICO	23
4 MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1 TIPO E LOCAL DE ESTUDO	30
4.2 PROCEDIMENTOS ÉTICOS	30
4.3 AMOSTRA	30
4.4 DESENHO DO ESTUDO E RANDOMIZAÇÃO	31
4.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	31
4.5.1 Escala Numérica de Dor (END)	32
4.5.2 Questionário <i>Western Ontario And Mcmasster Universtities Osteoarthritis</i> (WOMAC)	32
4.5.3 Questionário <i>Lequesne</i>	33
4.5.4 <i>Short Physical Performance Battery</i> (SPPB)	33
4.5.5 Timed Get Up And Go (TGUG)	33
4.5.6 Teste de sentar e levantar em 30 segundos	33
4.5.7 Avaliação da Percepção do Efeito Global	33
4.6 INTERVENÇÕES	34
4.6.1 Protocolo de exercício físico resistido	34
4.6.2 Protocolo de Ozonioterapia (OT)	35
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
5 RESULTADOS	38
5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E ANTROPOMÉTRICOS	38
5.2 ESCALA NUMÉRICA DE DOR (END)	40
5.3 QUESTIONÁRIO <i>WESTERN ONTARIO AND MCMASSTER UNIVERSTITIES OSTEoARTHRITES</i> (WOMAC)	40
5.4 QUESTIONÁRIO <i>LEQUESNE</i>	41
5.5 <i>SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY</i> (SPPB)	42

5.6 TIMED GET UP AND GO (TGUG).....	43
5.7 TESTE DE SENTAR E LEVANTAR EM 30 SEGUNDOS	44
6 DISCUSSÃO	46
7 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52
ANEXO A – Parecer Consubstancial do CEP.....	62
ANEXO B – Comprovantes de estudos publicados	64

1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite de joelho (OAJ) é o tipo mais comum de doença articular, caracterizada por apresentar um processo de caráter inflamatório crônico que ocasiona degeneração da cartilagem articular e alterações estruturais e funcionais concomitantes em de toda articulação, incluindo sinóvias, menisco, ligamentos periarticulares e osso subcondral (HULSHOF et al., 2019; VISURI et al., 2016). A degradação progressiva dessas estruturas articulares ocasionam dor, edema, rigidez, limitação da amplitude de movimento, redução da propriocepção e consequente comprometimento funcional (MOBASHERI et al., 2016)

Estatísticas mostram que a OAJ é mais comum em idosos (> 70 anos de idade) com uma prevalência de até 40% e, estimativas pontuam que a doença continuará aumentando à medida que a obesidade se eleva e a expectativa de vida é estendida (LI ET AL., 2019; MAGNUSSON et a., 2019).

De acordo com os dados da *Osteoarthritis Initiative Study*, a OAJ além de afetar a saúde física também pode impactar negativamente a saúde mental dos indivíduos acometidos e, conseqüentemente leva à ônus socioeconômico de saúde pública relevantes devido a internações, exames e medicamentos, assim como com comorbidades (VINA & KWOH, 2018).

A gestão terapêutica da OAJ continua sendo um problema clínico desafiador para a medicina regenerativa devido à limitada capacidade reparativa da cartilagem articular, por ser um tecido avascular, de lenta renovação da matriz extracelular, juntamente com a capacidade limitada dos condrócitos residentes de migrar para áreas danificadas (BRITTBERG et al., 2016). Os tratamentos frequentemente utilizados no tratamento da OAJ estão voltados ao manejo da dor destacando os farmacológicos como as drogas anti-inflamatórias e analgésicas (OO et al., 2018; XIANG et al., 2020) e, nos estágios mais avançados, a cirurgia artroscópica ou artroplastia total do joelho (PAREDES-CARNERO et al., 2018). No entanto, muitas vezes a dor persistente não é aliviada de forma eficaz nos pacientes submetidos à cirurgia (WYLD et al., 2011). Além disso, alguns pacientes apresentam contraindicações ou não são bons candidatos à fármacos e/ou cirurgia devido à idade ou comorbidades graves (MENZIES et al., 2015).

Com a elevada prevalência da OAJ e levando em consideração seu impacto socioeconômico e na qualidade de vida, torna-se importante a realização de mais

pesquisas com objetivos voltados para o desenvolvimento e investigação de estratégias não farmacológicas de prevenção/tratamento para essa condição clínica (BENNER et al., 2019).

A literatura mostra que uma variedade de recursos terapêuticos vem sendo estudados para o manejo da OAJ (XIANG et al., 2020). Diretrizes de reabilitação afirmam que o exercício físico é considerado um componente importante e eficaz no controle da dor crônica, visto que exerce uma série de benefícios potenciais, incluindo a melhoria da função física e do humor, bem como a diminuição do risco de doenças secundárias de saúde (GOH et al., 2019; WHITTAKER et al., 2020; MESSIER et al., 2021; NELLIGAN et al., 2021). Destaca-se a importância dos exercícios de fortalecimento, resistência e propriocepção na melhora do quadro álgico (JUHL et al., 2014; VAN DER ESCH et al., 2007; KURU et al., 2017). Embora o exercício regular tenha muitos benefícios consideráveis para indivíduos com dores crônicas, a resposta da dor ao exercício pode ser variável nessa população, particularmente nos estágios iniciais do treinamento, onde as exacerbações da mesma a curto prazo podem ocorrer, podendo ser um fator limitante a adesão do exercício (RICE et al., 2019). Dentro deste cenário, faz-se necessário a combinação do exercício com outras modalidades terapêuticas de caráter multidisciplinar.

Nos últimos anos, o interesse na aplicação da terapia com ozônio (O₃), ozonioterapia (OT) aumentou consideravelmente no campo da reabilitação de distúrbios articulares, por se tratar de um procedimento minimamente invasivo, bem tolerado e de baixo custo (NOORI-ZADEH et al., 2019; MANOTO et al., 2018; FENG et al., 2017). Apesar de seu uso difundido na prática clínica comum, os mecanismos de ação do gás ainda estão sendo compreendidos, visto que suas propriedades químicas pareçam desempenhar um papel central em exercer seus efeitos positivos em diferentes disfunções articulares (NOORI-ZADEH et al., 2019; MANOTO et al., 2018). De acordo com de Sire et al., 2021, a eficácia da terapia na reabilitação parece estar relacionada ao estresse oxidativo moderado produzido pelas interações do O₃ com componentes biológicos, resultando em efeitos analgésicos, modulador do processo inflamatório, reparador e imunomodulador.

Desta forma, embora haja o uso difundido da ozonioterapia na prática clínica comum, algumas questões referentes à sua utilização na OAJ ainda não são bem compreendidas. Em particular, há uma carência de estudos na literatura investigando o efeito da recomendação da OT como terapia adjuvante ao exercício.

Diante disto, foi levantada a hipótese de que o gás ozônio poderia potencializar os efeitos do exercício físico, constituindo-se uma opção promissora a ser utilizado na prática clínica. Nesse sentido, evidências clínicas perante esse cenário seriam de grande valia para compreender os benefícios da combinação dessas abordagens terapêutica no tratamento OAJ. Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar as implicações clínicas da OT em combinação com um protocolo de exercício físico no tratamento da OAJ.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL (desfecho primário)

Avaliar os efeitos da ozonioterapia (OT) em combinação com um protocolo de exercício físico no nível de dor em mulheres com OAJ.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS (desfecho secundário)

- Verificar a ação dos tratamentos sobre a capacidade física;
- Investigar os efeitos dos tratamentos sobre a qualidade de vida;
- Avaliar a satisfação dos pacientes com os tratamentos recebidos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 OSTEOARTRITE DE JOELHO

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

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

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (relatório WHO/EDM/PAR/2004.71), a OA é a principal causa de incapacidade crônica globalmente em indivíduos com mais de 70 anos e foi designada como “doença prioritária”. Ainda, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2017) relata que a OAJ afeta uma proporção considerável de idosos com idade superior a 60 anos e a incidência é maior no sexo feminino e em indivíduos com sobrepeso. Conaghan et al., (2012), haviam previamente relatado que a maioria das OAJ acometem mulheres, sendo então o gênero um fator significativo para a doença. O estudo de Silverwood et.al, (2015) relata que o risco de desenvolver OAJ é duas vezes maior em indivíduos com sobrepeso em comparação com aqueles com índice de massa corporal normal. Ainda, Driban et.al, (2015) pontuam que esportes que apresentam como gesto esportivo, o giro, saltos e mudança de direção, faz com que esses atletas sejam mais propícios a adquirirem cargas de forças no joelho, quando acumuladas ao longo dos anos, essas forças podem promover um desgaste da cartilagem articular, e o desenvolvimento da OAJ.

Assim, a OAJ gera um ônus financeiro para o sistema de saúde pública, pois existem custos referentes as medicações, reabilitação e exames laboratoriais e

radiológicos assim como com as doenças associadas (ARIANI et.al, 2019). Não há estimativas atualizadas do custo econômico global da OAJ, embora uma análise de 1997 dos custos econômicos dos distúrbios musculoesqueléticos nos 5 países industrializados do mundo (Austrália, Canadá, França, Reino Unido e Estados Unidos), na qual a OAJ foi o mais comum desses distúrbios, constatando-se uma tendência crescente de custos que, até então, atingiam entre 1% e 2,5% do produto interno bruto desses países. Mesmo que um relatório atualizado da carga econômica global tivesse sido publicado mais recentemente, sem dúvida subestimaria a verdadeira carga de custos para os sistemas de saúde e assistência social do mundo (MOBASHERI et al., 2016; LAIRES et al., 2018).

A cartilagem articular é um tecido conjuntivo com característica flexível e mecanicamente compatível, localizado na extremidade dos ossos longos nas articulações articulares e no disco intervertebral. Sua principal função é fornecer uma superfície lisa e lubrificada para articulação e facilitar a transmissão de cargas com baixo coeficiente de atrito (SHOPHIA et al., 2009).

O tecido cartilaginoso é continuamente remodelado ao longo da vida, sendo os condrócitos, as células responsáveis por substituir as macromoléculas da matriz extracelular degradada por componentes recém-sintetizados (destaque para proteoglicanos e colágeno do tipo II), embora se reconheça que este é um processo é excepcionalmente lento em adultos (OTERO et al., 2012).

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

O início da degradação articular é caracterizado por um aumento da taxa metabólica dos condrócitos, resultando em hipertrofia, hiperplasia e desorganização celular, na tentativa de reparo (THOMAS et al., 2007). Concomitantemente, as células inflamatórias e os condrócitos sintetizam mediadores pró-inflamatórios (interleucinas IL-1 α , IL-1 β e IL-6), fator de necrose

tumoral α (TNF- α) e mediadores pró-catabólicos através suas vias de sinalização e os efeitos bem caracterizados do fator nuclear κ B (NF κ B) (LIU-BRYAN et al., 2014). Os mediadores inflamatórios, estresse mecânico e oxidativos comprometem a função e viabilidade dos condrócitos, reprogramando-os à apoptose precoce, tornando-os o ambiente propício para à ativação de uma variedade de enzimas proteolíticas, como as metaloproteinases de matriz (MMPs), com destaque para a MMP-13, responsáveis por degradar colágeno e proteoglicanas (PELLETIER et al., 2000). Esses fatores catabólicos resultam em degeneração adicional da cartilagem caracterizada pela redução de colágeno do tipo II, IX e outros componentes da matriz e o aumento dos colágenos do tipo I e III, modificando a qualidade e a função biomecânica articular (GOLDRING & GOLDRING 2006). Com a progressão da doença, os exames de imagem apontam observar alterações morfológicas características de degeneração dos constituintes articulares, fibrilações e microfissuras da cartilagem, assim como o remodelamento do osso subcondral e presença de osteófitos marginais (GOLDRING & GOLDRING 2006).

Clinicamente, os sintomas da OAJ incluem dor, edema, rigidez, limitação da amplitude de movimento, diminuição na força muscular e progressiva perda funcional (JONES et al., 2012). É relatado que os pacientes com OAJ apresentam uma diminuição significativa da força muscular do joelho, especialmente do músculo quadríceps associado a redução da acuidade proprioceptiva, fatores que favorecem o aumento da progressão do dano da cartilagem e, conseqüentemente dor articular (TERRACINO et al., 2013). Além disso, é possível ser observado um desalinhamento do ângulo do joelho (valgo e varo estático), hipomobilidade, comprometimento do equilíbrio e, até mesmo, deformidade e disfunção articular em alguns casos (AFSAR et al., 2017). Contudo, o principal sintoma da OAJ é a presença de dor, o que conseqüentemente ocasiona baixa qualidade de vida (DRIBAN et al., 2020).

A gestão dos tratamentos para OAJ ainda é controversa e visam redução da dor e melhora da funcionalidade (HUANG et al., 2018). As estratégias farmacológicas se concentram no alívio da dor (medicamentos modificadores dos sintomas) ou na modificação da doença subjacente com o uso de medicamentos modificadores da osteoartrite (DMOADs) (HELLIO LE GRAVERAND-GASTINEAU, 2009). Os medicamentos mais comumente prescritos para o alívio da dor são os anti-inflamatórios clássicos (AINEs) e inibidores da ciclooxigenase-2 (COXIBs) com

índices terapêuticos estreitos e início de ação relativamente baixos em comparação com as injeções de esteroides intra-articulares (OO et al., 2018). Ainda, com relação aos DMOADs (sulfato de condroitina, ácido hialurônico, glicosamina, entre outros) que visam retardar ou interromper a progressão da destruição da cartilagem articular ou condroproteção, até o momento, não são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) ou *European Medicines Agency* (EMA) (HELLIO LE GRAVERAND-GASTINEAU, 2009). Com relação ao tratamento cirúrgico, além de ser doloroso, muitas vezes é insatisfatório. É relatado que 40% dos pacientes relatam dor pós-operatória persistente após artroplastia total do joelho (WYLD et al., 2011; PAREDES-CARNERO et al., 2018). Embora os experimentos com técnicas de engenharia de tecidos tenham apresentado resultados e progressos promissores, o reparo da cartilagem, traduzindo-o na prática clínica, continua sendo um desafio (XIANG et al., 2020). Atualmente, existe uma discrepância na literatura referente ao melhor tratamento para a OAJ que tenha a capacidade de retardar a progressão estrutural relacionada à doença. Dessa forma, os principais objetivos do tratamento conservador são proporcionar alívio sintomático, melhorar a função articular e retardar a intervenção cirúrgica (BENNER et al., 2019).

Nesse cenário, as opções de tratamento conservador e minimamente invasivos são extremamente importantes para o manejo do tratamento da OAJ. Muitos autores relataram os benefícios de diferentes programas de exercício físico (GOH et al., 2019; WHITTAKER et al., 2020; MESSIER et al., 2021; NELLIGAN et al., 2021), assim como o interesse na aplicação da terapia com O₃ nesse campo aumentou consideravelmente nos últimos anos (SCONZA et al., 2020).

3.2 EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico é considerado um componente importante e eficaz para tratamento de diversas doenças crônicas incluindo as decorrentes de distúrbios articulares (RICE et al., 2019). De acordo com Perderson & Saltin (2015), o exercício resulta em uma série de benefícios potenciais, incluindo a melhoria da dor, função física, humor e diminui os riscos de doenças secundárias de saúde, incluindo cardiovasculares, metabólicos, ossos e doenças neurodegenerativas.

A prescrição de exercícios físico é amplamente sugerida como tratamento central para a OAJ (GOH et al., 2019; WHITTAKER et al., 2020; MESSIER et al.,

2021). Um programa de exercício físico regular mostra ser uma modalidade terapêutica eficaz, econômica e acessível, além de desempenhar um papel crucial na prevenção e tratamento da OAJ, visto que favorece o controle da dor, melhora da capacidade funcional e qualidade de vida do indivíduo acometido (FRANSEN et al., 2015; TEO et al., 2019; NELLIGAN et al., 2021).

Sabe-se que forças e cargas compressivas exercidas durante o exercício físico ocasionam importante influência na manutenção da cartilagem articular, mecanismo conhecido como mecanotransdução, os quais são essenciais para homeostasia dos componentes do tecido articular (BARKER et al., 2014). Dessa forma, os exercícios terapêuticos vêm sendo preconizados no tratamento da OAJ, visto que esses geraram estímulos biomecânicos que estimulam uma cascata de eventos moleculares e celulares responsáveis por influenciar eventos fisiopatológicos decorrentes do processo degenerativo articular (KNOBLOCH et al., 2008). No entanto, esta modulação é dependente da magnitude, frequência e duração de forças compressivas aplicadas sobre o tecido articular (VIGNON et al., 2006). Assim, a magnitude da resposta é dependente do tipo de exercício realizado (por exemplo, fortalecimento, aeróbico etc.) (GOH et al., 2019).

Uma revisão sistemática realizada por Fransen et al., (2015) referente à influência do exercício e OAJ verificou dados de 54 estudos para fornecer evidências de alta qualidade, concluindo que um programa regular de exercício terapêutico oferece benefícios positivo no tratamento da OAJ. Ainda, o estudo relata o exercício proporciona redução da dor e melhora na capacidade funcional, foram mantidos por pelo menos dois a seis meses após a interrupção do tratamento. De acordo com a *American College of Rheumatology* (ACR) e Sociedade Internacional de Pesquisas em Osteoartrite (*Osteoarthritis Research Society International* - OARSI), os exercícios aeróbicos e os exercícios de fortalecimento exercem efeitos benéficos sobre o processo degenerativo do tecido articular e atenuam a sintomatologia do indivíduo acometido (ZHANG et al., 2010). Recentemente, uma revisão sistemática abrangente relatou que 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada realizada em sessões ≥ 10 minutos ou níveis de atividade de intensidade moderada realizadas em sessões ≤ 45 minutos por semana, foram associados com a melhora da dor e função física em pacientes com OAJ, e que os benefícios da atividade física podem persistir por até seis meses após a sessão (WHITTAKER et al., 2020).

Os programas de exercícios terapêuticos devem concentrar-se no fortalecimento muscular, principalmente do músculo quadríceps e outros componentes que favorecem a estabilidade do joelho, como glúteo máximo, médio e mínimo, cuja fraqueza contribui para a lesão adicional (JUHL et al., 2014). Além disso, a acuidade proprioceptiva é reduzida nesses indivíduos (VAN DER ESCH et al., 2007), indicando que os exercícios proprioceptivos devem ser indicados e eficazes o suficiente para fazer parte das abordagens multimodais da OA de joelho (KURU et al., 2017).

É importante ressaltar que essa hipoalgesia induzida por um programa de exercício pode ser mais variável nas populações que apresentam dor crônica, como é o caso da OAJ, sendo que a resposta pode variar desde a diminuição da sensibilidade à dor, permanecer inalterada ou, em alguns casos, até aumentando em resposta ao exercício (RICE et al., 2019). Sabe-se que exacerbação da dor com exercícios pode ser uma barreira importante para a adesão, precipitando um ciclo de inatividade física que pode levar ao agravamento a longo prazo da dor e da incapacidade (WHITTAKER et al., 2020). Nesta situação, a adesão por um programa multidisciplinar, que incorpora diferentes estratégias terapêuticas com objetivo de otimizar os benefícios induzido pelo exercício podem ser estratégias terapêuticas promissoras e, portanto, devem ser testadas (BANNURU et al., 2019). Dentro dessas estratégias, destaca-se atualmente a OT na reabilitação clínica (NOORI-ZADEH et al., 2019; SCONZA et al., 2000).

3.2 OZONIOTERAPIA

Desde sua descoberta em meados do século 19, o potencial terapêutico do gás ozônio (O_3), denominado de OT vem sendo evidenciado na descontaminação e reparo de feridas gravemente infectadas (DI PAOLO, BOCCI, GAGGIOTTI, 2004) e, desde então o ozônio tem sido usado como agente terapêutico para tratar uma variedade de doenças, com efeitos colaterais mínimos documentados (BOCCI 2006; BOCCI 2013).

Em 1785, Martins Van Marum, físico holandês, relatou os primeiros indicativos sobre a existência do gás ozônio após observar que, durante uma tempestade, as descargas elétricas advindas produziam um odor diferenciado. Na sequência, em 1840, Friedrich Christian Schönbein, um químico-físico alemão,

confirmou que as descargas elétricas ao entrarem em contato com o O₂, originavam um gás de coloração azulada e odor singular, denominando-o de gás ozônio, do grego *ozein* que significa aquilo que cheira (BOCCI, 2006; BOCCI, ZANARDI & TRAVAGLI, 2011).

O ozônio é uma molécula instável com propriedades alótropas composta por três átomos de oxigênio (O), é o terceiro oxidante depois dos radicais flúor e hidroxila (BOCCI et al., 2011). É produzido a partir de moléculas de O₂ através de fontes básicas de energia, incluindo eletrólise, descargas elétricas e radiação da luz ultravioleta (UV) (BOCCI et al., 2009; BOCCI 2006; BOCCI 2013).

Em 1896, Nikola Tesla foi o responsável por construir o primeiro gerador de O₃ (por método corona), seguido posteriormente pela introdução de geradores de O₃ específicos, os quais misturam de O₂ medicinal e O₃ (no mínimo, 95% O₂ e não mais que 5% O₃) com concentrações precisas a fim de evitar a toxicidade induzida pelo estresse oxidativo excessivo relacionado à alta reatividade do O₃ (ELVIS & EKTA, 2011).

Assim, a OT emprega a mistura gasosa de O₂ medicinal e O₃ que, em dosimetria apropriada possui potencial terapêutico em diferentes campos médicos (BOCCI, ZANARDO & TRAVAGLI, 2011; SCHWARTZ & SÁNCHEZ, 2012). Pode ser administrada de maneira local através de água, óleo e gás O₂/O₃; e sistêmica, insuflação retal onde o gás é introduzido por meio de um cateter anal e auto-hemoterapia maior ou menor (BOCCI, 2006).

Estão crescendo, em número e abrangência de pesquisa, estudos que investigam os efeitos da OT no funcionamento biológico, com a finalidade de melhor compreender os mecanismos básicos de ação que sustentam seus efeitos locais e sistêmicos da terapia (de SIRE et al., 2021; AKKAWI, 2009). A literatura atual fundamenta que a OT possui propriedades antimicrobianas (inativação de bactérias, vírus, fungos, leveduras e protozoários), modula processos inflamatórios, ocasiona ações antioxidantes, analgésica, imunomodulatória e angiogênica, o que sustenta suas várias e heterogêneas aplicações clínicas que atualmente são vistas na prática clínica em diversos países (SMITH et al., 2017; CHIRUMBOLO et al, 2021).

O exato mecanismo de ação do gás nos tecidos ainda não é completamente elucidado, entretanto sabe-se que O₃ possui alta capacidade de oxidar substâncias celulares, com destaque para ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) da membrana

celular, proporcionando a formação de produtos de peroxidação lipídica (LOPs) compostas principalmente por 4-HNE (de PUFA ômega-6) e 4-HHE (trans-4 hidroxil-2-hexenal de PUFA ômega-3); e espécies reativas de oxigênio (EROs), incluindo o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical ânion superóxido (O^-), radical hidroxila (OH^\cdot) e óxido nítrico (NO). Os subprodutos (ozonídeos) formados possuem fundamental importância pois irão atuar como mediadores intracelulares com potencial terapêutico para uma ampla gama de condições clínicas (SMITH et al., 2017). Nota-se que o nível de LOPs e EROs gerados devem ser baixos para atuarem como reguladores bioquímicos fisiológicos e evitar efeitos tóxicos para a célula (ELVIS & EKTA, 2011).

Smith et al., (2017) descrevem que a ozonioterapia deve ser capaz de ocasionar um estresse oxidativo moderado e ativar o sistema antioxidante endógeno. É demonstrado que pequenos e repetidos estresses oxidativos induzem a ativação de fatores nucleares, como o fator nuclear eritróide 2 (Nrf2), um domínio envolvido na transcrição de elementos de resposta antioxidante (ERA) que conseqüentemente aumentará a produção de potentes enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase, catalase (CAT) e NADPH quinona-oxidoreductase (NQO1) (SAGAI & BOCCI 2011; RE et al., 2008).

A OT também tem efeitos positivos no tratamento de diversos distúrbios musculoesqueléticos e articulares (PAOLONI et al., 2009; De SIRE et al., 2019). Foi relatado que o uso OT reduz significativamente os níveis de dor em condições agudas e crônicas, como como artrite reumatóide, síndrome da articulação facetária lombar, bursite subacromial, bursite do quadril, capsulite adesiva do ombro, hérnia de disco e distúrbio da articulação temporomandibular e osteoartrite (SEYAM et al., 2018; de SIRE et al., 2021; BABAEI-GHAZENI et al., 2019; ULUSOY et al., 2019).

Diversos estudos clínicos investigando os efeitos do ozônio medicinal na OAJ tem mostrado resultados favoráveis da terapia (PAOLUCCI et al., 2021; NOORI-ZADEH et al., 2019; MANOTO et al., 2018; FENG et al., 2017; DUYMUS et al., 2017; HASHEMI et al., 2015; VAILLANT et al., 2013; MISHRA et al., 2011). Nestes estudos os autores relatam que o ozônio, na maioria das vezes administrado intra-articular, proporcionou o alívio da dor, rigidez articular, da funcionalidade e da qualidade física, inclusive quando comparada a outras terapêuticas medicamentosas (FENG et al., 2017; MISHRA et al., 2011; FERNANDEZ-CUADROS et al., 2016; FERNANDEZ-CUADROS et al., 2018; MANOTO et al.,

2016). Lopes de Jesus et al., (2017) investigaram os efeitos de 20 ug/mL de ozônio administrado intra-articular em pacientes com OAJ por 8 semanas e confirmam os uma eficácia significativamente maior do alívio da dor, funcionalidade e qualidade de vida. Mishara et al., (2011) compararam os efeitos de 3 meses de OT (30 ug/mL) e corticosteroide em idosos com OAJ e a OT mostrou maior taxa de sucesso no alívio de dor, na rigidez, incapacidade física e qualidade de vida quando comparado ao tratamento medicamentoso. Resultados semelhante foram observados por Hashemi et al., (2017) e Babaei-Ghanazi et al., (2019) que também confirmaram uma evolução significativamente melhor do tratamento da OT quando comparado a corticosteróides.

Embora esta forma de terapia tenha sido amplamente utilizada na área médica, seu uso como agente terapêutico tem sido dominado por muita controvérsia. Para abordar parte da controvérsia a revisão sistemática realizada por Sconza et al., (2020), avaliou o potencial terapêutico da OT (intra-articular) no tratamento da OAJ quando comparado com outras opções de tratamentos conservadores, tais como: ácido hialurônico, PRP, corticosteróides, glicose hipertônica, radiofrequência, celecoxib associado à glucosamina. Os autores concluíram que a ozonioterapia possui um grande potencial para ser utilizadas como uma intervenção terapêutica, entretanto mostram que os ensaios clínicos controlados e randomizado disponíveis revelam baixa qualidade metodológica, com a maioria dos estudos falhos por viés relevante, limitando severamente a possibilidade de obter conclusões sobre a eficácia do OT em comparação com outros tratamentos.

Nesse cenário, OT pode ser sugerida como uma intervenção terapêutica minimamente invasiva e promissora para o tratamento da OAJ, entretanto ainda faltam evidências sobre o impacto da OT como terapia adjuvante ao exercício. Desta forma, estudos de alta qualidade são necessários para compreender profundamente seu efeito terapêutico no tratamento clínico da OAJ.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO E LOCAL DE ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico controlado, randomizado, cego, com abordagem quantitativa. A pesquisa foi feita na clínica RS Medicina do Bem-estar localizada na cidade de São Luís/MA.

4.2 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Brasil (Plataforma Brasil), Parecer número: 4.229.135 (anexo A). As voluntárias foram informadas sobre os procedimentos a serem realizados durante a pesquisa e assinaram um Termo de Consentimento e Esclarecimento (TCLE).

4.3 AMOSTRA

Este ensaio clínico seguiu as recomendações do CONSORT. Os critérios de inclusão do presente estudo foram: diagnóstico de OAJ graus II e III comprovado por exame radiológico conforme o *American College of Rheumatology* - critério de *Kellgren-Lawrence* (LINK et al., 2013); sexo feminino; idade entre 50 a 70 anos; índice de massa corpórea (IMC) entre 22 e 30 kg/m²; classificados como pouco ativos e irregularmente ativos segundo critérios estabelecidos pelo Questionário Internacional de Atividade Física – versão curta (IPAQ); disponibilidade de participar do plano de tratamento; sinais clínicos como dor e rigidez articular em pelo menos um dos compartimentos da articulação do joelho (tibiofemoral medial ou lateral e na articulação femoropatelar) (ALTMAN et al., 1986).

Os critérios de exclusão foram: restrição médica que impossibilitem de participar das avaliações do estudo (alterações cardio-respiratórias, reumáticas, neurológicas e vestibulares); artrite sistêmica; índice de massa corpórea maior que 30 Kg/m²; OA de quadril sintomática; uso de tratamentos convencionais, não convencionais ou alternativos (acupuntura, fisioterapia e/ou injeções de ácido corticosteróides ou hialurônico intra-articulares durante os últimos 3 meses); déficits

neurológicos; doença subjacente grave (cardíaca, renal, hepática, pulmonar) ou maligna; diabetes mellitus; doenças infecto-contagiosas (tuberculose, hanseníase, HIV, doenças fúngicas sistêmicas) ou qualquer outra condição semelhante; doenças psiquiátricas; falta de capacidade ou vontade de fornecer o consentimento informado; ausência de disponibilidade para as visitas ou para cumprir os procedimentos do estudo; deficiência de glicose 6-fosfato; hipersensibilidade ao tratamento de ozonioterapia.

4.4 DESENHO DO ESTUDO E RANDOMIZAÇÃO

As voluntárias foram aleatoriamente randomizadas em 2 grupos através pelo programa *excel* (Microsoft Excel, 2010). Um pesquisador que não participou das avaliações, programas de treinamento e protocolo da OT dispôs dentro de envelopes pardos, selados e numerados um papel descrevendo o grupo. Assim, as voluntárias foram aleatoriamente alocadas nos grupos:

1) Grupo Exercício (GE): voluntárias foram submetidas a protocolo de exercício físico.

2) Grupo Ozonioterapia (GEO): voluntárias foram submetidas a um protocolo de exercício físico associado à OT.

Cabe destacar que o tamanho da amostra foi calculado com base em estudos anteriores realizados na área, revelando um tamanho, no mínimo 17 voluntários por grupo (VASSÃO et al., 2020).

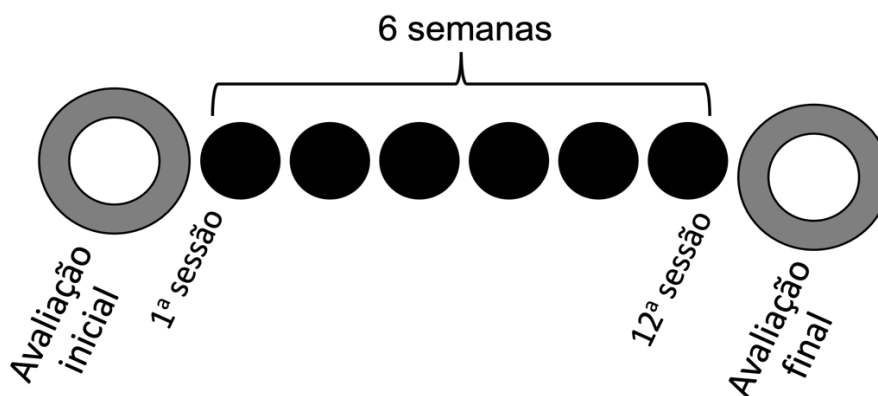
4.5 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

As voluntárias foram submetidas ao protocolo de exercício, 2 vezes por semana, durante seis semanas de acordo com a *American Geriatrics Society* (2021) e a *American College of Rheumatology* (HOCHBERG et al., 2012) sobre parâmetros de treinamento de exercícios isotônico de fortalecimento e intensidade moderada para pessoas com dor articular. A aplicação da ozonioterapia também seguiu nesta periodicidade após o programa de exercício.

O delineamento experimental (Figura 1) desta pesquisa foi constituído pela avaliação inicial (medidas antropométricas, peso, altura, medicamentos, histórico familiar etc.) por um fisioterapeuta e avaliação da imagem radiográfica por um

médico participante. Após entrada na pesquisa, as voluntárias foram submetidas à aplicação de questionários como: escala numérica de dor (END); questionários de qualidade de vida e funcionalidade (*Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index* [WOMAC] e *Lequesne*); testes de desempenho físico (*Timed Up and Go* [TUG], *Short Physical Performance Battery* [SBPB]); força e resistência de membros inferiores (teste de sentar e levantar de 30 segundos).

Figura 1 – Delineamento Experimental



Fonte: Autor, 2022

4.5.1 Escala numérica de dor (END)

Para avaliação da intensidade da dor, foi utilizada a END. Esta avaliação consiste em uma régua com 10 cm de comprimento, na qual há a indicação de 11 números, sendo no extremo esquerdo do número 0, representando “ausência de dor” e no extremo direito o número 10 representando “dor insuportável”. Os voluntários apontam, o número que representa sua intensidade atual de dor. Uma pontuação de 0 indica ausência de dor, 1 – 3, dor leve, 4 – 6 dor moderada e 7 – 10 dor intensa. Importante reforçar que quanto maior a graduação do escore, maior a intensidade de dor.

4.5.2 Questionário *Western Ontario and Mcmasster Universtities Osteoarthritis* (WOMAC)

O WOMAC foi utilizado para avaliar a qualidade de vida, avaliando (autoavaliação) dor, rigidez articular e níveis de atividade física. Notadamente, quanto maior a pontuação, maior o impacto da OA na qualidade de vida (FERNANDES et al., 2003).

4.5.3 Questionário *Lequesne*

O questionário *Lequesne* foi utilizado para avaliar a funcionalidade. O questionário é um índice composto por 11 questões sobre dor, desconforto e função. As classificações variam de 0 a 2, com classificações mais altas indicando maior comprometimento. Validado para o português (MARX et al. 2006).

4.5.4 *Short Physical Performance Battery (SPPB)*

O SPPB é um instrumento de avaliação prático e eficaz que examina o desempenho físico e detecta riscos futuros de incapacidades do idoso. Avalia o desempenho de membros inferiores em três aspectos: força muscular marcha e equilíbrio (MARCHON et al., 2010).

4.5.5 *Timed Up and Go (TUG)*

O teste de TUG avaliará a mobilidade e o equilíbrio. O teste quantificou o tempo (em segundos) que os voluntários levaram para se levantar de uma cadeira, caminhar três metros, virar, voltar para a cadeira e se sentar novamente. Os voluntários usam sapatos apropriados. Os avaliadores forneceram explicações e demonstrações, e o teste foi aplicado apenas uma vez pelos participantes. Seguindo recomendações da literatura, a altura do assento é de aproximadamente 44 cm e a altura do apoio de braço é de aproximadamente 65 cm (DOBSON et al., 2013).

4.5.6 Teste de sentar e levantar em 30 segundos

O teste de sentar e levantar de 30 segundos avalia a força e resistência da parte inferior do corpo. Para realizá-lo é necessário: um cronômetro, uma cadeira

com encosto e sem braços. Por razões de segurança, a cadeira deve ser colocada contra uma parede ou estabilizada de outra forma, para evitar que ela se mova durante o teste. Os voluntários devem cruzar os braços sobre o peito e, ao sinal do avaliador, o voluntário deve se levantar e ficar de pé completamente, depois retornar à posição sentada. Os voluntários são encorajados a completar o maior número possível de movimentos em pé e sentados dentro de 30 segundos. Pontuação: A pontuação é obtida pelo número total de execuções corretas em um intervalo de 30 segundos (DOBSON et al., 2013).

4.5.7 Avaliação da Percepção do Efeito Global

A Escala de Percepção do Efeito Global (EPEG) consiste em uma escala numérica de 11 pontos que avalia o nível de percepção de recuperação do paciente em relação ao tratamento, comparando o início dos sintomas com os últimos dias. Varia de -5 a +5, sendo -5: extremamente pior; zero: sem modificação; e +5: completamente recuperado – a maior pontuação representa a melhor recuperação (COSTA et al., 2007).

4.6 INTERVENÇÕES

4.6.1 Protocolo de exercício físico resistido

Os dois grupos do estudo realizaram o mesmo protocolo de exercícios. As atividades foram desenvolvidas sob supervisão, com duração média de 30 minutos por sessão, seguindo o protocolo: 1) Aquecimento leve – 5 minutos em esteira ergométrica (60 - 70 rpm); 2) fortalecimento Muscular - 20 minutos incluindo exercícios de para abdutores e adutores de quadril, flexores e extensores de joelho, além de exercícios para os flexores e extensores de quadril. A Figura 2 ilustra o protocolo de exercício para cada grupo muscular; 3) Alongamento – 5 minutos dos principais grupos musculares dos MMII: quadríceps, isquiotibiais e gastrocnêmio (30 segundos para cada grupo muscular). Todos os parâmetros do protocolo de treinamento foram baseados nas recomendações do ACR combinado a melhor evidência de pesquisa (HOCHBERG et al., 2012) e de acordo com os estudos realizados por Vassão et al. (2020). O programa teve duração de 6 semanas

consecutivas, 2 vezes por semana. Antes e após cada sessão de treinamento a pressão arterial de cada paciente foi aferida.

Figura 2 – Ilustração do protocolo de exercício físico



Fonte: Autor, 2022.

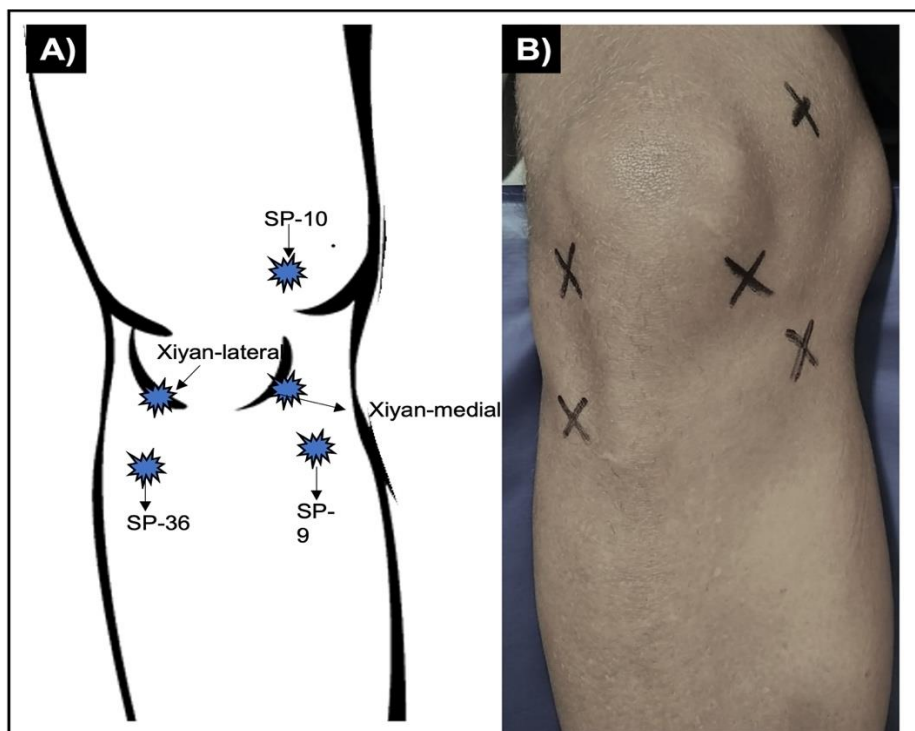
A) Aquecimento na esteira; B) SLR – *seated leg raise* ; C) SLR lateral; D) adução de quadril; E) extensão de joelho em cadeia cinética aberta; F) flexão plantar em pé; G) flexão de joelho em cadeia cinética aberta.

4.6.2 Protocolo de ozonioterapia (OT)

Para a OT foi utilizado um aparelho gerador de ozônio portátil da marca Ozone & Life (modelo: O&L 2.0 SS Digital) com uma ponta injetora (agulha) de calibre 30G, para aplicação de 20 $\mu\text{g/ml}$ de ozônio com volume de 2 mL por ponto, como demonstrado na figura 4 (LOPES DE JESUS et al., 2017, MADRID DECLARATION, 2020). Para a padronização da aplicação de ozônio foram utilizados 5 pontos de acupuntura, como referência, sem o objetivo de realizar a técnica de acupuntura, nas regiões medial e lateral do joelho acometido, sendo eles

SP-10, Xiyian-lateral, Xiyian medial, SP-9 e SP-36, como demonstrado na figura 3 (AL RASHOUD et al., 2014). Utilizando a técnica subcutânea, com a frequência de 2 vezes por semana em um período de 6 semanas, totalizando 12 sessões.

Figura 3 – Pontos de acupuntura para aplicação da OT



Fonte: Autor, 2022.

A) Desenho esquemático referente aos 5 pontos de aplicação pontos de aplicação da OT (SP-10, Xiyian-lateral, Xiyian medial, SP-9 e SP-36); B) Ilustração dos 5 pontos em uma voluntária.

Com relação aos riscos sobre a técnica, cabe destacar que durante a penetração da agulha pode ocorrer pequeno sangramento local, hipersensibilidade no local, pequenas equimoses e hematomas e invasão de microrganismo no local da microlesão realizada pela agulha. No entanto, com intuito de minimizar os efeitos que poderão ser causados com a agulha, com relação à invasão de microrganismos no local da microlesão, o pesquisador realizou a assepsia local com álcool 70% antes de aplicação das agulhas e procedimento foi explicado ao participante sobre o uso da tecnologia. Além disso, o profissional que realizou o agulhamento fez a assepsia das mãos antes e após do atendimento ao participante e sempre utilizou luvas descartáveis. As agulhas utilizadas são de uso único e os perfurocortantes

foram descartados em um recipiente adequado e de paredes rígidas para evitar acidentes. Todos os materiais foram encaminhados para descarte seguindo as normas de biossegurança. Após a realização do agulhamento foi realizada uma nova higienização do local e uma leve pressão para evitar pequenos sangramentos e hematomas. Ademais, a técnica foi realizada por um profissional habilitado e o mesmo seguiu os requisitos de segurança para o uso de ozonioterapia segundo a Declaração de Madrid de 2020.

Figura 4 – Aplicação subcutânea de ozonioterapia no joelho



Fonte: Autor, 2022.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados estatisticamente por meio de técnicas descritivas, na forma de médias e desvios-padrão. O teste de normalidade de *Shapiro-Wilk's* foi utilizado para todas as variáveis. Nos casos em que houve

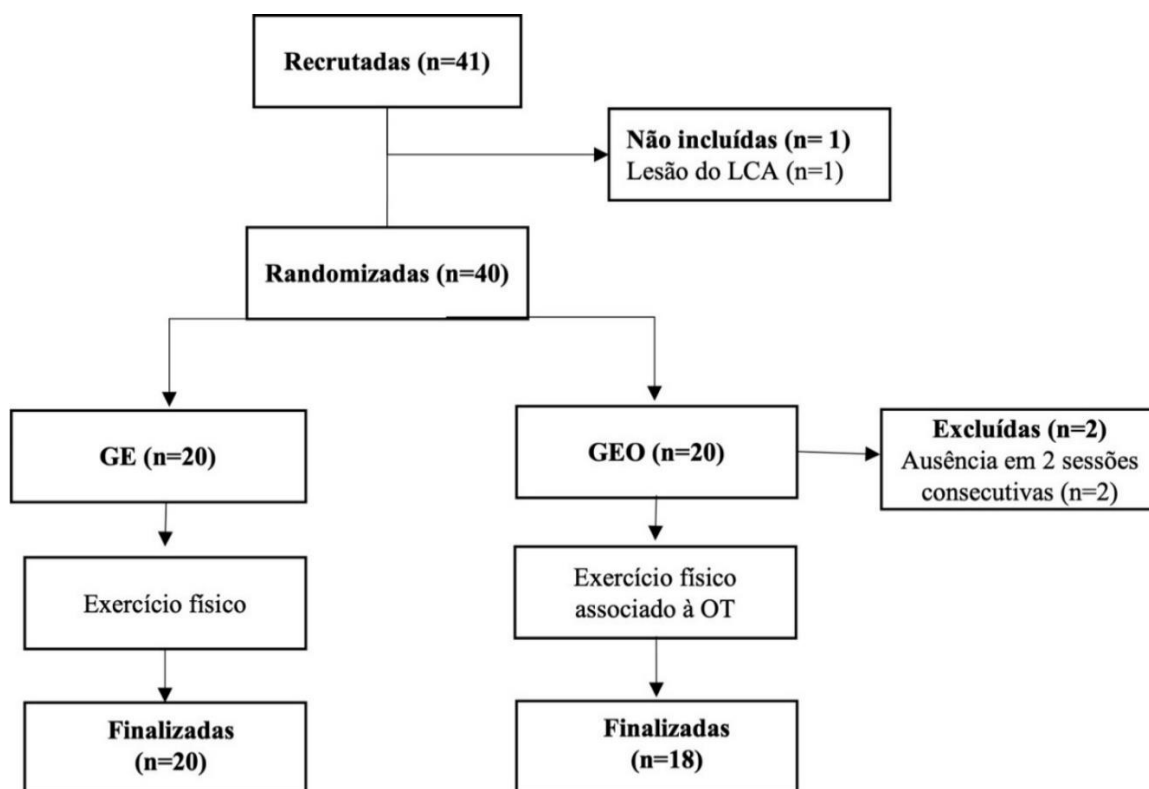
distribuição normal da amostra, as comparações foram feitas utilizando testes *T Student*. Nos casos não paramétricos, o teste de *Mann-Whitney* foi adotado. As análises foram realizadas no software *GraphPad Prism*, versão 6.01. Para as conclusões das análises estatísticas foi utilizado o nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 DADOS DEMOGRÁFICOS E ANTROPOMÉTRICOS

Para a realização desse estudo, 41 voluntárias foram recrutadas. Destas, 40 voluntárias foram selecionadas para participar, de acordo com os critérios de inclusão e randomizadas em 2 grupos: GE e GEO. Durante o período experimental, 2 voluntárias foram excluídas pois faltaram em 2 sessões consecutivas, como demonstrado no diagrama de fluxo (Figura 5).

Figura 5: Diagrama de fluxo das voluntárias recrutadas com OAJ



Fonte: Autor, 2022.

As voluntárias do GE apresentavam idade média de 64,5 anos, peso 73,44 kg e IMC de 27,02. Já, as voluntárias do GEO apresentavam idade média de 62,27 anos, peso 71,38 e IMC de 25,68, não havendo diferença estatística nos parâmetros avaliados. A tabela 2 representa os dados demográficos e antropométricos das voluntárias demonstrados a seguir:

Tabela 1 – Média dos dados demográficos e antropométricos

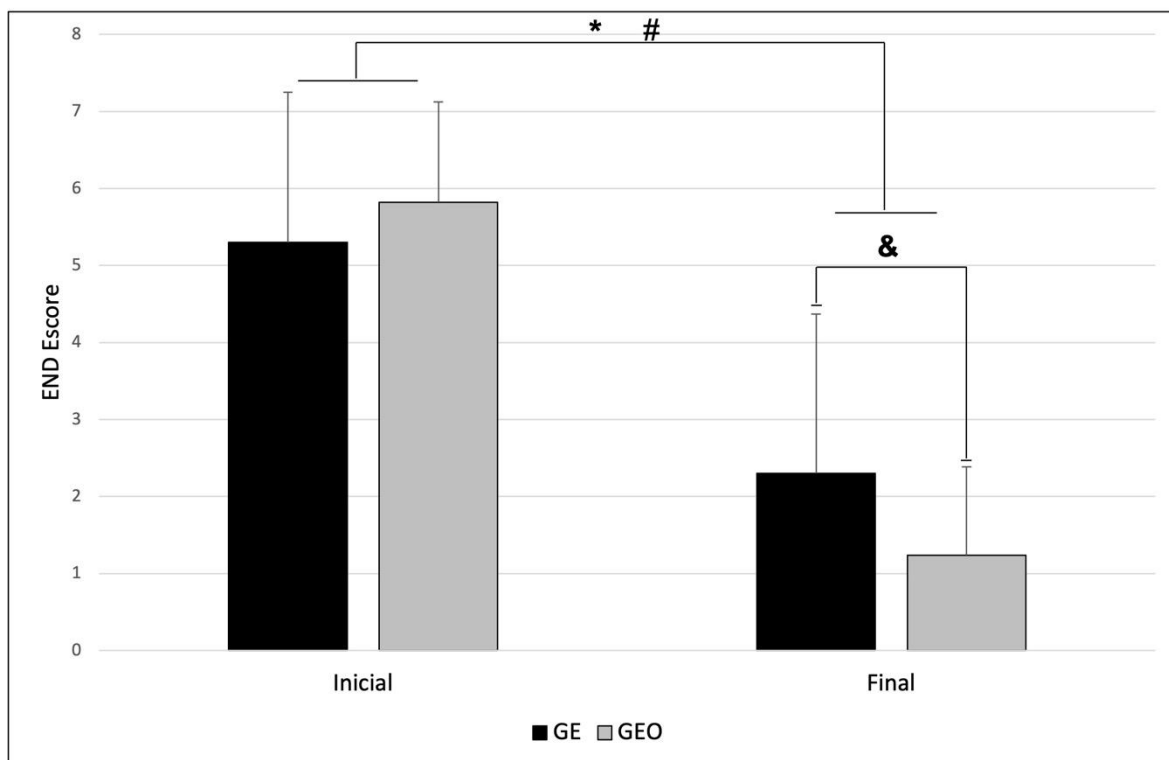
DADOS DEMOGRÁFICOS E ANTROPOMÉTRICOS				
Grupos	Idade (anos)	Peso (Kg)	Altura (m)	IMC (kg/m²)
GE	64,5	73,44	1,65	27,02
GEO	62,27	71,38	1,64	25,68

Fonte: Autor, 2022.

5.2 ESCALA NUMÉRICA DE DOR (END)

Em relação aos dados obtidos através da variável END, os resultados podem ser observados na figura 6. Observa-se que houve uma redução significativa da pontuação da dor em ambos os grupos, sendo 57,58% de melhora no grupo GE (*p <0,00001) e 75,70% no grupo GEO (# p = 0,0001). Entretanto, a pontuação foi ainda menor no GEO comparado ao GE (& p = 0,0218) com tamanho de efeito da amostra de escore grande (r = 0,4154643).

Figura 6 – Gráfico representativo dos valores da avaliação da Escala numérica de dor (END), referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO

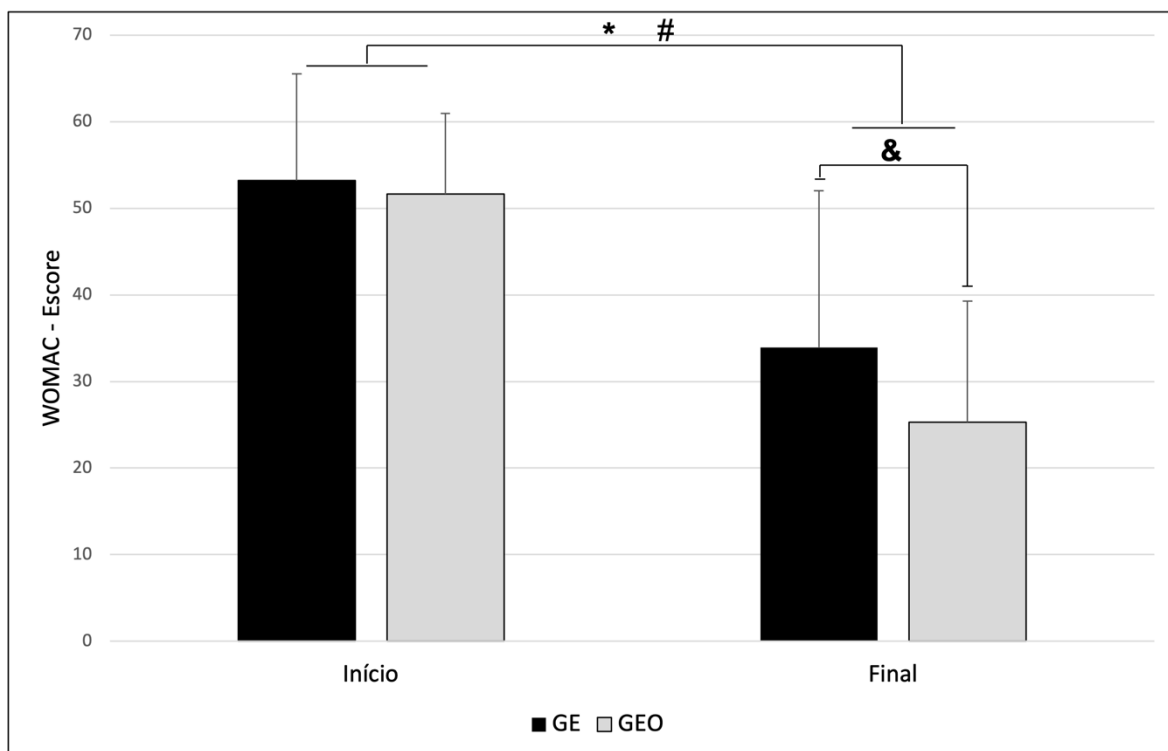


Fonte: Autor, 2021.

5.3 QUESTIONÁRIO *WESTERN ONTARIO AND MCMASTER UNIVERSITIES* OSTEOARTHRITES (WOMAC)

Os valores referentes ao questionário de qualidade de vida WOMAC demonstrado na figura 7. Uma redução do escore após os tratamentos, sendo 34,91% (* $p < 0,0001$) no GE e 50,60% (# $p < 0,0001$) no GEO. Na análise intragrupo foi possível observar um escore menor no GEO quando comparado ao GE (& $p = 0,047$) com tamanho de efeito da amostra de escore grande ($r = 0.3425725$).

Figura 7 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do Questionário de WOMAC, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO

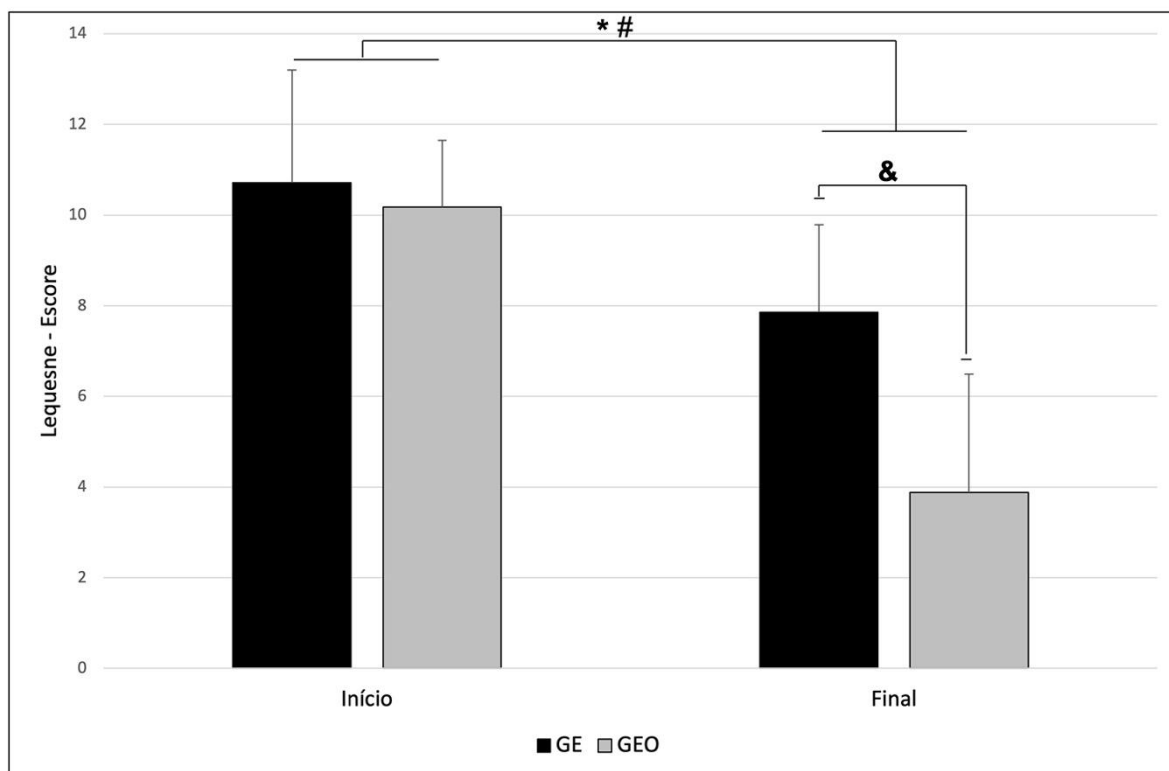


Fonte: Autor, 2021.

5.4 QUESTIONÁRIO *LEQUESNE*

Os dados do questionário de funcionalidade estão representados na figura 8. Foi possível observar uma redução do escore após os tratamentos, sendo 36,16% (* $p < 0,0001$) no GE e 51,38% (# $p < 0,0001$) no GEO. Na análise intragrupo foi possível observar um escore menor no GEO quando comparado ao GE (& $p < 0,0001$) com tamanho de efeito da amostra de escore grande ($r = 0,6557399$).

Figura 8 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do Questionário de *Lequesne*, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO

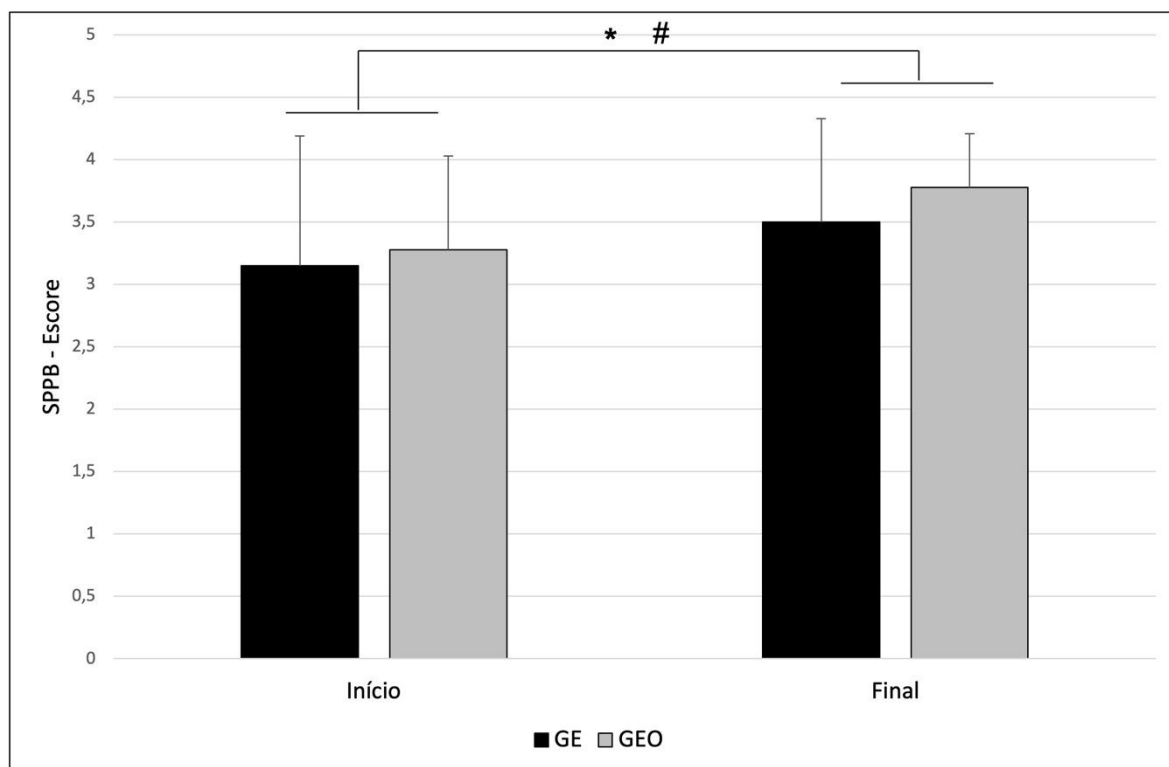


Fonte: Autor, 2021.

5.5 SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY (SPPB)

O resultado do teste de desempenho e equilíbrio estão representados na figura 9. Pode-se observar que após os tratamentos houve um aumento no escore no GE (* $p = 0,0156$) e no GEO (# $p < 0,0158$). Não foi possível observar diferença entre os grupos. O tamanho do efeito das amostras foi de escore médio ($r = -0,2029158$).

Figura 9 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do Questionário de *SPPB*, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO

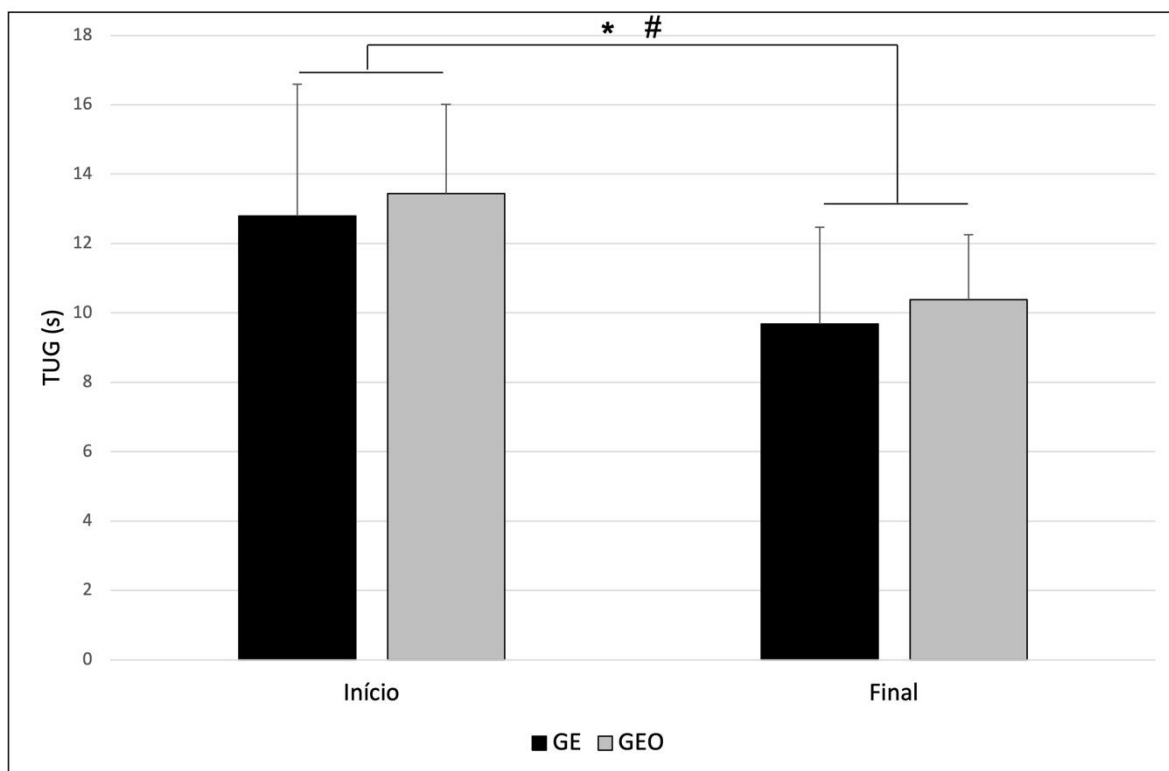


Fonte: Autor, 2021.

5.6 TIMED UP AND GO (TUG)

O teste para desempenho físico, representado pela variável tempo encontra-se representado na figura 10. A análise estatística foi possível verificar uma redução do tempo do teste após ambos os tratamentos sendo 21,13% (* $p < 0,001$) no grupo GE e 20,83 % no grupo GEO (# $p = 0.032$). Entretanto, não foi possível observar diferença entre os tratamentos. O tamanho do efeito das amostras foi de escore médio ($r = -0,1587692$).

Figura 10 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do teste TUG, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO

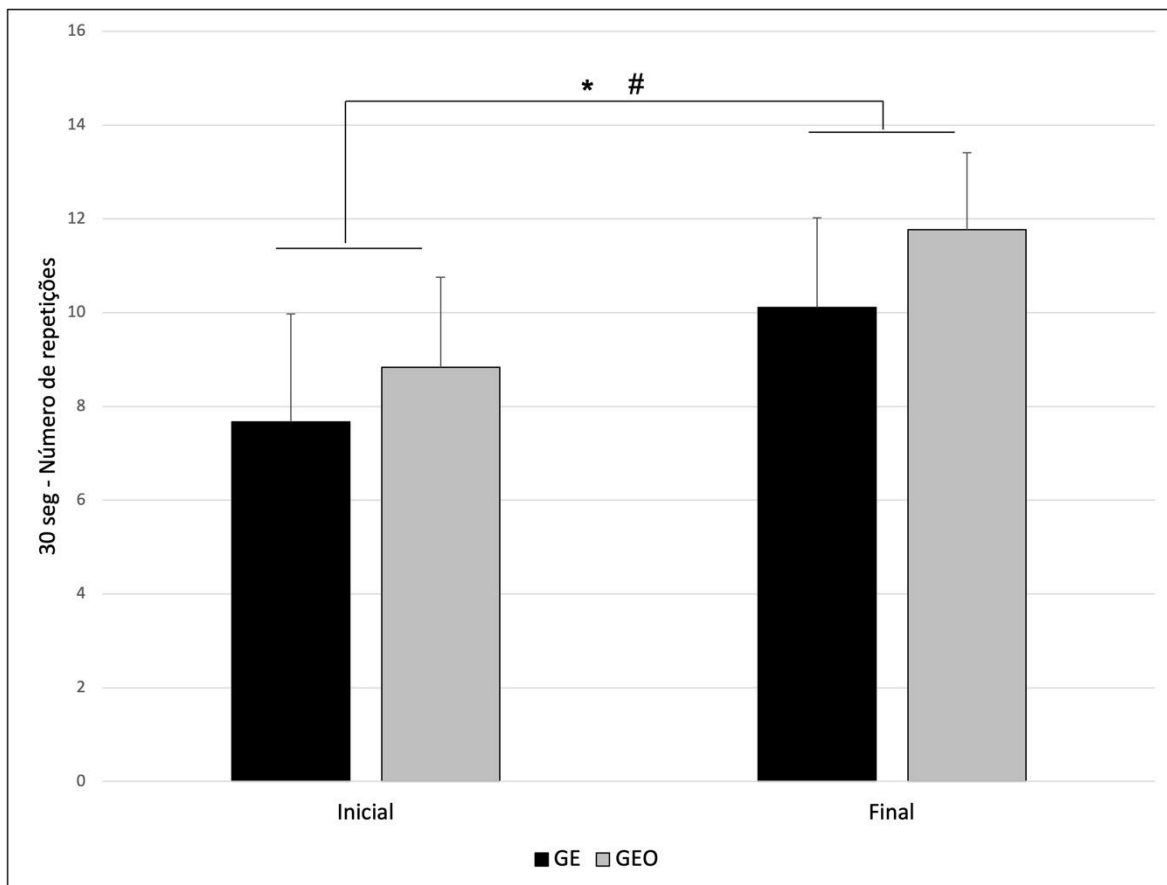


Fonte: Autor, 2021.

5.7 TESTE DE SENTAR E LEVANTAR EM 30 SEGUNDOS

Os valores médios referente ao teste de sentar e levantar de 30 segundos que infere força e resistência de membros inferiores pode ser observado na figura 11. A análise estatística foi possível verificar um aumento no número de repetições após ambos os tratamentos sendo 39,54% (* $p < 0,0001$) no GE e 30,75 % no GEO (# $p = 0.0216$). Não foi possível observar diferença entre os tratamentos. O tamanho do efeito das amostras foi de escore grande ($r = -0.4341729$).

Figura 11 – Gráfico representativo dos valores referente à avaliação do teste de sentar e levantar em 30 segundos, referente a avaliação inicial e final nos grupos GE e GEO



Fonte: Autor, 2021.

5.8 PERCEPÇÃO DO EFEITO GLOBAL

Os valores médios referente à percepção do efeito global dos tratamentos mostrou score médio de 2 pontos para o grupo GE e 3,7 pontos grupo GEO. Desta forma, a maior pontuação foi para o tratamento com as terapias associadas.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo teve a intenção de avaliar os efeitos da OT associada a um protocolo de exercício físico no nível de dor em mulheres com OAJ. Os principais resultados mostram que, tanto as voluntárias que receberam OT em combinação com ao exercício físico, assim como as que receberam apenas exercício aplicado isoladamente, apresentaram redução nível de dor, melhora da funcionalidade no questionário de Lequesne, desempenho físico nos testes de TUG e SPPB e da qualidade de vida no questionário de WOMAC. Entretanto, o maior efeito analgésico e um maior escore de funcionalidade foram observados onde houve a combinação da OT ao programa de exercício físico.

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

Diferentes opções de tratamento para a OAJ estão disponíveis, entretanto elas ainda não são conclusivas e apresentam várias limitações e efeitos adversos (HUANG et al., 2018; XIANG et al., 2020). Como opções de tratamento não farmacológico e não invasivo para OAJ, as diretrizes como a ACR e OARSI recomendam o exercício físico (ZHANG et al., 2010) e, atualmente a OT vem sendo recomendada na prática da reabilitação clínica (De SIRE et al., 2019; NOORIZADEH et al., 2019; SCONZA et al., 2020).

Embora existam comprovações dos efeitos positivos da OT no tratamento de distúrbios articulares (SCONZA et al., 2020) há uma carência na literatura de estudos abordam os efeitos desta modalidade terapêutica aplicada em associação com exercício físico na OAJ em curso.

Clinicamente, as voluntárias recrutadas nesse estudo apresentavam dor em nível moderado nas articulações acometidas, limitação funcional e baixa qualidade de vida, avaliadas através dos testes de END, *Lequesne* e WOMAC, respectivamente. Em 2020 a Associação Internacional para o Estudo da Dor define a dor como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano real ou potencial do tecido. De acordo com Hawkwer et al. (2019), a dor no joelho é o principal sintoma clínico da OAJ e causa limitações funcionais, fadiga, perda de independência, características depressivas que pioram com o tempo e

eventualmente levam à incapacidade, corroborando com as voluntárias recrutadas no presente estudo. Dessa forma, o alívio da dor nas disfunções articulares continua sendo uma necessidade médica primária (HUANG et al., 2018).

Está bem-conceituado que a dor é um sintoma comum relacionado à processos inflamatórios crônicos. Indivíduos com dor crônica frequentemente apresentam níveis alterados de marcadores inatos e adaptativos da função imune, como o do sistema complemento, fator de necrose tumoral todo tipo α (TNF- α), interleucinas do tipo IL-1 β , IL-6, IL-8, interferon do tipo δ (INF- δ), proteína C reativa, fatores que correlacionam com estresse oxidativo tecidual elevado. Ainda, esses fatores estimulam a migração adicional de células inflamatórias para o foco da lesão, as quais tendem a produzir quantidades excessivas de outros mediadores inflamatórios, tais como as ciclooxigenases do tipo 2 (COX-2), prostaglandina E2, óxido nítrico (NO) e outros radicais livres e citocinas inflamatórias adicionais, diretamente correlacionados com o quadro álgico (RAJEEVAN et al., 2015). Ademais, é mostrado que os marcadores anti-inflamatórios podem estar reduzidos em indivíduos que apresentam dores crônicas (ALLEN et al., 2015).

Os dados referentes à dor do presente estudo mostraram que tanto a OT associado ao exercício, assim como o exercício isolado promoveram atenuação significativa da dor após 6 semanas de tratamento. Os efeitos positivos do programa de exercícios podem ser explicados pelo estímulo biomecânico devido a compressão dinâmica, afetando o metabolismo da cartilagem e a estrutura do tecido por uma resposta de mecanotransdução (BARKER et al., 2014). Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que esses estímulos moderados de cargas compressivas são suficientes para preservar a integridade da cartilagem, otimizando efeito anabólicos do tecido articular (HELMARK et al., 2010; BARKER et al., 2014;). Em um estudo de revisão realizado por Li et al., (2015), observou-se que exercício físico exerce efeito modulador da dor decorrente da OAJ. Ainda, literatura atual mostra que o exercício físico promove um fenômeno conhecido como hipoalgesia induzida por exercício, caracterizada por uma diminuição da sensibilidade aos estímulos dolorosos e aumento dos limiares da dor, indo de acordo com os dados observados no presente estudo (WHITTAKER et al., 2020). Entretanto, é relatado que o efeito agudo do exercício na sensibilidade à dor é mais variável em populações que possuem dor crônica, como é o caso das voluntárias estudadas (RICE et al., 2019; CHENOT et al., 2017). Assim, para otimizar os benefícios terapêuticos do exercício,

utilizou-se a OT como um adjuvante ao exercício e interessantemente foi observado que a analgesia foi mais acentuada quando houve a combinação dos estímulos. De acordo com Ostelo et al., (2008) a diferença clínica minimamente relevante (MCID) para a dor é de 2,0 cm e, no presente estudo os tratamentos resultados excederam essa diferença (3 cm no GE e 4,5 cm no GEO), com ênfase para o grupo onde houve a OT.

Pode ser encontrado na literatura ensaios clínicos que obtiveram resultados satisfatórios na redução da dor após tratamento da OAJ com OT (PAOLUCCI et al., 2021; NOORI-ZADEH et al., 2019; MANOTO et al., 2018; FENG et al., 2017). O estresse oxidativo crônico desempenha papel importante na OAJ de modo que a supressão do dano oxidativo pode ser um alvo de terapia importante (LIU-BRYAN et al., 2014; BORRELLI et al., 2015). Sugere-se que, por meio de estresses oxidativos leves repetidos, a OT poderia induzir a regulação positiva de Nrf2, que conseqüentemente transcreverá diferentes AREs. Nrf2 desempenha um papel importante nas vias de sinalização intracelular da inflamação e, essa estimulação poderá resultar em uma melhor resposta ao estresse oxidativo, característica presente em doenças inflamatórias crônicas (SMITH et al., 2017; SAGAI & BOCCI, 2011), como é o caso da OAJ avaliada no presente estudo. O estudo conduzido por Li et al. (2011) mostraram que a ativação da sinalização Nrf2-antioxidante pode atenuar o fator de transcrição nuclear, NF-κB, um regulador chave da resposta inflamatória e conseqüente disfunções degenerativas articulares. Além disso, um estudo em modelo experimental evidenciou que a resposta inflamatória foi atenuada pela supressão de mediadores inflamatórios cruciais e citocinas envolvidas no processo inflamatório (di FILIPPO et al. 2008). Da mesma forma, baixas doses de O₃, como o utilizado no presente estudo (20 µg/mL), também podem ter um papel na regulação da síntese de prostaglandinas, na liberação de bradicinina e no aumento da secreção de macrófagos e leucócitos (PERALTA et al., 2000).

Adicionalmente, a OT pode desempenhar um papel fundamental não apenas no controle da inflamação, mas também na percepção nociceptiva, ativando vias de inibição endógena da dor (opióides endógenos) (BHATIA et al., 2016; BARRAGÁN-MEJÍA et al., 2002; MORENO- FERNÁNDEZ et al., 2019; Vélez et al., 2014).

Assim, o menor escore de dor observadas no grupo experimental que recebeu a OT podem ser atribuídas às propriedades moduladoras do processo inflamatório e produção endógena de neurotransmissores opióides ocasionado pela aplicação de O₃ em pontos específicos do joelho acometido, associado com os efeitos positivos decorrente do exercício físico. Portanto, essa terapia pode ser uma das intervenções não farmacológicas recomendadas como complemento para o tratamento da OAJ, visto que a atenuação da dor é um fator determinante para a recuperação funcional.

A OAJ está acompanhada de alterações musculoesqueléticas, tais como, atrofia e a fraqueza dos músculos periarticulares (TERRACIANO *et al.*, 2013). Diversos fatores estão relacionados a esse processo, destacando os relacionados com a presença de mediadores inflamatórios articulares responsáveis por estimular vias do catabolismo muscular, destaque para o sistema ubiquitina-proteossoma (UPS), que promove a degradação da proteína miofibrilar (AL-NASSAN *et al.*, 2012). Ainda, o aumento da inflamação articular e da dor reduz a utilização dos músculos extensores do joelho, a fim de diminuir a carga e impacto sobre a articulação (BENNEL *et al.*, 2011). A fraqueza muscular, especialmente do quadríceps, torna-se uma das principais repercussões osteomusculares da OAJ (PETTERSON *et al.*, 2008).

No presente estudo, sintomas como dor, edema, instabilidade articular e incapacidade funcional estavam presentes em todas as voluntárias podem também ser atribuídos à fraqueza da musculatura periarticular (PALMIERI *et al.*, 2010). Dellísola *et al.* (2018) encontraram correlação entre a redução da força isométrica do músculo quadríceps, dor e aumento das incapacidades funcionais em indivíduos com OAJ.

Considerados o padrão ouro para OAJ, exercícios de fortalecimento e resistência e propriocepção são comumente usados para tratar esses tipos de pacientes (FRANSEN *et al.*, 2015; TEO *et al.*, 2019; NELLIGAN *et al.*, 2021). Uma revisão sistemática sugere que esses exercícios são eficazes na redução da dor e da funcionalidade relacionada à OAJ (WHITTAKER *et al.*, 2020), corroborando os resultados do presente estudo. Ainda, é plausível descrever que o menor escore de incapacidade foi observado quando a OT foi usada como adjuvante ao exercício, corroborando a hipótese de que as injeções subcutâneas de O₃ podem ser consideradas uma terapêutica segura, confiável e eficaz no gerenciamento de OAJ.

O estudo vigente é o primeiro ensaio clínico a investigar a eficácia da OT aplicada pela via subcutânea em pontos específicos do joelho associado a um protocolo de exercício físico em pacientes com OAJ. Cabe destacar que não foram relatadas complicações maiores ou eventos adversos graves durante os tratamentos. Sendo assim, a utilização da OT associado ao exercício físico, poderiam ser impostos como modalidades terapêuticas para o tratamento da OAJ, visto que é um método minimamente invasivo e apresenta custos relativamente baixos.

Cabe destacar que no presente estudo problemas e limitações foram encontrados, principalmente com relação ao tempo experimental de 6 semanas. Dessa forma, existe a necessidade de darmos continuidade a esse estudo com o propósito de realizarmos um estudo clínico controlado e randomizado de longo prazo, como *follow ups* previamente definido, e assim elucidarmos o potencial terapêutico dessas modalidades propostas para o tratamento da OAJ a longo prazo.

7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a OT em combinação com um programa de exercício físico, assim como o exercício aplicado isoladamente, exerce efeitos positivos na redução da dor, funcionalidade, capacidade física e qualidade de vida de pacientes com OAJ. Entretanto, destaca-se que o uso da OT como complemento do exercício físico exerceu resultados mais favoráveis no controle da dor, recuperação funcional e qualidade de vida na OAJ. Nenhum efeito adverso foi observado neste estudo. Assim, o presente estudo apoia a OT como terapia adjunta ao exercício físico no tratamento da OAJ. Assim, essas modalidades podem ser particularmente relevantes para pacientes que não respondem à terapia medicamentosa, sofrem efeitos adversos à terapia medicamentosa e/ou que não são candidatos à cirurgia.

REFERÊNCIAS

AFSAR, Emrah, et al. Use of the finite element analysis to determine stresses in the knee joints of osteoarthritis patients with different Q angles. **Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering**, 2017, 1061-1067.

ALLEN J, Sun Y, Woods JA. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses. **Prog Mol Biol Transl Sci**. 2015;135:337-54. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.003. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26477921.

ARIANI, A. et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. **Reumatismo**, v. 71, n. S1, p. 5-21, 2019.

AKKAWI, I. Ozone therapy for musculoskeletal disorders Current concepts. **Acta Biomed**. 2020;91(4):e2020191. Published 2020 Nov 12. Disponível em:doi:10.23750/abm.v91i4.8979. Acessado em: 25 de nov. 2021.

BABAEI-GHAZANI, A.; Fadavi, H.R.; Eftekharsadat, B.; Ebadi, S; Ahadi, T; Ghazaei, F.; Khabbaz, M.S. A randomized control trial of comparing ultrasound-guided ozone (O₂-O₃) vs. corticosteroid injection in patients with shoulder impingement. **Am. J. Phys. Med. Rehabil**. 2019, 98, 1018–1025.

BANNURU, R. R., Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., Arden, N., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S. M. A., ... McAlindon, T. E. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**. doi:10.1016/j.joca.2019.06.011.

BARKER, Anna Lucia et al. "Effectiveness of aquatic exercise for musculoskeletal conditions: a meta-analysis." **Archives of physical medicine and rehabilitation**. vol. 95,9 (2014): 1776-86.

BARRAGÁN-MEJÍA, M.G.; Castilla-Serna, L.; Calderón-Guzmán, D; Hernández-Islas, J.L.; Labra-Ruiz, N.A.; Rodríguez-Pérez, R.A.; Angel, D.S. Effect of nutritional status and ozone exposure on rat brain serotonin. *Arch. Med. Res.* 2002, 33, 15–19.

BHATIA, A; Munk, P; Lee, D; Elias, G; Murphy, K. Percutaneous Ozone Treatment for Herniated Lumbar Discs: 1-Year Follow-up of a Multicenter Pilot Study of a Handheld Disposable Ozone-Generating Device. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2019, 30, 752–760.

BENNER, R. W., Shelbourne, K. D., Bauman, S. N., Norris, A., & Gray, T. (2019). **Knee Osteoarthritis. Orthopedic Clinics of North America.** doi:10.1016/j.ocl.2019.05.001. Acessado em: 25 de nov. 2021.

BOCCI V.; Borrelli E.; Travagli, V.; Zanardi I. The ozone paradox: Ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. **Med. Res. Rev.** 2009, 29, 646–682.

BOCCI, V.A.; Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. **Arch. Med. Res.** 2006, 37, 425–435.

BOCCI ,V.; Valacchi G. Free radicals and antioxidants: How to reestablish redox homeostasis in chronic diseases? **Curr. Med. Chem.** 2013, 20, 3397– 3415.

BOCCI V, Zanardi I, Travagli V. Ozone: a new therapeutic agent in vascular diseases. **Am J Cardiovasc Drugs.** 2011;11(2):73-82. doi: 10.2165/11539890-000000000-00000. PMID: 21446774.

BORRELLI E, Alexandre A, Illiakis E, et al. Disc herniation and knee arthritis as chronic oxidative stress diseases: The therapeutic role of oxygen ozone therapy. **J Arthritis** 2015;4:1-7.

BRITTBERG, M.; Gomoll, A.H.; Canseco, J.A.; Far, J.; Lind, M.; Hui, J. Cartilage repair in the degenerative ageing knee. **Acta Orthop.** 2016, 87, 26–38.

BROMBINI GC, Rahal SC, Fabro AT, et al. Use of hyaluronic acid associated with triamcinolone acetate or ozone gas in the treatment of induced osteoarthritis in rabbits. **Acta Cir Bras.** 2021;36(12):e361201. Published 2021 Dec 17. doi:10.1590/ACB361201

CHENOT JF; Greitemann B; Kladny B; Petzke F; Pflingsten M; Schorr SG. Non-Specific Low Back Pain. **Dtsch Arztebl Int.** 2017;114(51-52):883-890.

CHIRUMBOLO S, Valdenassi L, Simonetti V, Bertossi D, Ricevuti G, Franzini M, Pandolfi S. Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19. **Int Immunopharmacol.** 2021 Jul;96:107777. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107777. Epub 2021 May 11. PMID: 34020394; PMCID: PMC8112288.

CONAGHAN PG. Osteoarthritis in 2012: parallel evolution of OA phenotypes and therapies. **Nat Rev Rheumatol** 2013;9:68–70.

DE SIRE A,; Agostini F,; Lippi L et al. Oxygen-Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. **Biomolecules.** 2021;11(3):356. Published 2021 Feb 26. Disponível em:doi:10.3390/biom11030356. Acesso em: 20 nov. 2021.

DI FILIPPO C, Marfella R, Capodanno P, Ferraraccio F, Coppola L, Luongo M, Mascolo L, Luongo C, Capuano A, Rossi F, D'Amico M. Acute oxygen-ozone administration to rats protects the heart from ischemia reperfusion infarct. **Inflamm Res.** 2008 Oct;57(10):445-9. doi: 10.1007/s00011-008-7237-0. PMID: 18827966.

DI PAOLO N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. **Int J Artif Organs.** 2004 Mar;27(3):168-75. doi: 10.1177/039139880402700303. PMID: 15112882.

DRIBAN, Jeffrey B et al. "Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review." **BMC musculoskeletal disorders.** vol. 21,1 332. 29 May. 2020.

ELVIS, A.M.; Ekta, J.S. Ozone therapy: A clinical review. **J. Nat. Sci. Biol. Med.** 2011, 2, 66–70.

FENG X, Beiping L. Therapeutic Efficacy of Ozone Injection into the Knee for the Osteoarthritis Patient along with Oral Celecoxib and Glucosamine. **J Clin Diagn Res.** 2017;11(9):UC01-UC03. doi:10.7860/JCDR/2017/26065.10533.

FERNANDEZ-CUADROS ME, Perez-Moro OS, Albaladejo- Florin MJ, Algarra-Lopez R. Ozone decreases biomarkers of inflammation (c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate) and improves pain, function and quality of life in knee osteoarthritis patients: A before- and-after study and review of the literature. **Middle East Rehabil Heal** 2018.

FERNANDEZ-CUADROS ME, Perez-Moro OS, Mirón-Canelo JA. Could ozone be used as a feasible future treatment in osteoarthritis of the knee? **Divers Equal Heal Care** 2016;13: 232-239.

FRANSEN M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. **Br J Sports Med.** 2015 Dec;49(24):1554-7. doi: 10.1136/bjsports-2015-095424. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26405113.

GOH SL, Persson MSM, Stocks J, et al. Relative Efficacy of Different Exercises for Pain, Function, Performance and Quality of Life in Knee and Hip Osteoarthritis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Sports Med.** 2019;49(5):743-761. doi:10.1007/s40279-019-01082-0.

GOLDRING, Steven R.; GOLDRING, Mary B. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis. **Clinical Orthopaedics and Related Research**®, 2004, 427: S27-S36.

HASHEMI M, Khameneh SMH, Dadkhah P, Mohajerani SA. Effect of intraarticular injection of ozone on inflammatory cytokines in knee osteoarthritis. **J Cell Mol Anesth** 2017;4:37-42.

HAWKER GA. Osteoarthritis is a serious disease. **Clin Exp Rheumatol.** 2019;37

HELLIO, Le Graverand-Gastineau MP. OA clinical trials: current targets and trials for OA. Choosing molecular targets: what have we learned and where we are headed? **Osteoarthritis Cartilage.** 2009 Nov;17(11):1393-401.

HUANG, Zhengping et al. Current status and future prospects for disease modification in osteoarthritis. **Rheumatology (Oxford).** 2018 May 1;57(suppl_4):iv108-iv123.

HULSHOF CTJ, Colosio C, Daams JG, Ivanov ID, Prakash KC, Kuijer P, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of exposure to occupational ergonomic risk factors and of the effect of exposure to occupational ergonomic risk factors on osteoarthritis of hip or knee and selected other musculoskeletal diseases. *Environ Int*. 2019;**125**:554–566.

HUSSAIN SM, Neilly DW, Baliga S, Patil S, Meek R. Knee osteoarthritis: a review of management options. *Scott Med J*. 2016 Feb;**61**(1):7-16. doi: 10.1177/0036933015619588. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27330013.

JONES, Anamaria, et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012, 71.2: 172-179.

JUHL C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014;**66**:622–636.

KNOBLOCH, Thomas J et al. "Regulation of chondrocytic gene expression by biomechanical signals." *Critical reviews in eukaryotic gene expression*.. vol. 18,2 (2008): 139-50.

KURU CS, Olak T, Kavlak B, Aydogdu O, Sahin E, Acar G, Demirbuken I, et al. The effects of therapeutic exercises on pain, muscle strength, functional capacity, balance and hemodynamic parameters in knee osteoarthritis patients: a randomized controlled study of supervised versus home exercises. *Rheumatol Int* 2017;**37**:399–407.

LAIRES PA, Canhão H, Rodrigues AM, Eusébio M, Gouveia M, Branco JC. The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study. *BMC Public Health*. 2018 Apr 11;**18**(1):472. doi: 10.1186/s12889-018-5381-1. PMID: 29642918; PMCID: PMC5894139.

LI JS, Tsai TY, Clancy MM, Li G, Lewis CL, Felson DT. Weight loss changed gait kinematics in individuals with obesity and knee pain. *Gait Posture*. 2019;**68**:461–465

LIU-BRYAN R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. **Nat Rev Rheumatol**. 2015 Jan;11(1):35-44. doi: 10.1038/nrrheum.2014.162. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25266449; PMCID: PMC4374654.

LIU J, Wang T, Zhu ZH. Efficacy and safety of radiofrequency treatment for improving knee pain and function in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. **J Orthop Surg Res**. 2022;17(1):21. Published 2022 Jan 15. doi:10.1186/s13018-021-02906-4.

MANOTO SL, Maepa MJ, Motaung S. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. **Saudi J Biol Sci** 2018;25:672-679.

MAGNUSSON K, Turkiewicz A, Englund M. Nature vs nurture in knee osteoarthritis - the importance of age, sex and body mass index. **Osteoarthritis Cartilage**. 2019;27:586–592.

MENZIES RD, Hawkins JK. Analgesia and improved performance in a patient treated by cooled radiofrequency for pain and dysfunction postbilateral total knee replacement. **Pain Pract**. 2015;15:E54–E5.

MESSIER SP, Mihalko SL, Beavers DP, Nicklas BJ, DeVita P, Carr JJ, Hunter DJ, Lyles M, Guermazi A, Bennell KL, Loeser RF. Effect of High-Intensity Strength Training on Knee Pain and Knee Joint Compressive Forces Among Adults With Knee Osteoarthritis: The START Randomized Clinical Trial. **JAMA**. 2021 Feb 16;325(7):646-657. doi: 10.1001/jama.2021.0411. PMID: 33591346; PMCID: PMC7887656.

MOBASHERI A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. **Ann Phys Rehabil Med** 2016;59:333-9.

Moreno-Fernández, A.; Macías-García, L.; Valverde-Moreno, R.; Ortiz, T.; Fernández-Rodríguez, A.; Moliní-Estrada, A.; De- Miguel, M. Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta Reumatol. Port*. 2019, 44, 244–249.

NELLIGAN RK, Hinman RS, Kasza J, Crofts SJC, Bennell KL. Effects of a Self-directed Web-Based Strengthening Exercise and Physical Activity Program Supported by Automated Text Messages for People With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Intern Med.** 2021 Jun 1;181(6):776-785. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.0991. PMID: 33843948; PMCID: PMC8042569.

NOORI-ZADEH A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. **Complement Ther Med.** 2019 Feb;42:240-247. doi: 10.1016/j.ctim.2018.11.023. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30670248.

OO, Win Min et al. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. **Expert Opin Emerg Drugs.** 2018 Dec;23(4):331-347.

OTERO M, Favero M, Dragomir C, Hachem KE, Hashimoto K, Plumb DA, Goldring MB. Human chondrocyte cultures as models of cartilage-specific gene regulation. **Methods Mol Biol.** 2012;806:301-36. doi: 10.1007/978-1-61779-367-7_21. PMID: 22057461.

PAOLONI, M.; Di Sante, L.; 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, 1337–1344.

PAOLUCCI T, Agostini F, Bernetti A, Paoloni M, Mangone M, Santilli V, Pezzi L, Bellomo RG, Saggini R. Integration of focal vibration and intra-articular oxygen-ozone therapy in rehabilitation of painful knee osteoarthritis. **J Int Med Res.** 2021 Feb;49(2):300060520986705. doi: 10.1177/0300060520986705. PMID: 33641438; PMCID: PMC7923992.

PAREDES-CARNERO X, Escobar J, Galdo JM, Babé JG. Total knee arthroplasty for treatment of osteoarthritis associated with extra-articular deformity. **J Clin Orthop Trauma.** 2018;9:125–132.

PEDERSEN, BK.; Saltin, B. Exercise as medicine: Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sports** 25:1-72, 2015.

PELLETIER, Jean-Pierre, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo: possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2000, 43.6: 1290-1299.

PERALTA C, Xaus C, Bartrons R, Leon OS, Gelpi E, Roselló-Catafau J. Effect of ozone treatment on reactive oxygen species and adenosine production during hepatic ischemia-reperfusion. *Free Radic Res*. 2000 Nov;33(5):595-605. doi: 10.1080/10715760000301121. PMID: 11200091.

RAJEEVAN, MS.; Dimulescu, I.; Murray, J.; Falkenberg, VR.; Unger ER. Pathway-focused genetic evaluation of immune and inflammation related genes with chronic fatigue syn- drome. *Human Immun* 76, 2015.

RE, L., Martínez-Sánchez, G., Bordicchia, M., Malcangi, G., Pocognoli, A., Angel Morales-Segura, M., ... Rojas, A. (2014). Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *European Journal of Pharmacology*, 742, 158–162. doi:10.1016/j.ejphar.2014.08.029

REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (Impresso) / Sociedade Brasileira de Reumatologia.-- Vol.1, no.1 (1957) - Vol.57, no.6 (2017) --- Campinas ISSN 0482-5004.

RICE, D.; Nijs, J.; Kosek E et al. Exercise-Induced Hypoalgesia in Pain-Free and Chronic Pain Populations: State of the Art and Future Directions. *J Pain*. 2019;20(11):1249-1266. doi:10.1016/j.jpain.2019.03.005.

SAGAI, M.; Bocci, V. Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Med. Gas Res*. 2011, 1, 29.

SCHWARTZ-TAPIA, A.; Martínez-Sánchez, G.; Sabah, F. Madrid Declaration on Ozone Therapy. Madrid: International Scientific Committee of Ozone Therapy; *Aepromo*: vol.50, Madrid, Spain, 2015.

SCONZA C, Respizzi S, Virelli L. Oxygen ozone therapy for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review of randomized controlled trials. **Arthroscopy** 2020;36:277-286.

SEYAM, O.; Smith, NL.; Reid, I.; Gandhi, J.; Jiang, W.; Khan, SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. **Med Gas Res.** 2018;8(3):103-110. Published 2018 Sep 25. Disponível em: doi:10.4103/2045-9912.241075. Acesso em: 10 out. 2021.

SILVERWOOD V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. **Osteoarthritis Cartilage.** 2015 Apr;23(4):507-15. doi: 10.1016/j.joca.2014.11.019. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25447976.

SMITH, N.L.; Wilson, A.L.; Gandhi, J.; Vatsia, S.; Khan, S.A. Ozone therapy: An overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. **Med. Gas Res.** 2017, 7, 212–219.

SOPHIA Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. **Sports Health.** 2009;1(6):461-468. doi:10.1177/1941738109350438.

TEO, P. L., Hinman, R. S., Egerton, T., Dziedzic, K. S., & Bennell, K. L. (2019). *Identifying and Prioritizing Clinical Guideline Recommendations Most Relevant to Physical Therapy Practice for Hip and/or Knee Osteoarthritis.* **Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy**, 49(7), 501–512. doi:10.2519/jospt.2019.8676.

TERRACCIANO, C. et al. Differential features of muscle fiber atrophy in osteoporosis and osteoarthritis. **Osteoporos Int.** v. 24, n. 3, p. 1095-100, 2013.

THOMAS, C. M., et al. Chondrocyte death by apoptosis is associated with cartilage matrix degradation. **Osteoarthritis and Cartilage**, 2007, 15.1: 27-34.

ULUSOY, G.R.; Bilge, A.; Öztürk, Ö. Comparison of corticosteroid injection and ozone injection for relief of pain in chronic lateral epicondylitis. **Acta Orthop. Belg.** 2019, 85, 317–324.

VAN DER ESCH M, Steultjens M, Harlaar J, Knol D, Lems W, Dekker J. Joint proprioception, muscle strength, and functional ability in patients with osteoarthritis of the knee. **Arthritis Rheum** 2007;**57**:787–793.

VÉLEZ, B.P. Ozone therapy, a supplement for patients with fibromyalgia. *Ozone Ther. Glob. J.* 2014, 4, 39–49. VINA ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. **Curr Opin Rheumatol.** 2018 Mar;**30**(2):160-167. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479. PMID: 29227353; PMCID: PMC5832048.

VIGNON E, Valat JP, Rossignol M, Avouac B, Rozenberg S, Thoumie P, Avouac J, Nordin M, Hilliquin P. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS). **Joint Bone Spine.** 2006 Jul;**73**(4):442-55. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.001. Epub 2006 May 6. PMID: 16777458.

VISURI T, Mäkelä K, Pulkkinen P, Artama M, Pukkala E. Long-term mortality and causes of death among patients with a total knee prosthesis in primary osteoarthritis. **Knee.** 2016;**23**:162–166.

WHITTAKER JL, Truong LK, Dhiman K, Beck C, Osteoarthritis year in review 2020: Rehabilitation and outcomes, **Osteoarthritis and Cartilage**, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.005>.

WYLDE V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. **Pain.** 2011;**152**:566–572.

XIANG, Anfeng, et al. Laser photobiomodulation for cartilage defect in animal models of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Lasers in medical science**, 2020, 35.4: 789-796.

ZHANG, W1, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. **Osteoarthritis and cartilage**, 2010, 18.4: 476-499.

ANEXO A – Parecer Consubstancial do CEP



UNIVERSIDADE BRASIL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE COMPARATIVA DOS EFEITOS DA FOTOBIMODULAÇÃO E OZONIOTERAPIA SOBRE A DOR E FUNCIONALIDADE DE INDIVÍDUOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO E RANDOMIZADO

Pesquisador: THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34113220.2.0000.5494

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE BRASIL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.229.135

Apresentação do Projeto:

A osteoartrite de joelho (OAJ) é uma doença crônica degenerativa de alta prevalência e causadora de limitação funcional. A fotobiomodulação (PBM) e a ozonioterapia vêm sendo utilizadas como recurso promissor no tratamento da OA de joelho, contudo ainda há uma carência na literatura atual de ensaios clínicos controlados e randomizados a respeito dos melhores parâmetros de utilização desses recursos. O objetivo do presente estudo é avaliar e comparar os efeitos da PBM e ozonioterapia sobre a dor e funcionalidade de indivíduos com OAJ. Para atingir este objetivo será realizado em ensaio clínico controlado e randomizado. Participarão do estudo 60 indivíduos portadores de OAJ (grau II e III), sexo feminino, com idade entre 50 a 70 anos, provenientes da clínica RS Medicina do Bem Estar, localizada na cidade de São Luís – Ma, randomizados em 3 grupos (n= 20): Grupo Controle- Tratamento padrão reabilitador, Grupo Fotobiomodulação (PBM): voluntários serão submetidos a aplicações de laser de baixa intensidade; Grupo Ozonioterapia (OZ): voluntários serão submetidos as aplicações de ozonioterapia. A PBM (808 nm, 100 mW, 4 J) e ozonioterapia (via subcutânea 20 ug/ml com volume de 2 ml por ponto) serão realizadas em bilateralmente em 4 pontos (região medial e lateral) da linha articular do joelho acometido, 2 vezes por semana em um período de 6 semanas, totalizando 12 sessões. Para avaliação dos efeitos do tratamento serão realizadas análises pré e pós-intervenções: índice de dor (EVA); questionários de funcionalidade (Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index [WOMAC] e

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235

Bairro: ITAQUERA

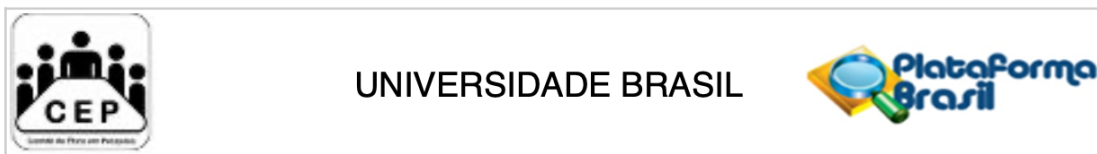
UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 08.230-030

Telefone: (11)2070-0167

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br



Continuação do Parecer: 4.229.135

colegiado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O colegiado acata o parecer do relator considerando o protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1572015.pdf	15/07/2020 10:29:43		Aceito
Outros	cartadeauencia.pdf	15/07/2020 10:12:23	THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO	Aceito
Outros	carta_resposta.pdf	15/07/2020 10:11:05	THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_revisado.pdf	15/07/2020 10:07:17	THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_revisado.pdf	15/07/2020 10:07:04	THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO	Aceito
Outros	curriculoLiviaAssis.pdf	15/07/2020 10:05:23	THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO	Aceito
Outros	CurriculoLattesthiagorezzo.pdf	11/06/2020 08:27:38	THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoThiagorezzo.pdf	10/06/2020 09:06:49	THIAGO CORREIA DA SILVA REZZO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 21 de Agosto de 2020

Assinado por:
DANIEL SOUZA FERREIRA MAGALHAES
(Coordenador(a))

Endereço: RUA CAROLINA FONSECA, 235

Bairro: ITAQUERA

CEP: 08.230-030

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2070-0167

E-mail: comite.etica.sp@universidadebrasil.edu.br

ANEXO B – Comprovantes de estudos publicados

Research, Society and Development, v. 10, n. 1, e59410112072, 2021
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i1.12072>

Terapia por fotobiomodulação: mecanismo de ação e importância clínica no tratamento da osteoartrite de joelho

Photobiomodulation therapy: mechanism of action and clinical importance of treating knee
osteoarthritis

Terapia de fotobiomodulación: mecanismo de acción e importancia clínica del tratamiento de la
osteoartritis de rodilla

Recebido: 18/01/2021 | Revisado: 23/01/2021 | Aceito: 25/01/2021 | Publicado: 31/01/2021

Yuri Victor Barbosa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3297-0119>
Universidade Brasil, Brasil
E-mail: yurifisiocenter@hotmail.com

Thiago Correia da Silva Rezzo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-7688>
Universidade Brasil, Brasil
E-mail: thiagorezzo@gmail.com

Carla Roberta Tim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4745-9375>
Universidade Brasil, Brasil
E-mail: carla.tim@universidadebrasil.edu.br

Patrícia Gabrielli Vassão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-1842>
Universidade Federal de São Paulo, Brasil
E-mail: patriciavassao@gmail.com

Thalita Páez

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4314-0380>
Universidade Brasil, Brasil
E-mail: thalitatp@hotmail.com

Lívia Assis Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8343-3375>
Universidade Brasil, Brasil
E-mail: livia.assis@universidadebrasil.edu.br

Resumo

A osteoartrite do joelho (OAJ) é uma das doenças articulares degenerativa progressiva mais comuns em todo o mundo e também uma das principais causas de incapacidade e danos à qualidade de vida. A terapia de fotobiomodulação (PBMT, do inglês *Photobiomodulation Therapy*) através de laser de baixa intensidade (LLLT, do inglês *Low Level Laser Therapy*) tem mostrado ser um tratamento promissora e com bons resultados para diversas doenças crônicas, incluindo as alterações que acometem o sistema articular. Dentro deste contexto, o objetivo deste estudo é proporcionar, por meio de uma revisão narrativa, uma compreensão das evidências atuais disponíveis sobre o mecanismo de ação e importância clínica da PBMT a laser no tratamento da OAJ. As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficas do *PubMed/MEDLINE*, Biblioteca virtual da saúde (*BVS*), *Web of Science* e *SciELO*. Com base nos estudos revisados por pares, os dados laboratoriais em modelos animais experimentais e estudos clínicos mostram que a PBM é capaz de reduzir a morte de condrócitos, estimular a síntese de componentes da matriz extracelular (MEC), atenuar a liberação de mediadores inflamatórios e proteolíticos presente em doenças articulares crônicas, prevenindo assim a degradação do tecido articular e periarticulares. Consequentemente, clinicamente, pode ser observado melhora da dor, funcionalidade e qualidade de vida do indivíduo acometido com OAJ e tratados com a PBMT a laser. Assim, podemos concluir que a PBMT a laser pode constituir um excelente coadjuvante no tratamento da OAJ, uma vez que é um método não invasivo e também apresenta custos relativamente baixos.

Palavras-chave: Osteoartrite; Reabilitação; Laser; Joelho.

OZONIOTERAPIA: PROPOSTA DE CONTEÚDO LEGISLATIVO
OZONETHERAPY: PROPOSAL FOR LEGISLATIVE CONTENT

Thalita Toffoli Páez¹
Livia Assis¹
Yuri V. B. Silva¹
Thiago C. S. Rezzo¹
Laurita dos Santos¹
Carla Roberta Tim¹

RESUMO

A ozonioterapia se utiliza do gás ozônio produzido artificialmente, para fins terapêuticos no organismo. O ozônio tem funções antioxidante, bactericida, anti-inflamatória e auxilia no processo de reparo. Assim, sua indicação e manejo são variados, diferenciando-se, inclusive, no grau de invasividade. Acontece que, efeitos adversos e danosos podem advir da utilização do tratamento. Não existe legislação própria no ordenamento brasileiro que traga protocolos sobre a ozonioterapia. Em 2018, o Ministério da Saúde incorporou a ozonioterapia como prática integrativa e complementar do Sistema Único de Saúde, desde que aplicada em doses terapêuticas precisas, sem, contudo, estabelecer critérios para a definição da dose a ser aplicada. Necessária a existência de legislação específica e completa a respeito do tema, hábil a trazer parâmetros de aplicação, como profissionais habilitados, exames acautelatórios, responsabilidades. Assim, o presente trabalho tem por escopo propor conteúdo legislativo específico e completo a respeito da ozonioterapia, aplicada em seres humanos. Desta forma, foi realizada uma proposta de uma regulamentação completa de conteúdo legislativo sobre a ozonioterapia. O conteúdo da regulamentação foi consultado em bases eletrônicas na área da saúde e na área jurídica, não houve restrição de idiomas ou datas de publicação. Baseado no referencial teórico e algumas regulamentações incompletas sobre a Ozonioterapia, fez-se um trabalho inédito, que é uma proposta de uma regulamentação completa de conteúdo legislativo sobre a ozonioterapia.

PALAVRAS-CHAVE: Ozonioterapia. Carência. Legislação. Protocolos. Regulamentação.

ABSTRACT

The present work aims to propose specific and complete legislative content regarding ozone therapy, applied to human beings. Ozone therapy uses artificially produced ozone gas for therapeutic purposes in the body. Ozone has antioxidant, bactericidal, anti-inflammatory functions and helps in the repair process. Thus, its indication and management are varied, even differing in the degree of invasiveness. It turns out that adverse and harmful effects can result from the use of the treatment. There is no specific legislation in the Brazilian system that includes protocols on ozone therapy. In 2018, the Ministry of Health incorporated ozone therapy as an integrative and complementary practice of the Unified Health System, provided it is applied in precise therapeutic doses, without, however, establishing criteria for the definition of the dose to be applied. Necessary the existence of specific and complete legislation on the subject, able to bring parameters of application, such as qualified professionals, precautionary exams, responsibilities. Thus, a review of the literature was carried out on electronic bases in the health and legal areas, there were no restrictions on languages or publication dates. Several articles were found, the duplication of titles was eliminated and after reading the abstracts, selected those that best fit the theme of this work. In a next step, a complete reading of all articles was carried out and the theoretical framework of that article was created. After reading and checking the few and incomplete regulations on ozone therapy, an unprecedented work was done, which is a proposal for a complete regulation of legislative content on ozone therapy.


KEYWORDS: Ozone therapy. Deficiency. Legislation. Protocols. Regulation.

¹ Departamento de Engenharia Biomédica, UNIVERSIDADE BRASIL, Brasil. *thalitatp@hotmail.com




Certificado

Certificamos que o trabalho “Efeitos da ozonioterapia em pontos de acupuntura sobre a dor e funcionalidade de indivíduos com osteoartrite de joelho: estudo piloto” de autoria de Thiago Correia da Silva Rezzo, Yuri Victor Barbosa Silva, Carla Roberta Tim, Laurita dos Santos e Lívia Assis Garcia, foi apresentado no III Encontro Científico Internacional de Ozonioterapia e V Simpósio Internacional de Ozonioterapia na Medicina Veterinária promovido pelo Instituto Brasileiro de Ozônio e suas Aplicações, realizado online dias 10, 11 e 12 de setembro de 2021.



Wilfredo Irazabal Urruchi
Coordenador Geral



Jean G. Fernandes Joaquim
Coordenador Científico

[RSD] Carta de aceite

ⓘ Sinalizar para acompanhamento.



Research, Society and Development <articles@rsdjournal.org>



Sáb, 12/03/2022 11:51

Para: Jynani Pichara <contato@drajynanipichara.com>; Rafael Bastos Silva <rafaelbastosilva@yahoo.com.br>; Carla Tim +3 pessoas



Saudações!

Temos a honra de informar que o trabalho intitulado "Potencial terapêutico da ozonioterapia como adjuvante na reabilitação da dor lombar LOMBAR CRÔNICA" foi aceito para publicação na Revista Research, Society and Development - ISSN 2525-3409.

Link para acessar a carta de aceite: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/letterAcceptance>

O artigo estará publicado em até 2 (duas) semanas. Para conferir se o artigo foi publicado faça uma busca no endereço <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/search/search>

Estamos em campanha para aumentar nossa participação no Publons. É importante que os autores e avaliadores endossem a revista. Para endossar a revista utilize o link a seguir:

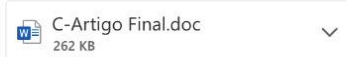
<https://publons.com/journal/243454/research-society-and-development>

O sucesso da Research, Society and Development depende de você. Lembre sempre de referenciar os artigos já publicados na revista relacionados de alguma forma ao assunto do seu trabalho. As citações contribuem para que a revista continue crescendo nas métricas científicas.

Dr. Ricardo Shitsuka
Editor

[RSD] Carta de aceite**Research, Society and Development <articles@rsdjournal.org>**

Seg, 14/03/2022 09:24

Para: Thiago Correia da Silva Rezzo <thiagorezzo@gmail.com>; Yuri Victor Barbosa Silva <yurifisiocenter@hotmail.com> **+4 pessoas**

Saudações!

Temos a honra de informar que o trabalho intitulado "Ozonioterapia: terapia adjuvante no tratamento da osteoartrite de joelho" foi aceite para publicação na Revista Research, Society and Development - ISSN 2525-3409.

Link para acessar a carta de aceite: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/letterAcceptance>

O artigo estará publicado em até 2 (duas) semanas. Para conferir se o artigo foi publicado faça uma busca no endereço <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/search/search>

Estamos em campanha para aumentar nossa participação no Publons. É importante que os autores e avaliadores endossem a revista. Para endossar a revista utilize o link a seguir:

<https://publons.com/journal/243454/research-society-and-development>

O sucesso da Research, Society and Development depende de você. Lembre sempre de referenciar os artigos já publicados na revista relacionados de alguma forma ao assunto do seu trabalho. As citações contribuem para que a revista continue crescendo nas métricas científicas.

Dr. Ricardo Shitsuka
Editor