

OZONIOTERAPIA NO TRATAMENTO DA DOR LOMBAR
REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

2013



CENTRO COCHRANE
DO BRASIL

CENTRO COCHRANE DO BRASIL

Rua Borges Lagoa, 564 Conj. 63

Vila Clementino - São Paulo – SP

CEP: 04038-000

Fone/Fax: (011) 5575-2970

E-mail: cochrane.dmed@epm.br

Home Page: www.centrocochranedobrasil.org

Ozonioterapia no tratamento da dor lombar

PERGUNTA

A ozonioterapia é efetiva e segura no tratamento da dor lombar?

Sumário

PERGUNTA	2
RESUMO	4
1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVOS	7
3 MÉTODOS	8
3.1 Desenho do estudo	8
3.2 Local	8
3.3 Critérios da seleção dos estudos para a revisão	8
3.4 Tipos de participantes	8
3.5 Tipos de Intervenção	8
3.6 Tipos de Desfechos	8
3.7 Estratégia de Busca para identificação dos Estudos	9
3.8 Extração de dados e Avaliação da qualidade metodológica	10
3.9 Análise e apresentação dos resultados	12
3.10 Potenciais conflitos de interesses:	12
4 RESULTADOS	13
4.1 Resultado da Estratégia de Busca	13
4.2 Estudos Incluídos	14
4.3 Estudos excluídos	22
4.4 Qualidade dos estudos incluídos	22
4.5 Características dos Pacientes estudados	22
4.6 Análises das intervenções	22
4.7 Segurança da intervenção	29
5 DISCUSSÃO	30
6 CONCLUSÕES	32
7 REFERÊNCIAS	34

RESUMO

Contexto: A dor lombar é um dos mais frequentes e importantes problemas que afetam a população mundial e seu tratamento ainda é controverso. A ozonioterapia tem surgido como um método de tratamento, mas ainda persistem questões quanto a sua efetividade e segurança.

Objetivos: Determinar a efetividade e segurança da ozonioterapia no tratamento da lombalgia inespecífica e da lombociatalgia.

Métodos: Revisão sistemática, segundo a metodologia da Colaboração Cochrane. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados que testaram a ozonioterapia isolada ou associada comparada a placebo ou outra opção de tratamento ativo.

Resultados principais: Foram incluídos oito ensaios clínicos randomizados. Há uma grande heterogeneidade entre os estudos no critério de inclusão de participantes, tipo de intervenção realizada, controle e mensuração de desfecho, o que dificultou a realização de metanálise. Não foi observada efetividade da ozonioterapia no tratamento de lombalgia inespecífica (dois estudos). Dois estudos observaram melhores resultados com a ozonioterapia em médio e longo prazo, comparado a placebo ou a anti-inflamatório, para o tratamento de lombociatalgia aguda. Três estudos verificaram maior efetividade da ozonioterapia em longo prazo se comparado à injeção de esteroides no tratamento da lombociatalgia crônica, secundária a hérnia de disco. Um estudo verificou maior efetividade em longo prazo da ozonioterapia se comparado a radiofrequência pulsada, e outro estudo também verificou superioridade da injeção intradiscal de ozônio associado a colagenase se comparada a cirurgia de discectomia.

Conclusões: Existe evidência de superioridade em longo prazo da ozonioterapia se comparada à injeção de esteroides, radiofrequência e cirurgia aberta. São necessários mais estudos com metodologia adequada e comparação da ozonioterapia a procedimentos placebos, assim como estudos comparando as diversas doses e meios de aplicação de ozônio.

1 INTRODUÇÃO

A dor lombar é um dos sintomas mais frequentes e a cada ano um entre cinco adultos apresentarão essa queixa, sendo a segunda mais frequente localização de dor, superada apenas pela cefaleia na população mundial.(Balagué 2007).

No Brasil, cerca de 10 milhões de pessoas apresentam incapacidade associada à dor lombar e pelo menos 70% da população terá algum episódio dessa condição ao longo da vida. A prevalência relatada de dor lombar no Brasil varia de 6,0% a 8,0% no total, e os indivíduos da faixa etária de 50 a 59 anos apresentam a prevalência mais elevada (7,7%) (Oliveira 2008). Seu impacto socioeconômico é substancial sendo a causa mais frequente de incapacidade em pessoas de menos de 45 anos de idade. A dor na região lombossacral é uma das doenças mais comuns nos trabalhadores e constitui uma das principais causas de absenteísmo nos locais de trabalho. Estima-se que a lombalgia afete mais da metade dessa população em alguma época da sua vida produtiva (Noriega-Elío 2005).

Os episódios agudos com duração inferior a três meses correspondem a 90% dos casos e normalmente são benignos e não necessitam de tratamento específico. Entretanto entre 5% a 15% dos casos agudos uma causa estabelecida precisa ser investigada e tratada adequadamente. A dor lombar crônica com duração superior a três meses ocorre em menos de 10% dos casos, mas é um dos principais problemas de saúde de países industrializados com custos de 100 a 200 bilhões de dólares anualmente (Katz 2006).

A lombalgia é definida como dor na região póstero-inferior do tronco entre o último arco costal e a prega glútea. A lombociatalgia é definida como dor lombar que irradia pelo trajeto do nervo ciático. A lombalgia pode ser primária ou secundária a outra doença, de causa específica ou não, com ou sem envolvimento neurológico. A lombalgia sem causa definida corresponde a 90% dos casos e são denominadas de

lombalgia inespecíficas ou mecânicas. As lombociatalgia são associadas a situações nas quais ocorre compressão radicular como na hérnia de disco, estenose do canal medular e síndrome do piriforme.

O diagnóstico da lombalgia baseia-se essencialmente no exame físico e na anamnese, e são raros os casos que necessitam de exames de imagem, que apresentam baixa correlação com a verdadeira causa da dor.

Inúmeros tratamentos são propostos para a lombalgia, desde os farmacológicos como analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e miorelaxante, aos não farmacológicos como fisioterapia, massagem, acupuntura, quiropraxia, educação e intervenções psicológicas e comportamentais, entre outros. Quando esses métodos não-invasivos não surtem o resultado esperado existem opções cirúrgicas, reservados aos casos com comprovada alteração morfológica (ex: hérnia de disco). Como os resultados da cirurgia são também muitas vezes insatisfatórios, várias técnicas minimamente invasivas tem sido propostas recentemente. As intervenções por técnicas percutâneas podem ser descompressivas como a discólise química, núcleo-discectomia, nucleoplastia e tratamento descompressivo e anti-inflamatório com a discólise com mistura de oxigênio e ozônio (ozonioterapia).

O ozônio com fins terapêuticos (ozônio medicinal) é uma mistura de 95% de oxigênio e 5% de ozônio e embora utilizado em medicina desde o início do século passado, seu uso estendeu-se a partir da Primeira Guerra Mundial, quando era utilizado para desinfecção de feridas. O ozônio pode ser utilizado de diversas maneiras dependendo da condição alvo. A discólise com mistura de O₂ e O₃ com infiltração perirradicular e periganglionar é uma técnica mais difundida na Europa, principalmente na Itália e na Alemanha. Os mecanismos de ação que estão atualmente sendo investigados incluem a capacidade de oxigenação intra e transtecidual com redução da hipóxia e estase venosa, a redução de processos mediados por células por inibição de proteinases e aumento de citocinas, e a inibição de processo inflamatório e de liberação de mediadores de dor. Há ainda o efeito direto do ozônio nos mucopolissacarídeos do núcleo pulposo com ruptura das moléculas de água e encolhimento do disco, diminuindo a compressão nas raízes nervosas.

2 OBJETIVOS

- Determinar a efetividade e segurança da ozonioterapia no tratamento da lombalgia inespecífica e da lombociatalgia.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Revisão Sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados.

3.2 Local

Centro Cochrane do Brasil

3.3 Critérios da seleção dos estudos para a revisão

Apenas ensaios clínicos controlados e randomizados serão incluídos nessa revisão.

3.4 Tipos de participantes

- Pessoas com mais de 18 anos de idade com diagnóstico de lombalgia inespecífica ou lombociatalgia.

3.5 Tipos de Intervenção

- Ozonioterapia comparada a placebo
- Ozonioterapia comparada a outras intervenções.

3.6 Tipos de Desfechos

- Dor

- Capacidade funcional
- Qualidade de vida
- Satisfação do paciente
- Efeitos adversos

3.7 Estratégia de Busca para identificação dos Estudos

A Estratégia de Busca utilizada nas bases bibliográficas para a identificação dos estudos foi realizada por meio de busca sensibilizada onde utilizamos palavras e descritores oficiais do assunto buscado que permitiu uma busca abrangente e a identificação de um grande número de estudos.

As bases de dados pesquisadas foram: Medline e Embase via Elsevier, CENTRAL - Cochrane Library via OVID, LILACS – Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde e do Caribe via Biblioteca Virtual em Saúde.

Os termos oficiais utilizados para a busca do Medline e Embase foi os seguintes: *EMTREE - ozone therapy DESDE 2006; 'oxygen therapy'/exp DESDE 1986.*

A descrição das estratégias de busca por bases de dados estão na Tabela 1.

Tabela 1. Descrição das Estratégias de Busca por bases de dados.

Bases de dados	Estratégias
<p>Medline e Embase via Elsevier</p>	<p>OZONONIO TERAPIA</p> <p>#1 'ozone therapy'/exp OR 'oxygen therapy'/exp</p> <p>DOR LOMBAR</p> <p>#2 'low back pain'/exp OR 'acute low back pain' OR 'back pain low' OR 'chronic low back pain' OR 'loin pain' OR 'low backache' OR 'low backpain' OR 'lowback pain' OR lower back pain OR lumbago OR lumbal pain OR</p>

	lumbal syndrome OR lumbalgia OR lumbalgia OR lumbar pain OR lumbar spine syndrome OR lumbar syndrome OR lumbodynia OR lumbosacral pain OR lumbosacral root syndrome OR lumbosacroiliac strain OR pain low back OR pain lumbosacral OR strain lumbosacroiliac
Cochrane Library (CENTRAL)	#1 (ozone therapy or oxygen therapy).af. #2 low back pain.af. #1 AND #2
Lilacs	ozonio/uso terapêutico OR "OZONIOTERAPIA" OR "OZONIO TERAPIA" OR "OZONIO USO TERAPÊUTICO" Filtro para Humanos

*Data de acesso as bases: 31/05/2013

3.8 Extração de dados e Avaliação da qualidade metodológica

A estratégia de busca identificou os artigos relevantes. Cada um dos artigos foi revisado por dois revisores independentes. Todos os dados foram extraídos pelos dois revisores. Detalhes relacionados à população, períodos de tratamento, base demográficos, foram extraídos independentemente. Um terceiro revisor foi consultado para ajudar a resolver diferenças quanto à classificação da qualidade dos artigos. A qualidade de cada ensaio foi realizada independentemente pelos dois revisores usando *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias* (Higgins, 2011).

Tabela 2: Avaliação da Colaboração Cochrane para risco de viés

Domínio	Descrição	Julgamento
Randomização	Descrição do método utilizado para gerar a sequência de alocação com detalhes suficientes para permitir avaliação se resultará em grupos comparáveis	A sequência de alocação foi gerada de maneira adequada?
Alocação	Descreve o método utilizado para ocultação da sequência de alocação com detalhes suficientes para determinar se a alocação da intervenção poderia ser conhecida antes ou durante o acompanhamento?	A ocultação da alocação foi adequada?
Participantes e pesquisadores cegos quanto a intervenção?	Descreve todas as medidas utilizadas para cegar os participantes do estudo e pesquisadores de qual intervenção o participante recebeu. Fornece alguma informação se o ocultamento foi efetivo?	O conhecimento da alocação da intervenção foi adequadamente prevenido durante o estudo?
Dados de desfecho incompletos	Descreve todos os dados dos desfechos, incluindo perdas e exclusões na análise? Quando há perdas e exclusões, descreve o número em cada grupo de intervenção e razões?	As perdas no seguimento foram adequadamente relatadas e analisadas?
Desfecho seletivo	Estabelecer qual a possibilidade da utilização de desfecho seletivo	Os resultados do estudo são livres de sugestão de desfecho seletivo?
Outras fontes de viés	Descrição de qualquer dúvida sobre possíveis vieses não analisados anteriormente	O estudo é aparentemente livre de outros problemas que pode levar a alto risco de viés?

Baixo risco de erro sistemático ou viés: todos os critérios apropriadamente aplicados;

Moderado risco de erro sistemático ou viés: um ou mais critérios com métodos desconhecidos quanto à aplicação;

Alto risco de erro sistemático ou viés: um ou mais critérios inapropriadamente aplicados ou não aplicados.

3.9 Análise e apresentação dos resultados

A análise quantitativa foi feita pelo princípio de “intenção de tratar”. Quando possível, os dados foram sumarizados em metanálises, utilizando-se o software Review Manager 5.2, desenvolvido pela Colaboração Cochrane. Para dados dicotômicos, calculou-se o Mantel-Haenszel Odds Ratio (OR) e seu respectivo Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%). Para resultados estatisticamente significativos calculou-se também o NNT (número necessário para tratar). NNT é o número de pacientes que necessita ser tratado com o objetivo de prevenir um evento em relação ao grupo controle, sendo calculado como o inverso da diferença de risco.

Para análise de variáveis contínuas foi calculada a diferença de médias com intervalo de confiança de 95%.

A heterogeneidade entre os resultados dos estudos é avaliada pelo cálculo do teste de Qui-quadrado ($p < 0,1$ indica heterogeneidade) e o teste I^2 ($> 50\%$ representa heterogeneidade). Possíveis causas de heterogeneidade são diferenças na população, intervenções e avaliações dos desfechos.

3.10 Potenciais conflitos de interesses:

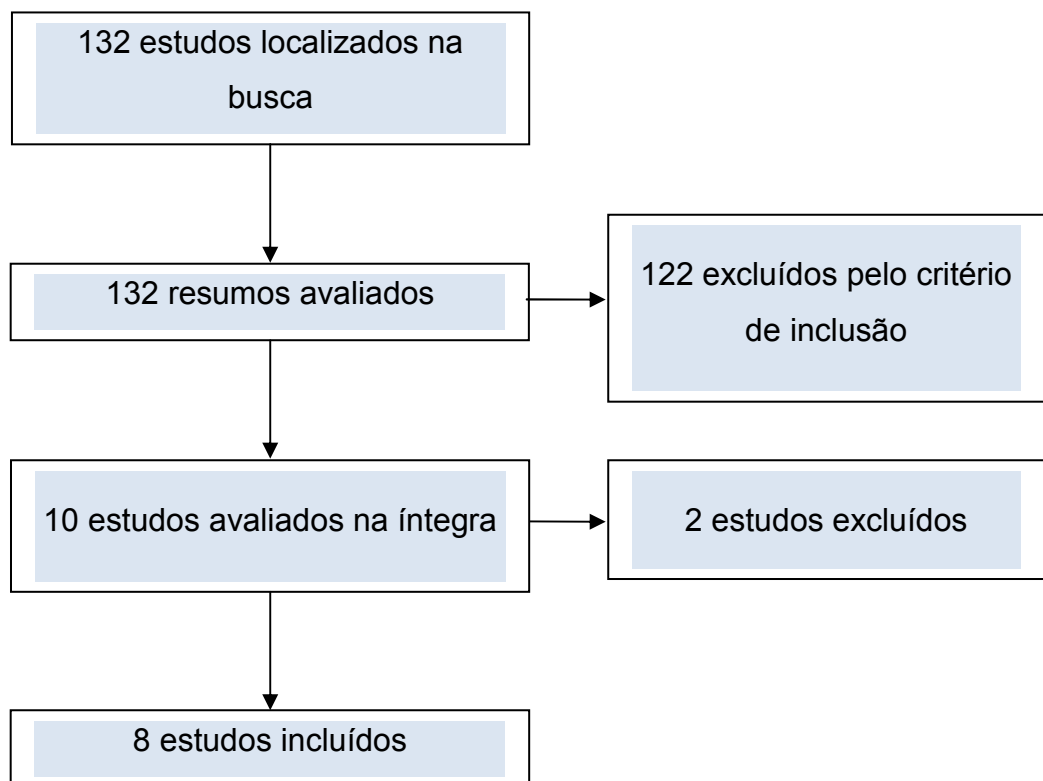
Não existiram conflitos de interesses conhecidos na realização dessa revisão

4 RESULTADOS

4.1 Resultado da Estratégia de Busca

A busca nos banco de dados localizou 132 referências, cujos resumos foram avaliados. Após aplicação dos critérios de inclusão dessa revisão sistemática dez estudos foram selecionados como potencialmente incluídos. Esses dez estudos foram obtidos na íntegra e após segunda avaliação dois estudos foram excluídos restando assim oito ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram incluídos nessa revisão (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma do resultado da busca e seleção de estudos



4.2 Estudos Incluídos

4.2.1 Ansede Alonso 2007

Ensaio clínico controlado randomizado aberto conduzido na Espanha, entre 2003 e 2004. Foram randomizados 103 pacientes (88 homens, 85,4%) com idade média de 40 anos (23 a 58 anos). Esses foram divididos em dois grupos, um com lombalgia inespecífica (n=44) por mais de 30 dias com tratamento prévio sem resultados, sem sinais e sintomas de radiculopatia e índice de Oswestry inferior a 70. Destes 27 (61,4%) receberam ozonioterapia e 17 apenas mantiveram analgésicos, sem outras intervenções. A ozonioterapia foi realizada com infiltrações paravertebrais bilaterais de 23 µgrs/ml, injetando 20 cc em cada ponto. O segundo grupo com lombociatalgia (n=59) com clínica de compressão radicular não será considerado, pois apresentou perdas importantes no seguimento. Os resultados foram avaliados após 30 dias e os parâmetros medidos foram: escala de intensidade de dor (0 a 10) e questionário de incapacidade de Oswestry.

Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Incerto	Descrito como randomizado, não há informação do método utilizado.
Ocultação de alocamento?	Incerto	Informação não disponível
Cego?	Não	Estudo aberto
Dados de desfechos incompletos?	Sim	Perdas com grupo controle, com ausência de relato de magnitude.
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos os desfechos importantes considerados
Livre de outros vieses	Não	Não houve intervenção de controle.
Risco de viés	Alto	

4.2.2 Bonetti 2005

Ensaio clínico randomizado realizado na Itália entre maio de 2001 e dezembro de 2003 com 306 pacientes (178 homens 58,2%) com média de idade de 48 anos (26 a 72) com dor lombar aguda ou crônica (1 a 20 meses). O objetivo do estudo foi comparar infiltrações de ozônio com esteroides após uma semana, três meses e seis meses. Do total, 140 apresentavam lombalgia inespecífica e foram randomizados em grupo ozonioterapia (n=70) e esteroides (n=70). 166 apresentavam lombociatalgia com hérnia de disco e foram randomizados para ozonioterapia (N=86) ou esteroide (n=80). O ozônio foi infiltrado em concentração de 25 µgrs/ml, 3 ml e o esteroide foi metilprednisolona 80mg. Todas as aplicações foram realizadas a 2-3 mm da região foraminal, próximo do gânglio da raiz afetada. O desfecho foi avaliado por observadores cegos a intervenção realizada com o desfecho mensurado com o escore MacNab, definindo como excelente se resolução da dor ou retorno a atividade normal, bom se redução de 50% ou mais e pobre se melhora inferior a 30%.

Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Incerto	Descrito como randomizado, não há informação do método utilizado.
Ocultação de alocamento?	Incerto	Informação não disponível
Cego?	Sim	Simple cego (observador)
Dados de desfechos incompletos?	Não	Sem perdas
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos os desfechos importantes considerados
Livre de outros vieses	Sim	
Risco de viés	Moderado	

4.2.3 Cánovas 2009

Ensaio clínico randomizado realizado na Espanha que avaliou a efetividade de administração intradiscal de ozônio com radiofrequência pulsada, juntos ou separadamente, em pacientes com dor radicular secundário a hérnia de disco. Foram incluídos 30 pacientes com dor lombar grave, escala visual analógica (EVA) superior a 6 por mais de três meses, resistentes a tratamento anterior conservador com sinais de compressão radicular. Os pacientes foram randomizados em três grupos de 10:

- Grupo A – 5 a 15 ml de ozônio intradiscal a 27 µgrs/ml e radiofrequência pulsada no gânglio da raiz dorsal correspondente
- Grupo B – 5 a 15 ml de ozônio intradiscal a 27 µgrs/ml
- Grupo C- radiofrequência pulsada no gânglio da raiz dorsal comprometida pela hérnia

A avaliação do desfecho foi realizada 15 dias, um, três e seis meses de evolução mediante escala visual analógica (EVA).

Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Incerto	Descrito como randomizado, não há informação do método utilizado.
Ocultação de alocação?	Incerto	Informação não disponível
Cego?	Não	Aberto
Dados de desfechos incompletos?	Não	Sem perdas
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos os desfechos importantes considerados
Livre de outros vieses	Sim	
Risco de viés	Moderado	

4.2.4 Galluci 2007

Ensaio clínico randomizado realizado de março de 2004 a abril de 2005 na Itália. Foram tratados 159 (86 homens 54,1%) com idade de 18 a 71 anos com hérnia discal e dor radicular em média há 15 semanas que receberam tratamento conservador sem melhora. Esses foram randomizados em grupo A (n=77) que recebeu injeção intradiscal e intraforaminal de 80mg de triancinolona e anestésico (ropivacaína), e grupo B (n=82) que recebeu o mesmo esteroide e anestésico, com a adição de ozônio com concentração de 28 27 µgrs/ml, 5 a 7 ml intraforaminal e 5 a 7 intradiscal. Os pacientes e os avaliadores eram cegos quanto a intervenção. O desfecho foi avaliado pelo questionário de incapacidade por dor lombar de Oswestry em 15 dias, três e seis meses, com o resultado dicotomizado em sucesso se índice de Oswestry for menor de 20% ou insucesso.

Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Sim	Tabela de randomização
Ocultação de alocamento?	Incerto	Informação não disponível
Cego?	Sim	Duplo cego
Dados de desfechos incompletos?	Não	Sem perdas
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos os desfechos importantes considerados
Livre de outros vieses	Sim	
Risco de viés	Baixo	

4.2.5 Melchionda 2012

Ensaio clínico randomizado realizado em centro único na Itália, sem especificação do período de estudo. Foram randomizados 38 pacientes (22 homens, idade entre 24 a 75 anos) com lombociatalgia aguda secundária a hérnia discal, em dois grupos. O grupo intervenção (n=20) recebeu injeções paravertebrais de 20 ml de ozônio a 40 µgrs/ml três vezes por semana por 4 semanas, e o grupo controle recebeu cetoprofeno 100 mg IM por 30 dias. O desfecho definido como sucesso terapêutico foi uma combinação de escala visual de dor (EVA de 0 a 10) menor que 4 e índice funcional de Owestry menor de 40 %. O desfecho foi medido nos dias 7, 14, 30 e 3 e 6 meses.

Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Incerto	Informação não disponível
Ocultação de alocamento?	Incerto	Informação não disponível
Cego?	Não	Estudo aberto
Dados de desfechos incompletos?	Não	Não refere perdas
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos os desfechos importantes considerados
Livre de outros vieses	Sim	
Risco de viés	Moderado	

4.2.6 Paoloni 2009

Ensaio clínico multicêntrico randomizado duplo-cego realizado na Itália. Pacientes de 18 a 65 anos foram avaliados de outubro de 2004 a dezembro de 2006, todos apresentando dor lombociatalgia aguda com dor medido por EVA > 5. O total de 60 pacientes foi randomizado para grupo intervenção (n=36) ou controle (n=24). A intervenção foi 15 infiltrações (3 vezes por semana por 5 semanas) de ozônio 20 ml (10 ml em cada lado) em concentração de 20 µg/ml. O grupo controle recebeu injeções placebo. Os desfechos foram medidos 15, 30, 45, 90 e 180 dias, e foram numero de pacientes sem dor (EVA<2), falha do tratamento definido como numero de pacientes que abandonam o tratamento devido a insucesso.

Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Sim	Tabela de randomização gerada por computador
Ocultação de alocamento?	Sim	Central telefônica
Cego?	Sim	Duplo cego
Dados de desfechos incompletos?	Não	Abandono foi um dos desfechos primários
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos os desfechos importantes considerados
Livre de outros vieses	Sim	
Risco de viés	Baixo	

4.2.7 Wu 2009

Ensaio clínico randomizado realizado na China avaliou pacientes de 20 a 70 anos de idade com dor lombociatalgia por doença discogênica. O total de 216 pacientes foi recrutado entre janeiro de 2003 e novembro de 2005. Os pacientes foram randomizados para grupo A de procedimento minimamente invasivo (n= 108) ou grupo B discectomia convencional (n= 108). O desfecho utilizado foi a classificação de Mcnac (excelente, bom, razoável e pobre) mensurados em 15 dias, três e doze meses.

O procedimento minimamente invasivo foi aplicação intradiscal de 10 a 15 ml de ozônio na concentração de 35 a 45 µg/ml, seguida de injeção epidural de colagenase 1200u (4ml). O grupo B foi submetido à cirurgia de discectomia convencional.

Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Sim	Tabela de randomização gerada por computador
Ocultação de alocamento?	Sim	Envelope selados
Cego?	Sim	Simplex cego
Dados de desfechos incompletos?	Não	Não refere perdas
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos os desfechos importantes considerados
Livre de outros vieses	Sim	
Risco de viés	Baixo	

4.2.8 Zambello 2006

Ensaio clínico randomizado realizado entre janeiro de 2002 e janeiro de 2006 que avaliou 351 pacientes com lombociatalgia por hérnia de disco há pelo menos 180 dias sem melhora com tratamento medicamentoso. O total de 351 pacientes foram randomizados em dois grupos, O grupo A (n=171) recebeu injeção epidural de triancinolona 80 mg no espaço intervertebral do disco herniado, no máximo três injeções semanais. O grupo B (n=180) foi tratado com ozônio 5 ml na concentração de 10 a 20 µg/ml bilateralmente no músculo paravertebral a 2 cm da apófise espinhosa do disco herniado. Os desfechos foram avaliados em três semanas e seis meses utilizando a classificação McNab (excelente, bom, razoável e parcial)

Avaliação da qualidade

Domínio	Julgamento	Descrição
Randomização adequada?	Incerto	Não cita método de randomização
Ocultação de alocamento?	Incerto	Sem informação
Cego?	Não	Estudo aberto
Dados de desfechos incompletos?	Não	Não refere perdas
Livre de desfecho seletivo	Sim	Todos os desfechos importantes considerados
Livre de outros vieses	Sim	
Risco de viés	Moderado	

4.3 Estudos excluídos

Dois estudos foram excluídos. Gautam 2011 aplicou ozonioterapia nos dois grupos do estudo para testar a efetividade de associação ou não de termocoagulação por radiofrequência. Gjonovich 2001 era um estudo comparativo não randomizado.

4.4 Qualidade dos estudos incluídos

Dos oito ECRs incluídos, apenas Paoloni 2009 e Wu 2009 foram classificados como com baixo risco de viés. Cinco estudos não relatam o método de randomização e alocação oculta (Ansedo Alonso 2007, Bonetti 2005, Canovas 2009, Melchionda 2012 e Zambello 2006). Quatro eram estudos abertos (Ansedo Alonso 2007, Canovas 2009, Melchionda 2012 e Zambello 2006), e dois eram apenas observadores cegos (Bonetti 2005 e Wu 2009). Ansedo Alonso 2007 classificado como alto risco de viés foi incluído apenas para descrição narrativa.

4.5 Características dos Pacientes estudados

Dos oito estudos incluídos, quatro (Cánovas 2009, Gallucci 2007, Wu 2009, Zambello 2006) incluíram apenas adultos de ambos os sexos com lombociatalgia crônica secundária a patologia discal (hérnia de disco, protusão). Os estudos de Paoloni 2009 e Melchionda 2012 avaliaram pacientes com lombociatalgia aguda. Os estudos Ansedo Alonso 2007 e Bonetti 2005 incluíram dois grupos de pacientes, um com lombalgia inespecífica e outro com lombociatalgia aguda e crônica.

4.6 Análises das intervenções

Devido à grande heterogeneidade das intervenções realizadas e dos controles utilizados, apresentaremos os resultados por subgrupos e realizando metanálise apenas nos casos em que as características clínicas dos pacientes e das intervenções sejam comparáveis:

Lombalgia inespecífica

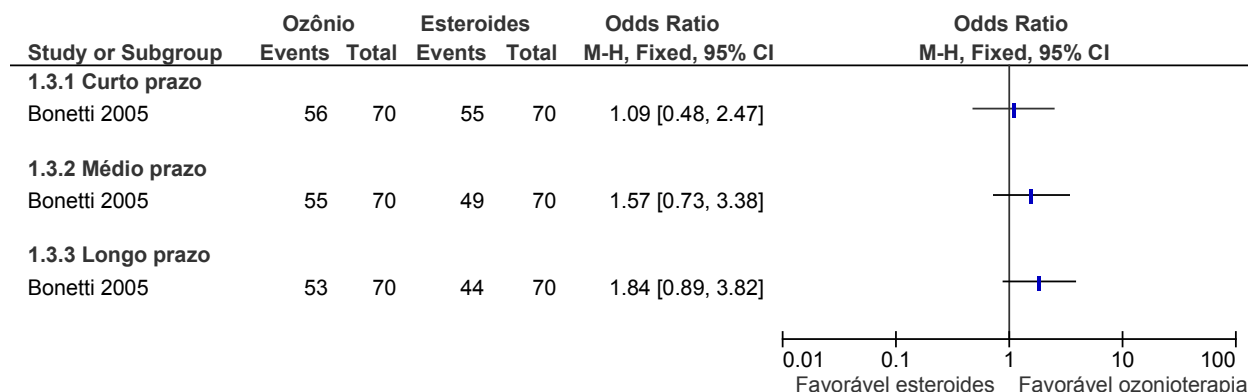
4.6.1 Injeções de ozônio paravertebral comparado a nenhuma intervenção em pacientes com lombalgia inespecífica

Apenas Ansele Alonso 2007 fez essa comparação. Para pacientes com lombalgia inespecífica após 30 dias de evolução tanto o grupo ozonioterapia (n=27) e controle (n=17) apresentaram melhora na dor (Diferença de média de dor = -1) sem diferenças entre os dois grupos. Não foi possível refazer a análise estatística, pois o autor não informa os desvios padrão das médias. A porcentagem média de melhora do índice de Oswestry dos grupos ao final de 30 dias foi de 17,9% para o grupo ozonioterapia e 20,9% para o grupo controle, segundo o autor sem significância estatística. Assim os autores concluíram que para lombalgia inespecífica a ozonioterapia não oferece benefícios. Esses resultados devem ser analisados com cautela devido ao estudo apresentar alto risco de viés.

4.6.2 Injeções de ozônio intraforaminal comparado a injeção periradicular de esteroides em pacientes com lombalgia inespecífica

Bonetti 2005, o único estudo que avaliou essa comparação, verificou que a maioria dos pacientes (n=140, 70 em cada grupo) tanto do grupo ozonioterapia quanto do grupo que recebeu esteroide melhorou no curto, médio e longo prazo, sem diferença significativa entre os dois grupos: 80% vs 78,5%, 78,5% vs 70% e 75,8% vs 62,8% respectivamente. Como a ozonioterapia não foi comparada a controle inativo, não é possível analisar sua efetividade, apenas sua equivalência a injeção com esteroides (Figura 2).

Figura 2: Injeção de ozônio comparado à injeção de esteroide em lombalgia inespecífica: Desfecho- melhora excelente da dor.

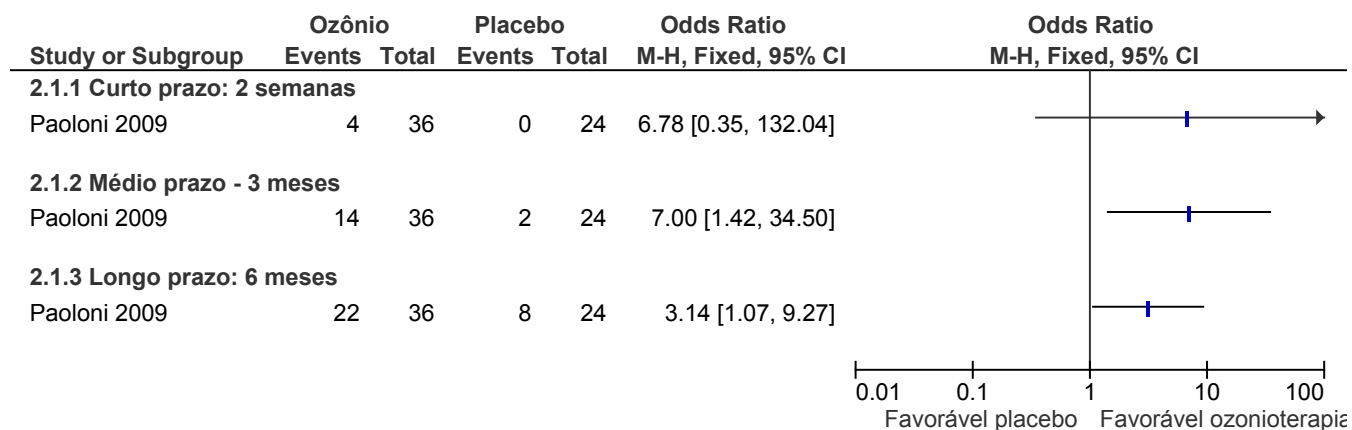


Lombociatalgia aguda

4.6.3 Injeções paravertebrais de ozônio comparadas à injeção placebo

O estudo de Paoloni 2009 avaliou a injeção de ozônio paravertebral em pacientes com lombociatalgia aguda com injeções placebo. Para o sucesso terapêutico definido como paciente sem dor (EVA ≤ 1) os autores verificaram que não houve melhora significativa em curto prazo. Em médio e longo prazo o grupo que recebeu ozonioterapia apresentou proporção de melhora da dor significativa comparado ao grupo placebo, 38,9% vs 8,3%, OR= 7,0 (IC 95%: 1,4 a 34,5, $p=0,02$) e 61,1% vs 33,3%, OR= 3,1 (IC 95%: 1,1 a 9,3, $p=0,04$ respectivamente (Figura 3)

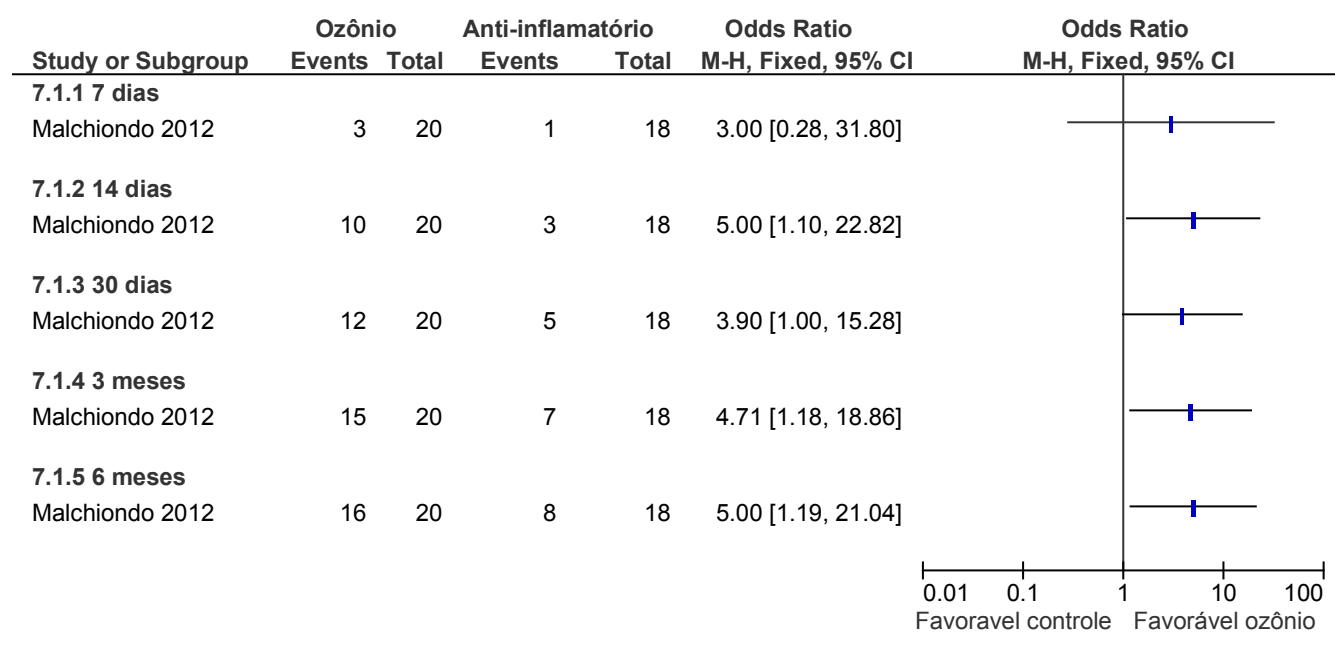
Figura 3: Injeção de ozônio comparado à injeção placebo em lombociatalgia aguda: Desfecho: sem dor.



4.6.4 Injeções paravertebais de ozônio comparadas à injeção intramuscular de anti-inflamatório

O estudo de Melchionda 2012 comparou 12 injeções paravertebais de ozônio a injeções de anti-inflamatórios por 30 dias. Para sucesso terapêutico definido como EVA < 4 e índice de Oswestry < 40% os autores verificaram melhora significativa principalmente após 3 e 6 meses de seguimento, OR= 4,71 (IC 95%: 1,18 a 18,86) e OR= 5,00 (IC 95%: 1,19 a 21,04) (Figura 4).

Figura 4: Injeção de ozônio comparado à injeção intramuscular de anti-inflamatório em lombociatalgia aguda: Desfecho: sucesso terapêutico



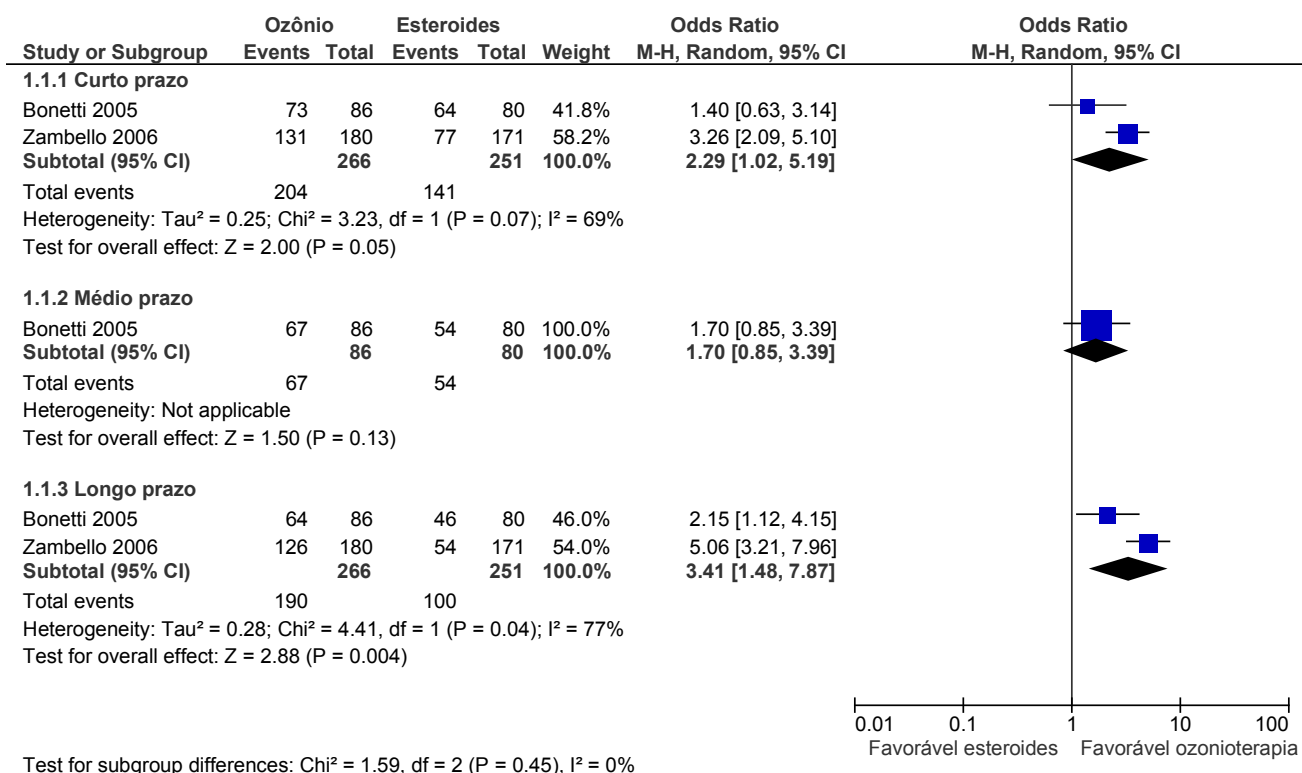
Lombociatalgia crônica

4.6.5 Injeções de ozônio comparadas à injeção de esteroide

Dois estudos compararam injeções de ozônio com injeções de esteroides (Bonetti 2005 e Zambello 2006). O desfecho dos dois estudos foi o escore de MacNab que define como melhora excelente a ausência de dor. A metanálise dos estudos apresentou diferença não significativa a curto e médio prazo entre os dois grupos. No

entanto em longo prazo (6 meses) o grupo que recebeu ozonioterapia apresentou melhora significativa se comparado ao grupo esteroide, OR= 3,41 (IC 95%: 1,48 a 7,87, $p=0,004$, 2 estudos, 517 participantes) (Figura 5). Essa análise deve ser analisada com cautela devido a significativa heterogeneidade verificada ($I^2 = 77\%$, $p=0,04$). Essa heterogeneidade pode ter ocorrido por diferenças nos locais de aplicação do ozônio. O estudo Bonetti 2005 aplicou o ozônio intraforaminal e Zambello 2006 em injeções musculares paravertebrais.

Figura 5: Injeção de ozônio comparado à injeção de esteroide em lombociatalgia crônica: Desfecho: sem dor.

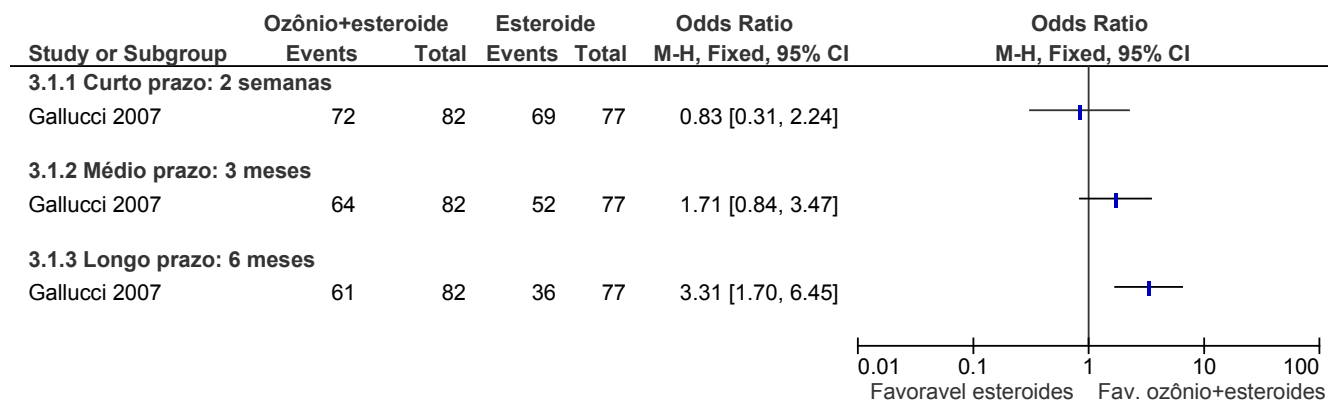


4.6.6 Injeções de ozônio associado a esteroide comparadas à injeção de esteroide

Gallucci 2007 fez essa comparação em 159 participantes, onde 82 receberam injeções intraforaminal e intradiscal de esteroide e ozônio e 77 controles receberam apenas injeções de esteroides (triancinolona). O desfecho sucesso terapêutico definido como índice de Oswestry < 20% não apresentou diferenças significantes entre os grupos em curto e médio prazo. Em longo prazo (6 meses) foi observada diferença

significante favorecendo o grupo que recebeu ozônio associado a esteroides 74% vs 47%, OR= 3,3 (IC 95%: 1,7 a 6,4, $p<0,001$) (Figura 6).

Figura 6: Injeção de ozônio+ esteroide comparado à injeção de esteroide em lombociatalgia crônica: Desfecho: sucesso terapêutico, índice de Oswestry<20%.



4.6.7 Injeção intradiscal de ozônio comparado à radiofrequência pulsada no gânglio dorsal.

Cánovas 2009 randomizou uma pequena amostra de pacientes com lombociatalgia crônica em três grupos (n=10 participantes em cada). Na comparação de injeção intradiscal de ozônio com a radiofrequência pulsada, o último grupo apresentou melhor desfecho apenas em curto prazo, em médio e longo prazo o grupo que recebeu ozonioterapia apresentou significantes melhores médias de dor (Figura 7). Por outro lado a associação de ozônio com radiofrequência comparado a radiofrequência isoladamente, mostrou que a terapia associada melhora a ação da ozonioterapia em curto prazo (Figura 8). Os autores concluíram que a associação de radiofrequência e ozônio oferece melhores resultados em curto prazo, efeito esse mantido em médio e longo prazo. Esses resultados devem ser analisados com cautela devido ao pequeno tamanho amostral.

Figura 7: Injeção de ozônio comparado à radiofrequência pulsada em gânglio posterior em lombociatalgia crônica: Desfecho: média de dor (EVA).

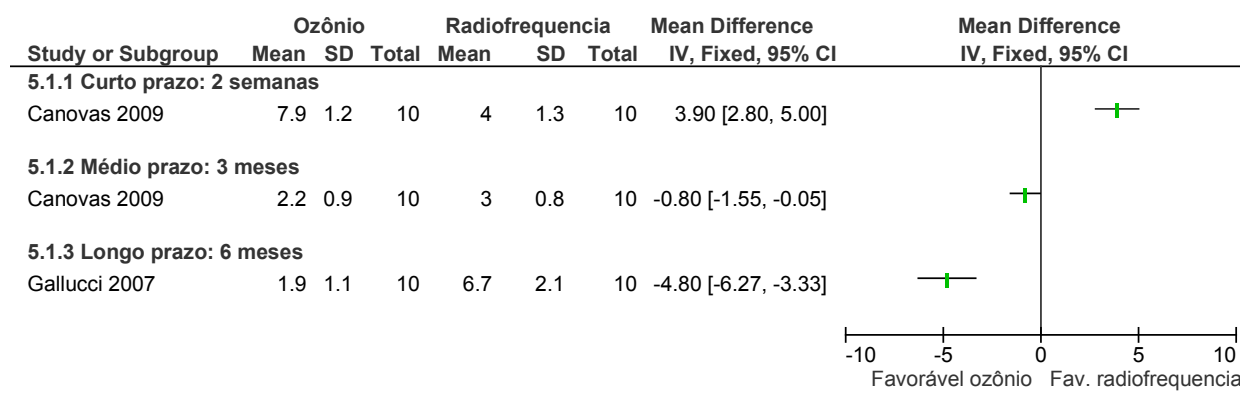
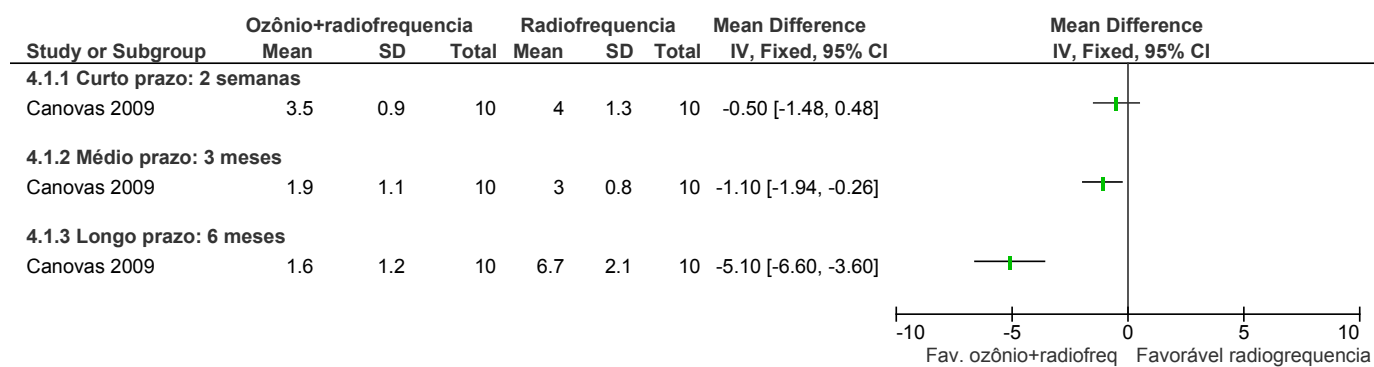


Figura 8: Injeção de ozônio associada à radiofrequência comparada à radiofrequência pulsada em gânglio posterior em lombociatalgia crônica: Desfecho: média de dor (EVA).

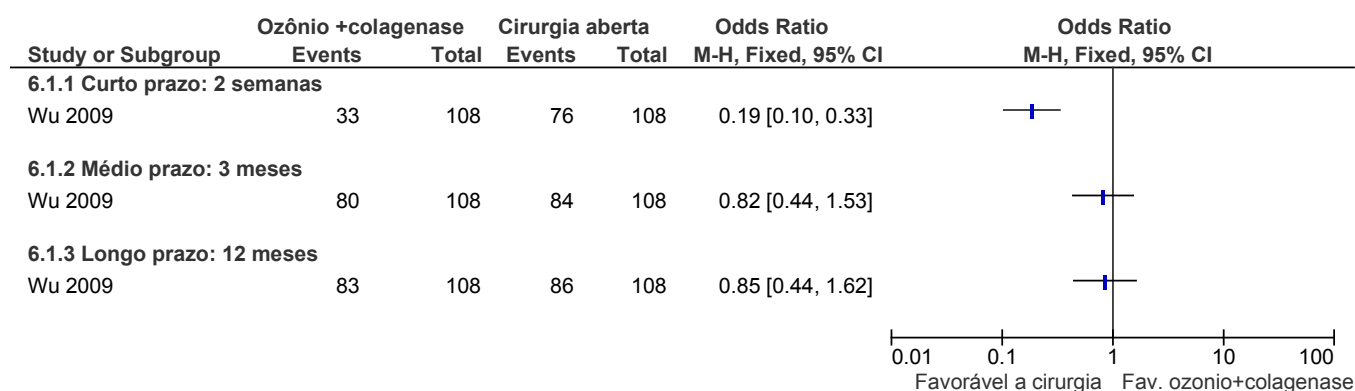


4.6.8 Injeção intradiscal de ozônio associado à colagenase epidural comparado a cirurgia - discectomia.

O estudo de Wu 2009 comparou 216 participantes com lombociatalgia crônica secundária à hérnia discal não contida, que foram randomizados em dois grupos. Um grupo (n=108) recebeu intervenção percutânea com injeção intradiscal de ozônio e

colagenase com a finalidade de quimionucleólise e outro grupo (n=108) foi submetido à cirurgia convencional de discectomia aberta. Quando comparado o sucesso terapêutico excelente pelo escore de MacNab (ausência de dor) a avaliação após duas semanas verificou melhora significativa favorecendo o grupo cirurgia aberta, OR=0,19 (IC 95%: 0,10 a 0,33, p<0,001). No entanto na avaliação após três meses e um ano essa diferença não mais foi verificada, com equivalente melhora entre os dois grupos (escore excelente entre 74% a 79%) (Figura 9).

Figura 9: Injeção intradiscal de ozônio+ colagenase comparada à cirurgia aberta (discectomia) em lombociatalgia crônica secundária a hérnia discal não contida: Desfecho: melhora excelente (sem dor).



4.7 Segurança da intervenção

Todos os estudos incluídos relataram ausência de efeitos adversos tanto com as injeções de ozônio quanto com as intervenções de controle.

5 DISCUSSÃO

O uso medicinal de ozonioterapia é estudado desde o início do século passado, no entanto até recentemente a evidência de efetividade baseava-se em estudos observacionais não controlados, o que apenas aumentava as controvérsias. Na última década os resultados de estudos controlados randomizados tornaram-se disponíveis, o que possibilitou a realização de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Nesta revisão sistemática foram incluídos oito ECRs, com grande heterogeneidade entre si no critério de inclusão de participantes, tipo de intervenção realizada, controle e mensuração de desfecho. A maioria dos estudos incluíram apenas pacientes com lombociatalgia (seis dos oito) e apenas um deles comparou a ozonioterapia com procedimento placebo. Todos os outros estudos compararam o procedimento minimamente invasivo de injeção de ozônio a outro procedimento ativo, sendo a injeção de esteroide o procedimento mais utilizado.

A efetividade da ozonioterapia para o tratamento de lombalgia inespecífica (mecânica) não está ainda estabelecida. O único estudo que comparou a ozonioterapia com tratamento não ativo (Ansedo Alonso 2007) não verificou efetividade da injeção de ozônio, e apresentava alto risco de viés por problemas metodológicos. O segundo artigo (Bonetti 2005) concluiu que tanto a injeção de ozônio como de esteroides são equivalentes e efetivos para o tratamento de lombalgia sem sinais de compressão. A falta de um grupo controle com tratamento inativo e a inclusão de pacientes com quadro agudo faz com que a possibilidade de melhora por história natural da doença não possa ser afastada.

A injeção de ozônio no tratamento da dor lombar com sintomas de compressão de raiz nervosa, lombociatalgia, foi mais avaliada em estudos, e localizamos sete ensaios

clínicos randomizados, a maioria de qualidade metodológica moderada e apenas um estudo de alta qualidade. Esses estudos apresentavam uma grande variação de local de injeção de ozônio, intervenção de controle e método de mensuração do desfecho, o que dificultou a realização de metanálises. Para lombociatalgia aguda dois estudos de pequeno tamanho amostral comparou a ozonioterapia, uma a placebo e outra a injeção de anti-inflamatórios, e foram observados resultados positivos favorecendo a ozonioterapia em médio e longo prazo.

Para lombociatalgia crônica estudos comparando a ozonioterapia a injeções de esteroides evidenciaram uma superioridade da intervenção em longo prazo. É importante ressaltar que essa tendência de melhora apenas em longo prazo não é citada em nenhum artigo anteriormente publicado. Esse resultado foi observado em todos os estudos incluídos apesar da heterogeneidade de modo de intervenção, da intervenção controle e do método de mensuração do desfecho.

As evidências até agora publicadas indicam que a ozonioterapia é um procedimento seguro, e nenhum efeito adverso foi detectado nos estudos incluídos. Uma revisão sistemática de estudos observacionais que incluiu mais de 8.000 participantes calculou que a estimativa de efeitos adversos foi de 0,064% (Steppan 2010).

Muitas questões relacionadas à ozonioterapia ainda necessitam serem mais investigadas. Não é possível determinar a dose mais adequada e o modo de aplicação mais efetivo. As evidências localizadas não comparam as diversas técnicas de aplicação de ozônio e essa informação é de grande importância, pois a tecnologia e complexidade envolvida para injeções intradiscais de ozônio são consideravelmente maiores que as injeções paravertebrais, adicionando também maior custo ao procedimento. Essas evidências são importantes frente ao potencial da ozonioterapia de ser uma opção a cirurgia segura e de relativo baixo custo.

6 CONCLUSÕES

Implicações para a Prática

- Não há até o momento evidências de efetividade da ozonioterapia no tratamento da lombalgia inespecífica (mecânica).
- Existem evidências limitadas que a ozonioterapia pode ser mais efetiva que placebo ou anti-inflamatórios em médio e longo prazo no tratamento das lombociatalgias agudas.
- Existem evidências que a ozonioterapia é mais efetiva que injeções de esteroides em longo prazo no tratamento da lombociatalgia crônica, secundária à hérnia de disco.
- Desta forma, no momento existe grande possibilidade da inclusão de ozonioterapia na pesquisa e prática terapêutica das lombalgias.

Implicações para pesquisa

- São necessários mais estudos controlados randomizados com metodologia adequada, com critérios de inclusão e exclusão explícitos e com padronização da mensuração do desfecho. É necessário comparar a ozonioterapia com procedimento placebo, assim como comparar as diversas doses e os diversos métodos de aplicação disponíveis.

Tabela 3: Resumo dos principais achados segundo graus de evidência do GRADE Working Group*

Desfecho	OR (IC 95%)	Número de participantes e estudos	Qualidade da evidência	Comentário
Lombociatalgia aguda: Ozônio paravertebral vs placebo				
Sem dor médio prazo:	Favorável a ozônio 7,00 (1,42 a 34,50)	60 1 estudo	⊕⊖⊖⊖ Muito baixa	Pequeno tamanho de amostra
Sem dor Longo prazo	Favorável a ozônio 3,14 (1,07 a 34,50)	60 1 estudo	⊕⊖⊖⊖ Muito baixa	Pequeno tamanho de amostra
Lombociatalgia aguda: Ozônio paravertebral vs injeção de anti-inflamatório				
Sucesso terapêutico Médio prazo	Favorável a ozônio 4,71 (1,00 a 15,28)	38 1 estudo	⊕⊖⊖⊖ Muito baixa	Pequeno tamanho de amostra
Sucesso terapêutico longo prazo	Favorável a ozônio 5,00 (1,19 a 21,04)	38 1 estudo	⊕⊖⊖⊖ Muito baixa	Pequeno tamanho de amostra
Lombociatalgia crônica: Injeção de ozônio vs injeção de esteroide				
Sem dor Longo prazo	Favorável a ozônio 3,41 (1,48 a 7,87)	517 2 estudos	⊕⊕⊖⊖ Baixa	Heterogeneidade na análise

Alta qualidade: É muito improvável que mais pesquisas mudem a confiança na estimativa do efeito

Qualidade moderada: Mais pesquisas podem ter um impacto importante sobre a confiança na estimativa do efeito e pode alterar a estimativa.

Baixa qualidade: Mais pesquisas muito provavelmente terão um impacto importante sobre a confiança na estimativa do efeito e é susceptível de alterar a estimativa de efeito

Muito baixa qualidade: Muita incerteza sobre a estimativa de efeito.

* Disponível em: <http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>. Acessado em julho de 2013

7 REFERÊNCIAS

Estudos Incluídos

- Ansele Alonso JC, Contreras Joya M, Perez Hidalgo S. Prospective and randomized study in patients with low back pain or sciatic pain with ozonotherapy treatment. *Patologia del Aparato Locomotor* 2007; 5:46-54.
- Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O2-O3 versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: Randomized controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:996-1000.
- Cánovas L, Castro M, Martínez-Salgado J, et al. Ciática: tratamiento con ozono intradiscal y radiofrecuencia del gânglio de la raíz dorsal frente a cada una de estas dos técnicas. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16(3):141-6.
- Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Barile A, Stavroulis E, Ricci A, Galzio of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology* 2007; 242:907-913.
- Melchionda D., Milillo P., Stoppino L., Macarini L., Manente G. Treatment of radiculopathies: A study of efficacy and tollerability of paravertebral oxygen-ozone injections compared with pharmacological anti-inflammatory treatment. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2012 26:3 (467-474)
- Paoloni M DSL, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, Franzini M, Santilli R, Masciocchi C. Sciatica: Treatment with intradiscal and intraforaminal injections V. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation. *Spine* 2009; 34:1337-1344.
- Wu Z, Wei LX, Li J, Wang Y, Ni D, Yang P, Zhang Y. Percutaneous treatment of noncontained lumbar disc herniation by injection of oxygen-ozone combined with collagenase. *Euro J Rad* 2009; 72:499-504.
- Zambello A, Fara B, Tabaracci G, Bianchi M. Epidural steroid injection vs paravertebral O2-O3 infiltration for symptomatic herniated disc refractory to

conventional treatment: A prospective randomized study. *Rivista di Neuroradiologia* 2006; 5:123-127.

Estudos excluídos

- Gautam S, Rastogi V, Jain A, Singh AP. Comparative evaluation of oxygen-ozone therapy and combined use of oxygenozonotherapy with percutaneous intradiscal radiofrequency thermocoagulation for the treatment of lumbar disc herniation. *Pain Practice* 2011; 11: 160-166.
- Gjonovich A., Sattin G.F., Girotto L., Bordin M., Gallo L., Preciso G. Resistant lumbar pain: Oxygen-ozone therapy compared with other methods. *Rivista di Neuroradiologia* 2001 14:SUPPL. 1 (35-38)

Outras referências

- Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Clinical update: low back pain. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):726-8.
- Benoist M, Boulu P, Hayem G. Epidural steroid injections in the management of low-back pain with radiculopathy: an update of their efficacy and safety. *Eur Spine J*. 2012 Feb;21(2):204-13. doi: 10.1007/s00586-011-2007-z. Epub 2011 Sep 16.
- Benyamin RM, Manchikanti L, Parr AT, Diwan S, Singh V, Falco FJ, Datta S, Abdi S, Hirsch JA. The effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain. *Pain Physician*. 2012 Jul-Aug;15(4):E363-404.
- Katz JN. Lumbar disc disorders and low-back pain: socio-economic factors and consequences. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 (suppl 2): 21–24.
- Noriega-Elío M, et al. la polémica sobre las lumbalgias y su relación con el trabajo: estudio retrospectivo en trabajadores con invalidez. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(3):887-897.
- Oliveira VC, et al. 2008 Health locus of control questionnaire for patients with chronic low back pain: Psychometric properties of the Brazilian-Portuguese version. *Physiotherapy Research International* 13: 42–52.

- Staal JB, de Bie R, de Vet HCW, Hildebrandt J, Nelemans P. Injection therapy for subacute and chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001824. DOI: 10.1002/14651858.CD001824.pub3.
- Steppan J MT, Muto M, Murphy K J. A. Metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:534-548.

Tabela 4: Ensaios randomizados incluídos

Estudo	Participantes	Intervenção e controle	Desfecho e duração	Resultado
Ansedo Alonso 2007	Incluídos 44 participantes com lombalgia inespecífica, mais de 30 dias.	- Intervenção: n=27. Injeções paravertebrais 23 µgrs/ml, 20 cc. - Controle: repouso e analgésicos	- Avaliação em 30 dias - Desfecho escala visual de dor (EVA) e índice de Oswestry	Resultado: Intervenção vs controle EVA – diferença de média: -1 vs -1 Melhora índice Oswestry: 17,9% vs 20,9%
Bonetti 2005	- Doença aguda e crônica - 166 com lombociatalgia - 140 com lombalgia inespecífica	- Injeção próximo de forame ou junção facetaria - Intervenção: Ozônio 25 µg/ml, 7ml Lombociatalgia – n=86 Lombalgia – n=70 - Controle: Esteroide (metilprednisona) Lombociatalgia – n=80 Lombalgia – n=70	- Avaliação: 1 semana, 3 e 6 meses - Desfecho: escore MacNab Excelente – sem dor Bom – melhora de 50% Pobre – melhora menor a 30%	Lombalgia melhora excelente: Intervenção vs controle - 1 semana: 80% vs 78,5% - 3 meses: 78,5% vs 70% - 6 meses: 75,8% vs 62,8% Lombociatalgia melhora excelente: Intervenção vs controle - 1 semana: 84,8% vs 80% - 3 meses: 77,9% vs 70% - 6 meses: 74,4% vs 57,5%
Cánovas 2009	30 pacientes com lombociatalgia crônica (> 3 meses)	Pacientes divididos em 3 grupos n=10: - Grupo A: 5 a 15 ml de ozônio 27 µg/ml intradiscal e radiofrequência pulsada do gânglio dorsal - Grupo B: a 15 ml de ozônio 27 µg/ml intradiscal - Grupo C: radiofrequência pulsada no gânglio dorsal	Avaliação 15 dias, 3 e 6 meses Desfecho: média de escala visual de dor (EVA)	Média de dor e desvio padrão Inicial 15 dias - A=7,9 (0,88) - A=3,5 (0,9) - B= 8,0 (1,2) - B=7,9 (1,2) - C= 8,1 (0,9) - C= 4,0 (1,3) 3 meses 6 meses - A=1,9 (1,1) - A= 1,6 (1,2) - B= 2,2 (0,9) - B= 1,9 (1,1) - C= 3,0 (0,8) - C= 6,7 (2,1)
Gallucci 207	159 participantes com lombociatalgia por pelo	- Injeção intraforaminal e	- Avaliação: 2	Sucesso: Intervenção vs controle

Ozonioterapia no tratamento da dor lombar: Revisão Sistemática de Literatura

	menos 2 meses (média 3 meses)	intradiscal - Intervenção: n=82. Esteroide (triamcinolona) e ozônio 28 µg/ml, 7ml - Controle: n=77. Esteroide	semanas, 3 e 6 meses Desfecho: Escore Oswestry - Sucesso = escore menor que 20%	- 2 semanas: 88% vs 90% - 3 meses: 78% vs 67% - 6 meses: 74% vs 47%
Melchionda 2012	38 pacientes, 22 homens idade de 24 a 75 anos Lombociatalgia aguda	Intervenção= 20 pacientes (53,2 média de idade) injeção paravertebral de 20 ml ozônio a 40 µg/ml, 3 vezes por semana por 4 semanas. Controle = 18 pacientes (idade média 52,7) injeção cetoprofeno 100 mg IM por 30 dias	Avaliação em 7, 14, 30 dias e 3 e 6 meses. - Desfecho sucesso = diminuição VAS <4 e Índice de Oswestry <40%	Sucesso: Intervenção vs controle: - 7 dias= 15% vs 5,5% p > 0,05 - 14 dias= 50% vs 16,6% p=0,04 - 1 mês= 60 % vs 27,5% p> 0,05 - 3 meses= 75% vs 38,9% p=0,047 - 6 meses = 80% vs 44,4% p=0,042
Paoloni 2009	60 pacientes com lombociatalgia aguda	Intervenção: n=36. Injeção paravertebral de ozônio 3 vezes por semana por 5 semanas: 20 ml – 20 µg/ml Controle: n=24. Terapia simulada com injeção falsa e pressão local.	Avaliação: 2 semanas, 3 meses e 6 meses - Desfecho sucesso = sem dor, escala visual de dor <=1	Sucesso: Intervenção vs controle - 2 semanas: 11,1% vs 0,0% - 3 meses: 38,9% vs 8,3% - 6 meses: 61,1% vs 33,3%
Wu 2009	216 pacientes com lombociatalgia crônica	- Intervenção: n= 108. injeção de ozônio 35–45 ug/ml de 10–15ml ozônio intradiscal com colagenase 1200u epidural - Controle: n=108 cirurgia discectomia	Avaliação: 2 semanas, 3 e 12 meses - Escore de MacNab	Melhora excelente: Intervenção vs controle - 2 semanas: 33% vs 76% - 3 meses: 74,1% vs 77,8% - 12 meses: 76,8% vs 79,6%
Zambello 2006	351 com lombociatalgia crônica	- Intervenção: n=180. Injeção de ozônio paravertebral 5ml - 20 µg/ml - Controle: n=171. Injeção intravertebral no espaço intradiscal de esteroide (triamcinolona)	Avaliação: 3 semanas e 6 meses - Desfecho Escore MacNab	Melhora excelente: intervenção vs controle - 3 semanas: 72,7% vs 45,0% - 6 meses: 70,0% vs 31,5%