

Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia

[Profile of blood biochemistry components in horses treated with ozone therapy]

M.A. Haddad¹, M.V. Souza^{2*}, J.J. Hincapié³, J.I. Ribeiro Junior²,
J.D. Ribeiro Filho², L.A. Benjamin²

¹Aluna de pós-graduação - UFV - Bolsista da CAPES

²Universidade Federal de Viçosa

Av. P.H. Rolfs, s/n

36570.000 – Viçosa, MG

³Departamento de Ciencia y Producción, Escuela Agrícola Panamericana,
El Zamorano, Francisco Morazán – Honduras

RESUMO

O comportamento de constituintes bioquímicos sanguíneos (glicose, fibrinogênio, creatina fosfoquinase e gama-glutamilttransferase) foi monitorado, *in vivo*, em 12 equinos mestiços (seis machos e seis fêmeas), com idade entre 4 e 20 anos, submetidos à ozonioterapia. O tratamento foi realizado mediante administração de 500 ou 1000mL da mistura de oxigênio-ozônio (O₂-O₃) por via intravenosa, a cada três dias, durante 24 dias. Os equinos foram distribuídos em quatro grupos: MT500 constituído por três machos tratados com 500mL; MT1000 por três machos tratados com 1000mL; FT500, por três fêmeas tratadas com 500mL e FT1000, por três fêmeas tratadas com 1000mL. A ozonioterapia por via intravenosa não ocasionou alterações clínicas nos equinos. Os valores médios mínimos e máximos de glicose, fibrinogênio, creatina fosfoquinase e gama-glutamilttransferase mantiveram-se dentro dos limites de referência para a espécie equina. Houve diminuição nas concentrações da glicose e gama-glutamilttransferase ao longo dos períodos de aplicação e aumento nos valores do fibrinogênio. A creatina fosfoquinase não sofreu efeito do tratamento.

Palavras-chave: cavalo, ozônio, glicose, gama-glutamilttransferase, creatina fosfoquinase, fibrinogênio

ABSTRACT

The profile of blood biochemistry variables (glucose, fibrinogen, creatine phosphokinase, and gamma glutamyltransferase) was in vivo monitored in 12 crossbred horses (six males and six females), aging from four to 20-years-old treated with ozone therapy. Treatments were carried out by applying 500 or 1000mL of the mixture oxygen-ozone (O₂-O₃) via intravenous route, every three days, during 24 days. Horses were assigned to four groups: MT500 (three males given 500mL), MT1000 (three males given 1000mL), FT500 (three females given 500mL) and FT1000 (three females given 1000mL). Ozone therapy by intravenous route caused no clinical changes in the horses. Minimum and maximum mean values of glucose, fibrinogen, creatine phosphokinase, and gamma glutamyltransferase were within the range considered as normal reference for the equine species. There was decrease in glucose and gamma glutamyltransferase concentrations over the period of application, whereas fibrinogen increased and creatine phosphokinase was not affected by the treatment.

Keywords: equine, ozone, glucose, gamma glutamyltransferase, creatine phosphokinase, fibrinogen

Recebido em 17 de julho de 2008

Aceito em 16 de abril de 2009

*Autor para correspondência (corresponding author)

E-mail: msouza@ufv.br

INTRODUÇÃO

Na medicina veterinária, há uma busca incessante de formas alternativas de tratamento economicamente viáveis e eficientes. A ozonioterapia é um exemplo, e já vem sendo amplamente utilizada na medicina humana na Europa, na Ásia e em Cuba (Scrollavezza et al., 1997; Ogata e Nagahata, 2000; Hernández e González, 2001). Atualmente, tem despertado o interesse da medicina veterinária nessas mesmas regiões e em outros países da América Latina e nos Estados Unidos, como uma alternativa ou complemento dos protocolos terapêuticos tradicionais pela sua eficiência e baixo custo.

A ozonioterapia utiliza uma mistura de oxigênio-ozônio (O_2-O_3) mediante a passagem de oxigênio puro por uma descarga elétrica de alta voltagem e alta frequência. Após penetrar no organismo, o ozônio é capaz de melhorar a oxigenação e, conseqüentemente, o metabolismo corporal (Recio del Pino et al., 1999). Possui propriedades bactericida, fungicida e viricida, melhora as propriedades hemorreológicas e a circulação através dos capilares e ativa o sistema enzimático (Veranes et al., 1999; Giunta et al., 2001; Pérez et al., 2003). Além disso, a reação do ozônio com ácidos graxos insaturados das membranas celulares origina uma série de peróxidos hidrófilos, que estimulam a formação de substâncias desoxigenantes, que, ao atuarem sobre a oxiemoglobina, liberam oxigênio e, conseqüentemente, aumentam sua disponibilidade para os tecidos, favorecendo, assim, a regeneração. Também reduz a agregação plaquetária, além de atuar como antiálgico, anti-inflamatório e estimulante do sistema reticuloendotelial (Hernández e González, 2001).

Em humanos, a ozonioterapia pode ser realizada por via intravenosa, intramuscular, subcutânea e intra-articular, e por insuflação vaginal e retal. Pode ainda ser aplicada na forma de auto-hemotransfusão (extração e ozonização extracorpórea do sangue, que posteriormente é administrado ao paciente) e como tratamento tópico (com gás ou óleo ozonificado) (Veranes et al., 1999). Na prática veterinária, as vias de aplicação mais comumente utilizadas são a tópica e a intramamária (Ogata e Nagahata, 2000; Camps Ramírez et al., 2003). A via respiratória não está indicada, já que pode ocasionar lesões endoteliais, aumento da

permeabilidade e inflamação local (Noa et al., 1989).

Em equinos, há relatos da sua aplicação em afecções locomotoras como na sinovite da bursa do osso navicular, na osteoartrite da articulação interfalangiana distal e na tendinopatia no local de inserção do tendão do músculo flexor digital profundo (Pastoriza, 2002), em tratamento de processos isquêmicos (Alves et al., 2004) e na diminuição dos efeitos negativos do metabolismo aeróbico/anaeróbico em condições de máximo esforço em animais de corrida (Scrollavezza et al., 1997). Neste último, tem-se utilizado um protocolo de aplicação a cada três dias. Segundo Alves et al. (2004), a utilização do ozônio é uma possível alternativa no tratamento de equinos acometidos por abdome agudo, já que as propriedades bioquímicas do ozônio induzem à modulação de enzimas antioxidantes, o que leva a um efeito conservador do trato gastrointestinal.

Ainda é escassa a literatura científica a respeito dos efeitos da ozonioterapia sobre variáveis bioquímicas na espécie equina. Informações disponíveis são encontradas para as células vermelhas em humanos (Bocci, 2004), células brancas em bovinos (Ogata e Nagahata, 2000; Ohtsuka et al., 2006) e plaquetas em cobaias (Wright et al., 1994) submetidas ao tratamento com a mistura do gás. Em equinos, um dos raros trabalhos disponíveis avaliou o efeito da aplicação de ozônio, mediante auto-hemotransfusão, sobre o lactato de animais de corrida (Scrollavezza et al., 1997). Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi monitorar o comportamento apresentado por alguns constituintes bioquímicos sanguíneos (glicose, fibrinogênio, creatina fosfoquinase e gama-glutamyltransferase) em equinos durante a ozonioterapia por via intravenosa.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 12 equinos mestiços de Quarto-de-Milha com Puro-Sangue Andaluz e de Quarto-de-Milha com Puro-Sangue Peruano, sendo seis machos e seis fêmeas, com idade entre quatro e 20 anos (média de 11 anos). Os seguintes critérios foram utilizados para a escolha desses animais: mostrar-se clinicamente hígido durante a realização do exame físico, apresentar variáveis hematológicas e da bioquímica sanguínea dentro dos valores

considerados de referência para a espécie equina e, no caso das fêmeas, não estar gestante nem lactante.

Após a seleção, para receber a aplicação do ozônio, os animais foram semiconfinados em baias abertas, anexas a um pequeno piquete, e alimentados com feno de capim-estrela e ração. A água foi oferecida à vontade. Todos os animais foram vermifugados 30 dias antes do início do experimento. As baias foram cobertas de forma que os equinos não ficassem expostos ao sol, o que reduziu a possibilidade de estresse térmico e de modificações nas frequências cardíaca e respiratória.

Antes de instituir a ozonioterapia, foi necessário sensibilizar os equinos ao ozônio, o que foi feito utilizando-se a técnica descrita por Scrollavezza et al. (1997). Para tal, foram colhidos 250mL de sangue da veia jugular externa em bolsas de flebotomia, contendo o anticoagulante citrato de sódio a 3,8%. Em seguida, o sangue foi ozonizado com 250mL de ozônio (Tab. 1) em concentração de 30mcg/mL. O aparelho ozonizador, da marca Meditrônica^{®1}, foi

conectado a um tanque portátil de oxigênio de 2000Lb. Imediatamente após a ozonização *ex vivo* do sangue, realizou-se a auto-hemotransfusão. Após três dias da sensibilização, foi iniciado o tratamento dos animais com a mistura oxigênio-ozônio diretamente por via intravenosa, utilizando como veículo para aplicação 250mL de solução salina a 0,9%.

Foram realizados dois tratamentos: o T500, com seis animais, três fêmeas (F) e três machos (M), que receberam o volume máximo de 500mL da mistura do gás (Tab. 1) e o T1000, também com seis animais (3F e 3M), que receberam uma dose crescente de O₂-O₃, até o volume máximo de 1000mL (Tab. 1). As aplicações ocorreram a cada três dias, perfazendo um total de oito aplicações por tratamento. Nesse sentido, foram formados quatro grupos: MT500 formado por três machos tratados com 500mL; FT500, por três fêmeas tratadas com 500mL; MT1000 por três machos tratados com 1000mL e FT1000 por três fêmeas tratadas com 1000mL. A dose final de ozônio recebida foi de 35 e 70mcg/kg nos tratamentos com 500 e 1000mL da mistura O₂-O₃, respectivamente.

Tabela 1. Protocolo de ozonioterapia utilizado nos equinos durante a sensibilização (auto-hemotransfusão) e tratamentos (via intravenosa), nos diferentes períodos de aplicação

Período	Sensibilização (AHT)	Tratamento (T) com 500mL da mistura O ₂ -O ₃ (T500)									PO
	250mL (O ₂ -O ₃)	Tempo (dias)	3	6	9	12	15	18	21	24	
Pré-ozonização (dia zero)		O ₂ -O ₃	500	500	500	500	500	500	500	500	---
	Tratamento (T) com 1000mL da mistura O ₂ -O ₃ (T1000)										
	250mL (O ₂ -O ₃)	Tempo (dias)	3	6	9	12	15	18	21	24	27
		O ₂ -O ₃	500	750	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000

AHT: auto-hemotransfusão ozonizada; PO: período pós-ozonização.

Todos ¹os animais foram submetidos a exame físico diário, sendo avaliados frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal, tempo de enchimento capilar e coloração das mucosas. Adicionalmente, amostras de sangue foram colhidas para obtenção de soro e plasma para a determinação das concentrações de glicose, do fibrinogênio e das enzimas creatina fosfoquinase (CK) e gama-glutamyltransferase (GGT). Esses constituintes bioquímicos foram analisados antes (tempo 0) da sensibilização dos animais, imediatamente antes de cada sessão da ozonioterapia, e 1, 6 e 24 horas depois. Uma

nova mensuração foi realizada três dias após o término dos tratamentos, aos 27 dias (Tab. 1).

Para a determinação das concentrações de glicose, CK e GGT, foram colhidos 10mL de sangue em tubos de vidro a vácuo, sem anticoagulante, por punção da veia jugular externa. Essas amostras foram submetidas à sedimentação em temperatura ambiente por 30 minutos e, posteriormente, à centrifugação a 2054 x g durante 10 minutos, para a obtenção do soro. A concentração do fibrinogênio foi determinada mediante a colheita de 5mL de sangue em tubos de vidro a vácuo contendo o anticoagulante citrato de sódio (3,8%). A amostra foi centrifugada por 10 minutos a

¹ Acupuntura de Equinos - Medellín, Colombia.

2054 x g para a obtenção do plasma, que foi transferido para tubos de polietileno.

Para a determinação do fibrinogênio (mg/dL) utilizou-se o aparelho Humaclot Duo² e, para a análise da glicose (mg/dL), CK (U/L) e GGT (U/L), kits específicos para cada variável. A leitura foi realizada sob o fundamento de química seca, mediante fotometria de refletância, utilizando o aparelho da marca Reflotron³.

O comportamento das variáveis bioquímicas ao longo do período experimental foi monitorado por meio do gráfico de X barra de Shewhart ($\alpha=0,0027$) para cada grupo.

A comparação entre os grupos experimentais foi baseada nos limites inferior (LIC) e superior (LSC) de controles. Os grupos que apresentaram médias dentro desses limites foram considerados semelhantes, sendo essas variações de ordem aleatória. As médias situadas acima do LSC ou abaixo do LIC indicaram que o grupo experimental apresentou diferença em relação aos demais, para $\alpha=0,0027$, no respectivo dia de avaliação. O efeito ou não do período de aplicação sobre os valores das variáveis bioquímicas foi medido pelo teste Durbin-Watson ($\alpha=0,05$), ao acusar uma autorrelação de dependência ou independência, respectivamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em nenhum momento do período experimental, os animais demonstraram incômodo ou alteração do comportamento durante a ozonioterapia. Além disso, apresentaram valores de variáveis físicas considerados de referência para a espécie. Os valores médios de temperatura corporal, frequência cardíaca e respiratória foram de 37,01°C, 34bpm e de 24 respirações/minuto, respectivamente. As mucosas permaneceram róseas e com aspecto úmido, e o tempo de enchimento capilar foi inferior a dois segundos.

As médias dos valores mínimos (77,75mg/dL) e máximos (102,75mg/dL) obtidos para a concentração de glicose durante a ozonioterapia encontraram-se dentro do intervalo considerado de referência (75-115mg/dL) para a espécie

equina (Meyer et al., 1995; Kaneko et al., 1997). Observou-se decréscimo ($P<0,05$) na concentração da glicose (Fig. 1a) a partir da primeira aplicação do ozônio para os grupos MT500 e MT1000. A partir da quarta aplicação, os grupos experimentais MT1000 e FT500 apresentaram médias semelhantes ($P>0,0027$), enquanto MT500 e FT1000 apresentaram médias abaixo ($P<0,0027$) do LIC. No 10º período (Fig. 1a), os quatro grupos convergiram para valores próximos.

A redução da glicose pelo ozônio pode ser decorrente de glicólise, já mencionada por Bulies (1996) em humanos. Segundo Viebahn (1985), além da via glicolítica normal da hexoquinase, a transformação metabólica da glicose induzida pelo ozônio acontece por meio da via do ciclo das pentoses. Outro aspecto que pode ser mencionado é o aumento da atividade muscular, que, segundo Mutis-Barreto e Pérez-Jimenez (2005), resulta em glicólise ao induzir o trabalho muscular cardíaco.

Nos grupos avaliados, as médias dos valores mínimos (114,75mg/dL) e máximos (159,53mg/dL) obtidos para a concentração do fibrinogênio durante a ozonioterapia encontraram-se dentro do intervalo considerado de referência (100-400mg/dL) para a espécie equina (Meyer et al., 1995; Kaneko et al., 1997). O comportamento da concentração de fibrinogênio foi semelhante ($P>0,0027$) nos quatro grupos, para a maioria das aplicações (Fig. 1b), com efeito positivo ($P<0,05$) do tempo. No entanto, a oscilação aleatória nessa variável foi maior em relação àquela da glicose. Talvez, por isso, os grupos FT500 e MT1000 tenham diferido ($P<0,0027$) para menos e para mais dos grupos FT1000 e MT500, respectivamente.

O aumento ($P<0,05$) na concentração do fibrinogênio em função do tempo, com flutuações principalmente no período intermediário das aplicações, reflete um efeito transitório consequente da administração da mistura do gás, como também encontrado por Verrazo et al. (1995), ao realizarem cinco aplicações de ozônio, mediante auto-hemotransfusão em pacientes humanos com doença arterial oclusiva periférica. Esses autores relataram que os efeitos nessa proteína não eram mais observados 24 horas após a administração do último tratamento. Essa resposta pode ser

²Comercializadora de Productos para Laboratorios Ltda. - Santafé de Bogotá, Colômbia.

³Boehringer Mannheim Corporation - Indianapolis, EUA.

Comportamento de componentes...

decorrente de uma alteração transitória na estrutura molecular do fibrinogênio, em razão da presença momentânea de radicais livres derivados da ação da ozonioterapia. Segundo Senior et al. (1986), esse aumento é importante nos processos de cicatrização. Nesse sentido, o tratamento tópico com ozônio está sendo utilizado para a redução do tempo de retração de feridas em diferentes espécies (Sánchez et al., 1998; Matsumoto et al., 2001; Camps Ramírez et al., 2003).

As médias dos valores mínimos (141,83U/L) e máximos (298,84U/L) obtidos para a concentração da CK durante a ozonioterapia

encontram-se dentro do intervalo considerado de referência (60-330U/L) para a espécie equina (Meyer et al., 1995; Kaneko et al., 1997). Entretanto, nenhuma tendência ($P>0,05$) foi observada ao analisar essa variável bioquímica (Fig. 2a), cujas médias fora do padrão das demais ($P<0,0027$) podem ser devidas a reações espontâneas dos animais. Durante a ozonioterapia, as médias dos valores mínimos (5,37U/L) e máximos (27,94U/L) obtidos para a concentração da GGT também se encontraram dentro do intervalo considerado de referência (4-44U/L) para a espécie equina (Meyer et al., 1995; Kaneko et al., 1997), independentemente do grupo avaliado.

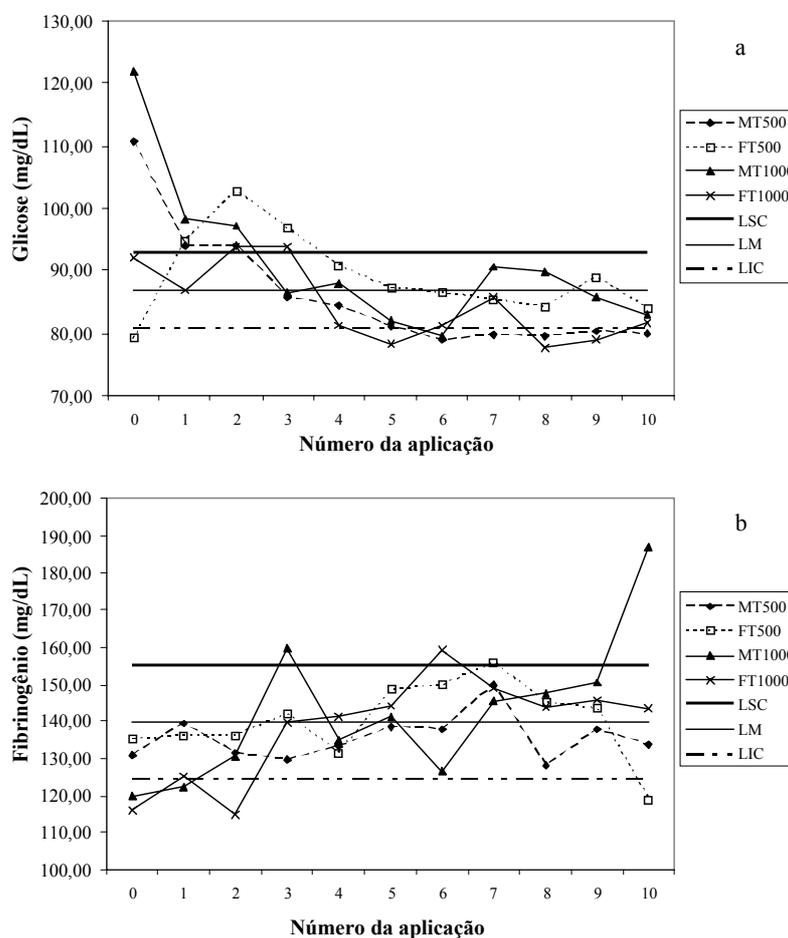


Figura 1. Médias das concentrações de glicose (mg/dL)(a) e fibrinogênio (mg/dL)(b) em MT500 (machos tratados com 500mL), FT500 (fêmeas tratadas com 500mL), MT1000 (machos tratados com 1000mL) e FT1000 (fêmeas tratadas com 1000mL), ao longo das aplicações do ozônio. LSC: limite superior de controle, LM: limite médio, LIC: limite inferior de controle (Aplicações 1-9). Período zero: corresponde ao início do experimento, em que os animais ainda não tinham sido expostos à mistura do gás. Período 1: sensibilização dos animais. Período 10: reflete valores médios dos resultados de amostragens obtidas três dias após a última aplicação do ozônio.

A redução ($P < 0,05$) na concentração da GGT, exceto no grupo MT500, ao longo do período de aplicação, resultou em médias semelhantes ($P > 0,0027$), a partir da quarta aplicação (Fig. 2b). A avaliação dessa variável também é importante no diagnóstico e acompanhamento do trabalho muscular. O aumento nos níveis séricos de GGT pode estar associado à sobrecarga no treinamento de equinos. Animais com baixo

rendimento podem apresentar aumento de até quatro vezes na concentração de GGT, sem que haja evidência laboratorial de problema hepático. Segundo Hinchcliff et al. (2004), a fonte dessa atividade elevada ainda é incerta; porém, nota-se retorno aos níveis de referência com 30 a 60 dias, caso não haja outro estímulo para a sua produção.

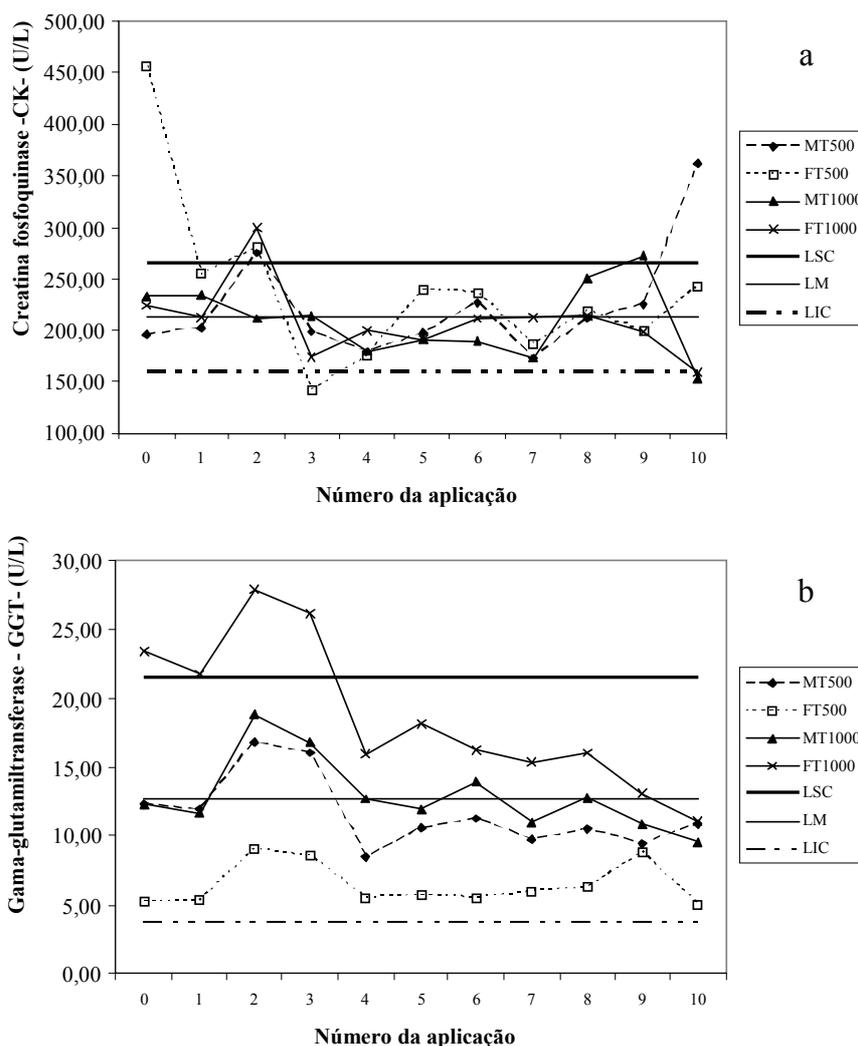


Figura 2. Médias das concentrações da CK (U/L) (a) e GGT (U/L) (b) em MT500 (machos tratados com 500mL), FT500 (fêmeas tratadas com 500mL), MT1000 (machos tratados com 1000mL) e FT1000 (fêmeas tratadas com 1000mL) ao longo das aplicações do ozônio. LSC: limite superior de controle, LM: limite médio, LIC: limite inferior de controle (Aplicações 1-9). Período zero: corresponde ao início do experimento, em que os animais ainda não tinham sido expostos à mistura do gás. Período 1: sensibilização dos animais. Período 10: reflete valores médios dos resultados de amostragens obtidas três dias após a última aplicação do ozônio.

O aumento temporário na concentração da GGT pode estar relacionado ao aumento no débito cardíaco ocasionado pelo ozônio, mencionado por Bocci (1994) como decorrente do aumento da pressão arterial devido à liberação do óxido nítrico pelas células endoteliais. Segundo Birchard (1997), a elevação da pressão pode resultar em aumento no fluxo sanguíneo para o coração e, conseqüentemente, do trabalho exercido pelas fibras musculares cardíacas. A estabilização dos valores médios nos animais deste estudo pode ser decorrente do condicionamento cardiomuscular dos equinos. Essa adaptação ao estresse oxidativo causado pelo ozônio é descrito por Sunnen (1988) e Bocci (2004), sendo fundamental que as aplicações sejam administradas de forma contínua e lenta e nas concentrações adequadas (10-80mcg/mL), como mencionado por Plopper et al. (1994).

CONCLUSÕES

A exposição de equinos sadios a 500 e 1000mL da mistura terapêutica de ozônio, mediante administração intravenosa, não acarreta alterações clínicas avaliadas por temperatura corporal, frequências cardíaca e respiratória, coloração das mucosas e tempo de enchimento capilar. A ozonioterapia diminui discretamente os valores de gama-glutamyltransferase, sendo de valor em animais submetidos a exercícios extenuantes. Entretanto, como a terapia por ozônio também ocasiona discreta diminuição na concentração da glicose, deve-se monitorar a glicemia nos animais durante a sua administração. A ozonioterapia aumenta discretamente os valores de fibrinogênio em equinos, podendo ter efeito benéfico nos processos cicatriciais. A creatina fosfoquinase não sofre efeito da ozonioterapia por via intravenosa.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa PEC-PG ao primeiro autor do trabalho, assim como à Escuela Agrícola Panamericana, no Vale de El Zamorano, Honduras, por conceder os animais e as instalações para a realização do experimento.

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Veterinária (processo

67/2005) da Universidade Federal de Viçosa, sendo os estudos realizados de acordo com as normas do Código de Ética Profissional do Médico Veterinário e do COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, G.E.S.; ABREU, J.M.G.; RIBEIRO FILHO, J.D. et al. Efeitos do ozônio nas lesões de reperfusão do jejuno em equinos. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.56, p.433-437, 2004.

BIRCHARD, G.F. Optimal hematocrit: theory, regulation and implications. *Am. Zool.*, v.37, p.65-72, 1997.

BOCCI, V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone. A reappraisal. *J. Int. Med. Res.*, v.22, p.131-144, 1994.

BOCCI, V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediat. Inflamm.*, v.13, p.3-11, 2004.

BULIES, C.E. Una solución para exposiciones óseas postraumáticas: asociación de injerto de epiplon mayor con ozonoterapia. *Rev. Cubana Invest. Biomed.*, v.15, p.102-111, 1996.

CAMPS RAMÍREZ, A.M.R.; ELIAS-CALLES, B.; DENIS, R. et al. Utilización del oleozon como alternativa de tratamiento en medicina veterinaria y su impacto en la salud animal. In: FORUM DE CIENCIA Y TECNICA, 15., 2003, La Habana. *Memorias...* La Habana: [s.n.] 2003. 6p. (Resumo).

GIUNTA, R.; COPPOLA, A.; SAMMARTINO, A. et al. Ozonized autohemotransfusion improves hemorheological parameters and oxygen delivery to tissues in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Ann. Hematol.*, v.80, p.745-748, 2001.

HERNÁNDEZ, O.D.; GONZÁLEZ, R.C. Ozonoterapia en úlceras flebostáticas. *Rev. Cubana Cir.*, v.40, p.123-129, 2001.

HINCHCLIFF, K.W.; KANEPS, A.J.; GEOR, R.J. *Equine sports medicine and surgery: Basic and clinical sciences of the equine athlete.* Philadelphia: W.B. Saunders, 2004. 1364p.

KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. *Clinical biochemistry of domestic animals.* 5.ed. San Diego: Academic Press, 1997. 932p.

- MATSUMOTO, A.; SAKURAI, S.; SHINRIKI, N. et al. Therapeutic effects of ozonized olive oil in the treatment of intractable fistula and wound after surgical operation. In: WORLD OZONE CONGRESS, 15., 2001, London. *Proceedings...* London: [s.n.] 2001. p.1628. (Resumo).
- MEYER, D.J.; COLES, E.H.; RICH, L.J. *Medicina de laboratório veterinária: Interpretação e diagnóstico*. São Paulo: Roca, 1995. 308p.
- MUTIS-BARRETO, C.A.; PÉREZ-JIMENEZ, T.E. Determinación de valores de nitrógeno ureico en sangre (BUN), glucosa, creatin quinase e ácido láctico, pre y post ejercicio en una población de atletas equinos de salto en Bogotá. *Rev. Electronica Vet.*, v.6, p.9, 2005.
- NOA, M.; HERNÁNDEZ, F.; HERRERA, S. et al. Observaciones morfológicas en ratas tratadas con ozono por via intramuscular. *Rev. CENIC Cienc. Biol.*, v.20, p.20-23, 1989.
- OGATA, A.; NAGAHATA, H. Intramammary application of ozone therapy to acute clinical mastitis in dairy cows. *J. Vet. Med. Sci.*, v.62, p.681-686, 2000.
- OHTSUKA, H.; OGATA, A.; TERASAKI, N. et al. Changes in leukocyte population after ozonated autohemoadministration in cows with inflammatory diseases. *J. Vet. Med. Sci.*, v.68, p.175-178, 2006.
- PASTORIZA, J.M. El ozono - forma de aplicación tópica en distintas patologías, en equinos deportivos, 2002. Disponible em: <<http://www.remonta.mil.ar/content/trabajo001.htm>>. Acessado em: 20 Jan. 2005.
- PÉREZ, N.I.M.; GARCÍA, M.; CABEZAS, I. et al. Ozonoterapia en el síndrome de malabsorción intestinal secundario a parasitismo por *Giardia lamblia*: Estudio preliminar. *Rev. Cubana Invest. Biomed.*, v.22, p.145-149, 2003.
- PLOPPER, C.G.; DUAN, X.; BUCKPITT, A.R. et al. Dose-dependent tolerance to ozone. IV. Site-specific elevation in antioxidant enzymes in the lungs of rats exposed for 90 days or 20 months. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v.127, p.124-131, 1994.
- RECIO DEL PINO, E.; SERRANO, M.A.; RODRÍGUEZ DEL RIO, M. Aspectos de la ozonoterapia en pacientes con neuropatía periférica epidémica. *Rev. Cubana Enferm.*, v.15, p.114-118, 1999.
- SÁNCHEZ, A.A.; DÍAZ, R.P.; RODRÍGUEZ, G.G. et al. Acción del aceite ozonizado sobre la cicatrización de heridas de piel en animales de experimentación. *Rev. CENIC Cienc. Biol.*, v.29, p.181-184, 1998.
- SCROLLAVEZZA, P.; FERRARI, F.; MARTINI, F.M. et al. Ozone treatment and blood lactate variation after thoroughbred racehorses. In: WORLD EQUINE VETERINARY ASSOCIATION MONDIAL CONGRESS, 5., 1997, Padova. *Proceedings...* Padova: [s.n.] 1997. p.466. (Resumo).
- SENIOR, R.M.; SKOGEN, W.F.; GRIFFIN, G.L. et al. Effects of fibrinogen derivatives upon the inflammatory response. Studies with human fibrinopeptide *Br. J. Clin. Invest.*, v.77, p.1014-1019, 1986.
- SUNNEN, G. Ozone in medicine: overview and future directions. *J. Adv. Med.*, v.1, p.159-174, 1988.
- VERANES, X.G.; NÁPOLES, Y.L.; HECHAVARRIA, I.C. et al. Resultados de los costos en ozonoterapia. *Rev. Cubana Enferm.*, v.15, p.104-108, 1999.
- VERRAZO, G.; COPPOLA, L.; LUONGO, C. et al. Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and rheologic parameters of blood in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Undersea Hyperb. Med.*, v.22, p.17-22, 1995.
- VIEBAHN, R. The biochemical processes underlying ozone therapy. *Ozone: Sci. Eng.*, v.7, p.275-285, 1985.
- WRIGHT, D.T.; ADLER, K.B.; AKLEY, N.J. et al. Ozone stimulates release of platelet activating factor and activates phospholipases in guinea pig tracheal epithelial cells in primary culture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v.127, p.27-36, 1994.