



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Efetividade da ozonioterapia comparada a outras terapias para dor lombar: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados



Raul Ribeiro de Andrade ^{a,*}, Olavo Barbosa de Oliveira-Neto^b,
Luciano Timbó Barbosa^c, Isabelle Oliveira Santos^d, Célio Fernando de Sousa-Rodrigues^e
e Fabiano Timbó Barbosa^f

^a Centro Universitário Cesmac, Maceió, AL, Brasil

^b Universidade de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Departamento de Morfologia, Piracicaba, SP, Brasil

^c Hospital Geral do Estado Professor Osvaldo Brandão Vilela, Setor de Emergências, Maceió, AL, Brasil

^d Universidade Tiradentes (Unit), Maceió, AL, Brasil

^e Universidade Federal de Alagoas (Ufal), Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde (ICBS), Setor de Anatomia Humana, Maceió, AL, Brasil

^f Universidade Federal de Alagoas (Ufal), Faculdade de Medicina, Maceió, AL, Brasil

Recebido em 29 de janeiro de 2019; aceito em 16 de junho de 2019

Disponível na Internet em 11 de setembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Dor lombar;
Ozônio;
Efetividade do
tratamento;
Qualidade de vida

Resumo

Justificativa e objetivos: A lombalgia é uma enfermidade prevalente na população adulta, que tem sua qualidade de vida afetada consideravelmente. Com intuito de resolver este problema, desenvolveram-se várias terapias. Um exemplo é a ozonioterapia. Objetivamos neste estudo determinar a efetividade da ozonioterapia para alívio da dor lombar em pacientes adultos, quando comparada a outras terapias (esteroide e placebo).

Método: Usamos de ensaios clínicos randomizados para comparar a efetividade do ozônio e de outras terapias para o alívio da dor lombar em adultos (Prospero: CRD42018090807). Dois revisores independentes analisaram as bases Medline (1966-Abril/2018), Scopus (2011-Maio/2018), Lilacs (1982–Maio/2018) e Embase (1974–Março/2018). Como descritores, usamos termos *ozone* e *pain*. Temos como variável primária o alívio da dor e como variáveis secundárias: complicação, grau de satisfação, qualidade de vida e recorrência da dor.

Resultados: Os seis ensaios clínicos selecionados, de 779 artigos identificados, mostram que o grupo do ozônio é mais efetivo para o alívio da dor lombar, porém, foram classificados em sua maioria com alto ou incerto risco de viés (Handbook Cochrane). A metanálise referente à efetividade no alívio da dor não apresentou diferença significante entre os grupos no período de três meses (RR = 1,98; 95% IC: 0,46-8,42; $p = 0,36$; 366 participantes). Também denotou maior efetividade em seis meses do grupo ozônio em relação a outras terapias (esteroide e placebo) (RR = 2,2; 95% IC: 1,87-2,60; $p < 0,00001$; 717 participantes).

* Autor para correspondência.

E-mail: raul.r.andrade@hotmail.com (R.R. Andrade).

<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.06.007>

0034-7094/© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Low back pain;
Ozone;
Effectiveness
of treatment;
Quality of life

Conclusões: A revisão sistemática demonstrou que ozonioterapia usada por seis meses para alívio da dor lombar é mais efetiva do que outras terapias. Entretanto, esse resultado não é definitivo, visto que foram usados dados de estudos com moderado a alto risco de viés.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials

Abstract

Background and objectives: Low back pain is a prevalent disease in the adult population, whose quality of life is considerably affected. In order to solve this problem, several therapies have been developed, of which ozone therapy is an example. Our objective in this study was to determine the effectiveness of ozone therapy for lumbar pain relief in adult patients compared to other therapies (steroid and placebo).

Method: We used randomized clinical trials to compare the effectiveness of ozone and other therapies for lumbar pain relief in adults (Prospero: CRD42018090807). Two independent reviewers searched the Medline (1966-April/2018), Scopus (2011-May/2018), Lilacs (1982-May/2018), and Embase (1974-March/2018) databases. We use the terms ozone and pain as descriptors. The primary variable was pain relief and the secondary ones were complication, degree of satisfaction, quality of life, and recurrence of pain.

Results: Of the 779 identified articles, six selected clinical trials show that ozone therapy is more effective for lumbar pain relief; however, they were mostly classified as having a high or uncertain risk of bias (Cochrane Handbook). The meta-analysis regarding the effectiveness of pain relief did not show a significant difference between groups in the three-month period (RR = 1.98, 95% CI: 0.46–8.42, $p = 0.36$; 366 participants). It also showed greater effectiveness of the ozone therapy at six months compared to other therapies (steroid and placebo) (RR = 2.2, 95% CI: 1.87–2.60, $p < 0.00001$; 717 participants).

Conclusions: The systematic review has shown that ozone therapy used for six months for lumbar pain relief is more effective than other therapies; however, this result is not definitive as data from studies with moderate to high risk of bias were used.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A lombalgia é uma afecção comum em todo o mundo, principalmente na população adulta entre 40 e 80 anos, com uma prevalência estimada de 11,9%.¹ No Brasil há uma grande heterogeneidade de estudos, que mostram uma prevalência anual em adultos de 50%.² Sua relevância é tamanha que foram desenvolvidas várias formas de mensurar o quanto a dor lombar afeta a qualidade de vida das pessoas. Entre essas estão a *Backill Questionnaire* e *Oswestry Disability Index*.³

A lombalgia tem diversas formas de tratamento, pode ser desde o mais conservador com exercícios⁴ até mesmo os mais invasivos, como a necessidade de procedimento de cirúrgico.⁵ As medidas mais comuns são as farmacológicas, com o uso de paracetamol, dipirona, opioide, anti-inflamatórios não esteroidais, antidepressivos, relaxantes musculares e corticoides.⁶

Outras formas terapêuticas foram desenvolvidas, como é o caso do uso injetável de esteroide na região lombar – seja por acesso transforaminal ou por acesso

interlaminar ao espaço epidural.⁷ Dessa mesma forma, a mistura oxigênio-ozônio tem sido usada como um método opcional ou complementar para o alívio da dor lombar.⁸

Segundo Bocci et al.,⁸ a ozonioterapia tem se tornado um procedimento gratificante, especialmente quando comparado à cirurgia. O seu benefício se dá desde a inibição da inflamação, correção de isquemia e estase venosa, até a indução reflexa da liberação de endorfinas, promove um mecanismo analgésico antinociceptivo.⁸

O Conselho Federal de Medicina (CFM) do Brasil estabeleceu, em sua resolução 2.181/2018, que a ozonioterapia é um procedimento experimental, só pode ser usada em experimentação clínica dentro dos protocolos do sistema dos Comitês de Ética em Pesquisa – CEP/Conep.⁹ Já a Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz) apresentou ao CFM evidências recentes que demonstram que a Ozonioterapia é a melhor dentre as técnicas existentes para o tratamento de dor lombar e da hérnia de disco.¹⁰

A negativa por parte do CFM não impediu o Senado brasileiro de aprovar o projeto de lei 9.001/2017, que autoriza a prescrição da ozonioterapia em todo o território

nacional. No momento (18 de maio de 2019) o projeto de lei está em tramitação na Câmara dos Deputados, aguarda parecer do relator na Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF).¹¹

A controvérsia sobre o uso ou não do ozônio como terapia adjuvante permanece. Assim, é relevante responder o quão efetivo é o uso da ozonioterapia com injeções percutâneas no tratamento de dor lombar.

Com base nisso, esta revisão sistemática se propôs a determinar a efetividade da ozonioterapia comparada a outras formas terapêuticas para alívio da lombalgia em pacientes adultos.

Método

Protocolo

Um protocolo foi desenvolvido *a priori* e registrado no Prospero – *International prospective register of systematic review* (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018090807) da Universidade de York no dia 14 de Março de 2018, com número CRD42018090807. O *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (Prisma-P) 2015 *statement* foi usado como referência para o relato dos dados desta revisão sistemática com metanálise.¹²

Critérios de elegibilidade

Participantes: Foram incluídos estudos com pacientes com idade superior a 18 anos, masculino ou feminino, diagnosticados com dor lombar em hospitais ou clínicas para terapia da dor.

Fizemos estudos de ensaios clínicos randomizados. Excluímos artigos duplicados e que não tinham descrição completa dos dados.

Sobre os tipos de intervenções, os estudos apresentaram um grupo com participantes tratados com ozonioterapia percutânea para dor lombar e o grupo comparação contou com participantes tratados com outro tipo de terapia para lombalgia, como esteroides e placebo.

Identificação dos estudos

As bases de dados usadas foram:

- 1) Medline (*Medical Analysis and Retrieval System Online*) via Pubmed (de 1966 a abril de 2018) por meio da estratégia (ozone[MeSH Terms] OR ozone[Text Word]) AND (pain[MeSH Terms] OR pain[Text Word]);
- 2) Embase (*Excerpta Medica database*) via Elsevier por meio da estratégia (low back pain/exp OR acute low back pain OR back pain, low OR chronic low back pain OR loin pain OR low back pain OR low backache OR low backpain OR lowback pain OR lower back pain OR lumbago OR lumbal pain OR lumbal syndrome OR lumbalgia OR lumbalgia OR lumbar pain OR lumbar spine syndrome OR lumbar syndrome OR lumbodinia OR lumbosacral pain OR lumbosacral root syndrome OR

lumbosacroiliac strain OR pain, low back OR pain, lumbosacral OR strain, lumbosacroiliac OR backache/exp OR back ache OR back pain OR back pain syndrome OR backache OR backpain OR dorsalgia OR pain, back) AND (ozone therapy/exp OR ozone therapy) (de 1974 a março de 2018);

- 3) Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) disponível em Biblioteca Virtual em Saúde - BVS (de 1982 a maio de 2018) por meio da estratégia (tw:(tw:(ozone)) OR (tw:(ozônio)) OR (tw:(ozono)) AND (tw:(tw:(dor lombar)) OR (tw:(low back pain)) OR (tw:(dolor de espalda); e
- 4) *Scopus Preview* (de 2011 a maio de 2018) via Elsevier por meio da estratégia (Title-abs-key (ozone) AND Title-abs-key (low back pain).
- 5) Além disso, foram observadas as referências dos artigos incluídos e das revisões sistemáticas prévias sobre essa temática, sem restrição de idioma, data ou formato do documento.

Seleção dos estudos

Dois revisores independentes (RRA e FBT) analisaram títulos e resumos provenientes das estratégias de busca. Os estudos inicialmente selecionados foram lidos na íntegra para verificar se atendiam aos critérios de inclusão e às variáveis selecionadas. Contatamos os autores dos estudos não disponíveis na íntegra para obtenção dos dados faltantes. Discordâncias na seleção foram resolvidas em reuniões de consenso entre os revisores.

Avaliação do risco de viés

Foi usada uma ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados.¹³ Essa ferramenta se baseia em sete pontos: 1) Geração de sequência aleatória; 2) Ocultação da alocação; 3) Cegamento de participantes e profissionais; 4) Cegamento de avaliadores de desfecho; 5) Desfechos incompletos; 6) Relato de desfecho seletivo; e 7) Outras fontes de viés.

Cada ponto foi avaliado em todos os artigos por dois autores (RRA e FBT) de modo independente, as divergências foram resolvidas em reunião de consenso. Os pontos avaliados foram classificados como 1) Alto risco de viés; 2) Baixo risco de viés; 3) Risco de viés incerto.

Variáveis

A variável primária foi alívio da dor, consideraram-se efeito e tempo de acompanhamento do sintoma nos estudos. O alívio foi caracterizado como ausência total da dor referida pelos pacientes ou por uma Escala Visual Analógica (EVA) menor do que um.

As variáveis secundárias foram complicações inerentes ao procedimento, grau de satisfação, qualidade de vida e recorrência da dor, consideraram-se tempo de acompanhamento dos estudos. As complicações foram definidas em síncope, hematoma, cefaleia e qualquer outra considerada

pelos autores dos estudos incluídos. Grau de satisfação foi definido como reação do paciente ao tratamento recebido.¹⁴ Qualidade de vida foi definida como aspecto da vida caracterizado por bem-estar físico ou mental.¹³ Recorrência da dor foi definida como retorno do sintoma após seu alívio completo.

Análise estatística

As variáveis dicotômicas foram analisadas com Risco Relativo (RR) e o Intervalo de Confiança de 95% (IC), por meio de um Modelo de Efeitos Randômicos (MER). Se o efeito foi ausente, calculamos a Diferença de Risco (DR) com 95% IC e uso do MER. Para variáveis contínuas, a média e o desvio-padrão foram usados para gerar a Diferença Média (DM) com 95% IC e uso do MER.

O RevMan 5.3 (*Cochrane Collaboration*) foi usado para metanálise e o nível de heterogeneidade estatística foi calculado com testes do qui-quadrado, quantificado pelo teste de Higgins (I^2) com valor de $p < 0,10$

ou $< 10\%$ e valores de $I^2 > 50\%$ foram considerados substanciais.

Análise de sensibilidade

Na presença de heterogeneidade estatística ($I^2 > 50\%$), foi feita a análise de sensibilidade pelo método de retirada de artigos que pudessem favorecer o aparecimento dessa heterogeneidade. Esse método não tem aplicabilidade quando apenas dois estudos estão envolvidos na análise.

Resultados

Seleção dos estudos

Com as estratégias de busca para cada base de dados, encontramos 624 artigos, cujos títulos e resumos foram lidos para analisar os que tinham potencial de responder a pergunta de nossa revisão, como demonstrado no fluxograma da [figura 1](#).

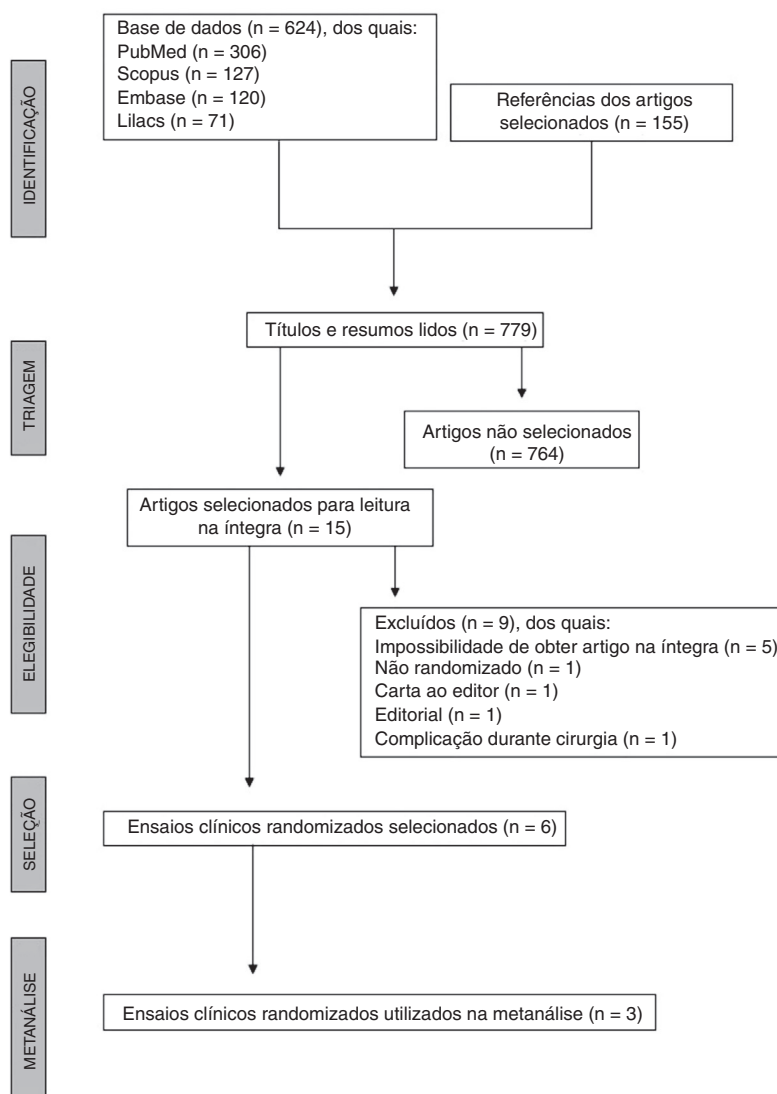


Figura 1 Fluxograma que sumariza o processo de seleção dos artigos originais.



Figura 2 Sumário do risco de viés.

Foram então identificados 15 artigos para leitura na íntegra. Desses apenas seis¹⁵⁻²⁰ permanecerem para a análise final. Dos nove excluídos, cinco²¹⁻²⁵ não foram adquiridos na íntegra mesmo que tenhamos tentado entrar em contato com seus autores, um²⁶ não se tratava de ensaio clínico randomizado, um²⁷ era uma carta ao editor de revista, um²⁸ compunha um editorial e um²⁹ era referente a complicações durante procedimento cirúrgico.

Foram analisadas as 155 referências dos seis artigos selecionados, porém não foram identificados novos estudos de interesse para esta revisão.

Avaliação dos estudos

Os estudos foram avaliados como com risco de viés, alto risco de viés, baixo risco de viés e risco de viés incerto, conforme demonstrado na [figura 2](#).

1. Geração de sequência aleatória: Dos seis artigos selecionados, quatro foram considerados com baixo risco de viés, pois relataram o uso de um computador ou sistema informático¹⁶⁻¹⁸ ou uma tabela de randomização.²⁰ Dois foram considerados risco de viés incerto, uma vez que não demonstram como foram randomizados.^{15,19}

2. Ocultação da alocação: Dos seis artigos selecionados, apenas um foi considerado com baixo risco de viés, pois, além de ter uma central de alocação, também usou seringas cobertas com selo opaco e à prova d'água.¹⁶ Enquanto cinco foram considerados com risco incerto de viés, já que não relataram informações suficientes para definir o sigilo.¹⁷⁻²⁰

3. Cegamento de participantes e profissionais: Apenas um estudo foi considerado com baixo risco de viés, pois relata que informa aos participantes a possibilidade de esses pertencerem ao grupo placebo sem que eles tomem conhecimento disso.¹⁶ Um apresenta alto risco de viés, pois dá a entender que os pacientes sabiam a qual grupo pertenciam.¹⁵ E quatro estudos apresentaram risco de viés incerto, por os autores não deixarem claro o sigilo tanto dos profissionais quanto dos participantes.¹⁷⁻²⁰

4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Quatro estudos apresentaram baixo risco de viés, pois os autores deixam claro que os avaliadores eram cegos quanto ao tipo de tratamento instituído.^{15,16,19,20} Enquanto dois estudos apresentaram risco de viés incerto, pois os autores não relataram quem foram os responsáveis pela avaliação do desfecho.^{17,18}

5. Desfechos incompletos: Três estudos demonstraram baixo risco de viés por não apresentar perda de participantes durante o seguimento.^{17,19,20} Enquanto três estudos foram considerados com risco de viés incerto por não relatar quantos pacientes fizeram o seguimento,¹⁸ por existir discordância entre tabela e texto, pode ser ou não um erro de digitação,¹⁵ e ter uma discordância entre o texto e tabela quanto ao número de perdas, porém as perdas foram justificadas.¹⁶

6. Relato de desfecho seletivo: Quatro estudos foram apontados com baixo risco de viés por apresentar nos resultados todas as variáveis propostas.^{16,17,19,20} Enquanto dois foram considerados com alto risco de viés, por apresentar como resultado dados que não foram propostos nas variáveis, apenas abordados como critérios de inclusão,¹⁸ e por não apresentar nos resultados de algumas variáveis propostas.¹⁵

7. Outras fontes de viés: Apenas um estudo foi considerado com baixo risco de viés, considerou-se que foi o único a descrever satisfatoriamente a análise estatística, inclusive o cálculo do tamanho da amostra.¹⁶ Os outros cinco estudos descreveram os testes estatísticos usados, porém, não justificaram a quantidade de participantes de cada estudo.^{15,17-20}

Variáveis

As características dos grupos, doses, número de participantes, variáveis e considerações dos ensaios clínicos randomizados foram sumarizadas na [tabela 1](#).¹⁵⁻²⁰

Só foi possível fazer metanálise da variável alívio da dor. Não foi possível fazer metanálise das variáveis: qualidade de vida, recorrência da dor, grau de satisfação e complicações. ([figs. 3 e 4](#))

Alívio da dor: Cinco estudos usaram essa variável, três desses a usaram como alívio completo da dor^{15,16,19} e dois usaram a escala visual analógica de dor.^{17,18} A metanálise só foi possível com três meses, usou dois estudos.^{15,16} Não houve diferença estatística significativa entre os grupos com o uso de ozônio e outras terapias (RR = 1,98; 95% IC: 0,46-8,42; $p = 0,36$; 366 participantes); e com seis meses com o uso de três estudos,^{15,16,19} denotou com significância estatística que o ozônio tem benefício superior comparado a outras terapias (RR = 2,2; 95% IC: 1,87-2,60; $p < 0,00001$; 717 participantes).

Recorrência da dor: Essa variável não foi abordada por qualquer dos ensaios clínicos randomizados selecionados.

Grau de satisfação: Essa variável foi considerada em apenas um estudo.¹⁷

Qualidade de vida: Apenas dois estudos consideraram essa variável,^{16,20} porém adotaram medidas diferentes.

Complicações: Quatro estudos usaram como variável as complicações inerentes ao procedimento.^{16-18,20}

Análise de sensibilidade

Só foi possível fazer metanálise sobre a variável alívio da dor com os tempos de seguimento de três meses^{15,16} e seis meses.^{15,16,19}

Durante o seguimento de três meses, houve heterogeneidade estatística nos dois estudos usados^{15,16} ($Tau^2 = 0,89$; $Chi^2 = 4,52$; $df = 1$, $p = 0,03$; $I^2 = 78\%$). No entanto, a retirada de um dos estudos para analisar a sensibilidade estatística

Tabela 1 Sistematização dos ensaios clínicos randomizados e suas contribuições para a metanálise

Estudo ano	Grupos	N	Doses	Variáveis	Considerações
Bonetti 2005	Ozônio Depomedrol	156 151	3 mL (20 $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$) 2 mL (80 mg)	Alívio da dor: ozônio (117/156 com alívio total) > Depomedrol (50/156 com alívio total) em 6 meses.	Características dos pacientes: dor lombar e ciática aguda ou crônica com duração de um a 20 meses.
Zambello 2006	Ozônio Kenacort	180 171	5 mL (10-20 $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$) 80 mg	Alívio da dor: ozônio (72,7% dos pacientes tiveram alívio total da dor) > Kenacort (45% dos pacientes tiveram alívio total da dor) – 3 semanas ($p < 0,05$); Ozônio (70% dos pacientes tiveram alívio total da dor) > Kenacort (31,5% dos pacientes tiveram alívio total da dor) em 6 meses ($p < 0,05$).	Todos os participantes apresentavam dor lombar com irradiação em nervo ciático nos últimos 180 dias e foram não responsivos a tramadol, AINES, esteroide e relaxantes musculares.
Gallucci 2007	Ozônio + Kenacort Kenacort	82 77	5-7 mL (28 $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$) + 2 mL (40 mg. mL^{-1}) 2 mL (40 mg. mL^{-1})	Qualidade de vida: ozônio (74% dos pacientes apresentaram ODI maior que 20) > Kenacort (47% dos pacientes apresentaram ODI maior que 20) – 6 meses ($p < 0,01$). Complicações: Não houve complicações.	Todos os pacientes queixavam-se de dor por ao menos oito semanas e tiveram pobre resposta ou nenhuma resposta a tratamento conservador com psicoterapia e/ou AINES e/ou esteroide intramuscular. Usou <i>Oswestry Disability Index</i> (ODI) para avaliar a qualidade de vida.
Canovas 2009	Ozônio Rf Rf + Ozônio	10 10 10	5-15 mL (27 $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$) 40 V; 120 s 5-15 mL (27 $\mu\text{g}.\text{mL}^{-1}$) + 40V; 120 s	Eficácia analgésica: ozônio+Rf (90% apresentaram melhoria de 6,9 pontos na EVA) > ozônio (80% apresentaram melhora de 6,1 pontos na EVA) > Rf (80% apresentaram melhoria de 1,4 pontos na EVA) em 6 meses ($p < 0,05$). Complicações: Não houve complicações.	Pacientes apresentavam clínica de dor lombar severa com escala analógica visual maior de seis, com duração maior do que 3 meses e resistência ao tratamento conservador (medicações orais e fármacos epidurais). Eficácia analgésica foi avaliada por melhor na Escala Visual Analógica (EVA).

Sistematização dos ensaios clínicos randomizados e suas contribuições para a metanálise

Estudo ano	Grupos	N	Doses	Variáveis	Considerações
Paoloni 2009	Ozônio	36	20 mL (25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	Alívio da dor: ozônio (61% dos pacientes tiveram alívio total da dor) > Placebo (33% dos pacientes tiveram alívio total da dor) em 6 meses ($p < 0,01$). Qualidade de vida: Ozônio (Diferença média no <i>Backill questionnaire</i> : +13) > Placebo (Diferença média no <i>Backill questionnaire</i> : +5,6) – Não significativa. Complicações: Não houve complicações.	Pacientes apresentavam dor lombar aguda com ou sem irradiação para uma perna por 10 dias e sem episódios de dor nos últimos 3 meses. Usou o <i>Backill Questionnaire</i> para avaliar qualidade de vida.
	Placebo	24	Falsa agulha		
Canovas 2015	Ozônio	17	3-8 mL (30%)	Eficácia analgésica: Rf+ozônio (pacientes apresentaram melhoria de 4,1 pontos na EVA) > ozônio (pacientes apresentaram melhoria de 1,9 ponto na EVA) ($p = 0,02$) Rf+ozônio > Rf (pacientes apresentaram melhoria de 1,7 ponto na EVA) ($p = 0,009$) em 12 meses; Grau de satisfação: Rf+ozônio (88,2% apresentaram 1–2 pontos) > Rf (70,5% apresentaram 1–2 pontos) > ozônio (65,6% apresentaram 1–2 pontos) – ($p < 0,01$) Complicações: Não houve complicações.	Pacientes apresentam dor lombossacra irradiando para nãdega, uni ou bilateral, não radicular com EVA entre 7-9. Relata ser um estudo prospectivo observacional, porém descreve toda intervenção. Grau de satisfação em escala própria de 1–7 pontos, quanto menor o valor, maior o grau de satisfação.
	Rf	17	2 Hz; 10 ms; 60 V		
	Rf + Ozônio	17	3-8 mL (30%) +2 Hz; 10 ms; 60		

AINES, Anti-inflamatórios não esteroidais; N, Número de participantes; Rf, Radiofrequência.

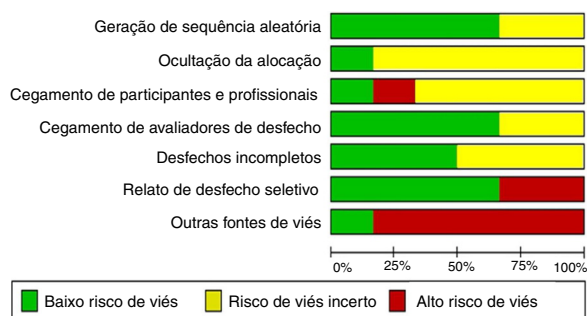


Figura 3 Gráfico de risco de viés.

resulta na impossibilidade de se fazer metanálise. Assim, a análise de sensibilidade não se fez necessária.

Durante o seguimento dos seis meses não houve heterogeneidade estatística entre os três estudos^{15,16,19} ($Tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 0,37$; $df = 2$, $p = 0,83$; $I^2 = 0\%$).

Discussão

A metanálise evidenciou que o alívio da dor após seis meses de seguimento com a ozonioterapia se mostrou superior a outras formas terapêuticas ($p < 0,00001$) e que não há diferença na efetividade com três meses de seguimento ($p = 0,36$). Isso denota que até o presente momento não há suporte nas evidências analisadas para uso corriqueiro desse fármaco.

Uma revisão sistemática com metanálise³⁰ apresentou resultado favorável à ozonioterapia ($p < 00001$), porém os autores incluíram o estudo de Gallucci et al.,²⁰ que não reporta alívio da dor, mas sim qualidade de vida por meio do *Oswestry Disability Questionnaire*, junto dos demais^{15,16,19} que usaram como boa resposta o alívio da dor.

Todos os estudos analisados¹⁵⁻²⁰ aparentaram ser favoráveis ao uso da ozonioterapia para o tratamento de dor lombar, porém com a ferramenta de avaliação do risco de viés da Colaboração Cochrane.¹³ A maioria dos estudos¹⁵⁻²⁰ se mostrou com alto ou incerto risco de viés, a ocultação da alocação e o cegamento de participantes e profissionais

foram os tópicos de maior risco, por não deixar claro se foram executados ou como isso foi feito.

Os estudos de Zambello et al. (2006),¹⁹ Canovas et al. (2009),¹⁸ Canovas et al. (2015),¹⁷ Bonetti et al. (2005)¹⁵ e Gallucci et al. (2007)²⁰ demonstraram significância estatística em favor do ozônio, porém a descrição da estatística e a falta de cálculo do tamanho da amostra nos faz questionar tais resultados. Apenas Paoloni et al.¹⁶ descreveram satisfatoriamente a análise estatística. No entanto, é o único estudo que compara com placebo.

Nenhum estudo selecionado nesta revisão analisou recorrência da dor. Em outra revisão sistemática,³¹ foi considerada em um estudo observacional que comparou o ozônio com reeducação postural, apontou como melhor resposta a recorrência da dor no grupo com ozônio.³² Apesar de os estudos selecionados em nossa revisão não considerarem a recorrência da dor, pudemos observar que ela está presente se observarmos as tabelas que denotam diminuição do alívio da dor nos grupos durante os seguimentos.

Em nossos resultados apenas o estudo de Canovas et al.¹⁷ reportou grau de satisfação dos pacientes por meio de uma escala de impressão global de mudança da dor que variou de um a sete. Os autores não relataram referência dessa escala, o que nos leva a concluir que foi criada por eles a partir de análise subjetiva da dor.

O estudo de Paoloni et al.,¹⁶ que usou o *Backill questionnaire* para avaliar mudança na qualidade de vida durante o tratamento de dor lombar, apresentou uma diferença média significativa em favor do ozônio de 10,3 em três meses e 8,9 em seis meses, enquanto o estudo de Gallucci et al.,²⁰ que usou o *Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire* e calculou o *Oswestry Disability Index* (referência < 20%), apresentou uma melhoria em 74% dos pacientes do grupo ozônio contra 47% do grupo esteroide em seis meses ($p < 0,01$). Por usarem escalas diferentes, não foi possível fazer metanálise.

Canovas et al. (2009), Canovas et al. (2015), Paoloni et al. (2009) e Gallucci et al. (2007)^{16-18,20} apontaram que a ozonioterapia é um procedimento seguro por não apresentar complicações durante o seguimento. Em outra revisão sistemática³⁰ foram relatadas algumas complicações, de hematoma subcutâneo no sítio de punção a acidente

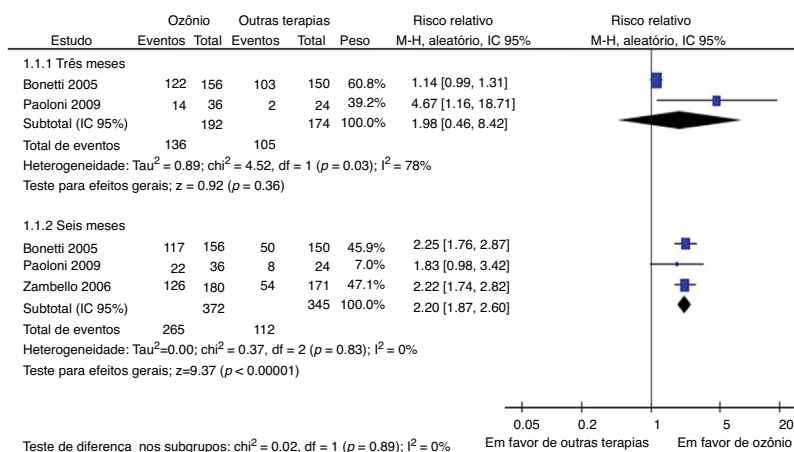


Figura 4 Metanálise que incluiu três estudos da variável alívio da dor.

vascular encefálico de sistema vertebrobasilar, porém esta revisão incluiu estudos observacionais e relatos de casos.

Limitação do estudo

Nesta revisão sistemática consideramos os dados dos procedimentos de ozonioterapia, as falhas metodológicas de cada estudo selecionado e exploramos a possibilidade de heterogeneidade entre os estudos. O alto risco de viés dos estudos pode ser um fator limitante de nossos resultados, além da impossibilidade de adquirir na íntegra alguns estudos.

Nossos dados denotam a necessidade de um maior rigor metodológico por parte dos ensaios clínicos randomizados para uso da ozonioterapia para o tratamento de dor lombar. Sugerimos que a ocultação da alocação, o cegamento de participantes e profissionais e a descrição do cálculo do tamanho da amostra sejam levados em consideração para a formulação de novas pesquisas que possam indicar ou contraindicar essa forma de terapia.

Conclusão

A revisão sistemática demonstrou que a ozonioterapia usada por mais de seis meses para o alívio da dor lombar é mais efetiva do que outras formas de terapia, entretanto esse resultado não é definitivo, uma vez que foram usados dados de estudos com moderado a alto risco de viés.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Hoy D, Bain C, Williams G, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2028–37.
- Nascimento P, Costa L. Prevalência da dor lombar no Brasil: uma revisão sistemática. *Cad Saúde Pública*. 2015;31:1141–55.
- Longo UG, Loppini M, Denaro L, et al. Rating scales for low back pain. *Br Med Bull*. 2010;94:81–144.
- Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, et al. Bed rest for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:1–42.
- Brazil AV, Ximenes AC, Radu AS, et al. Diagnóstico e tratamento das lombalgias e lombociatalgias. *Rev Bras Reumatol*. 2004;44:419–25.
- Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs*. 2010;70:387–402.
- Beyaz SG. Comparação das técnicas transforaminal e interlaminar de injeções epidurais de esteroides para o tratamento de dor lombar crônica. *Rev Bras Anesthesiol*. 2017;67:21–7.
- Bocci V, Borrelli E, Zanardi I, et al. The usefulness of ozone treatment in spinal pain. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:2677–85.
- Conselho Federal de Medicina. Resolução 2.181, de 20 de abril de 2018. *Diário Oficial da União*. (131):106.
- Associação Brasileira da Ozioterapia. Conheça a verdade sobre a “nota de repúdio contra o projeto de Lei da ozonioterapia” [Internet]. 2017. Disponível em: <http://www.aboz.org.br/noticias/conheca-a-verdade-sobre-a-nota-de-repudio-contra-o-projeto-de-lei-da-ozonioterapia-773/>.
- Brasil. Projeto de lei nº 9001, de 01 de novembro de 2017. Senado [Internet]. 2017. Disponível em: <http://www.camara.gov.br/sileg/integras/1543767.pdf>.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Rev Esp Nutr Humana y Diet*. 2016;20:148–60.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. Cochrane Collab [Internet]. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.
- Shnaider I, Chung F. Outcomes in day surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19:622–9.
- Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, et al. Intraforaminal O(2)-O(3) versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:996–1000.
- Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34:1337–44.
- Canovas L, Oduña J, Huete A, et al. Radiofrecuencia pulsada (Rf) y ozono intradiscal en el alivio del dolor discogénico: experiencia en 51 casos. *Rev Soc Española del Dolor*. 2015;22:27–31.
- Cánovas L, Castro M, Martínez-Salgado J, et al. Ciática: tratamiento con ozono intradiscal y radiofrecuencia del ganglio de la raíz dorsal frente a cada una de estas dos técnicas. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16:141–6.
- Zambello A, Fara B, Tabaracci G, et al. Epidural steroid injection vs paravertebral o 2 o 3 infiltration for symptomatic herniated disc refractory to conventional treatment a prospective randomized study. *Riv Ital di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2006;3:123–7.
- Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, et al. Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Can J Chem Eng*. 2007;242: 907–13.
- Gallucci M. Ozone versus steroid in the treatment of lumbar pain. *Int J Ozone Ther*. 2011;10:41.
- Re L, Malcangi G, Davison G, et al. A randomized clinical study on pain in patients treated with ozone and NSAIDs. *Int J Ozone Ther*. 2011;10:42.
- Alonso JCA, Joya MC, Hidalgo SP. Prospective and randomized study in patients with low back pain or sciatic pain with ozonotherapy treatment. *Patol del Apar Locomot*. 2007;5:46–54.
- Melchionda D, Milillo P, Manente G, et al. Treatment of radiculopathies: a study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012;26:467–74.
- Zhang Y, Chen F, Wu S. Clinical observation on O3 acupoint injection for treatment of low back pain. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2007;27:115–6.
- Gjonovich A, Sattin GF, Giroto L, et al. Lombalgie ribelli: l'ossigeno-ozono terapia a confronto con altre metodiche resistenti al dolore: oxygen-ozone therapy compared with other methods. *Riv di Neuroradiol*. 2001;14 Suppl 1:8–35.
- Bonetti M, Fontana A, Coticelli B, Intraforaminal OO. Ozone therapy and lower back pain reply: changes of intra-aneurysmal pressure during coiling. 2006:4–471.
- Houghton VM. Measuring the effect of novel therapies for back pain. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:784–7.
- Vanni D, Galzio R, Kazakova A, et al. Intraforaminal ozone therapy and particular side effects: preliminary results and early warning. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158:491–6.
- Steppan J, Meaders T, Muto M, et al. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:534–48.
- Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva MNN. Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta Reum Port*. 2018:172–81.
- Apuzzo D, Giotti C, Pasqualetti P, et al. An observational retrospective/horizontal study to compare oxygen-ozone therapy and/or global postural re-education in complicated chronic low back pain. *Funct Neurol*. 2014;29:31–9.