RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de ***03/01/2024.***

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

PAULA LIMA DE OLIVEIRA

Parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo em cães saudáveis submetidos à ozonioterapia por insuflação retal

Araçatuba-SP
2023

PAULA LIMA DE OLIVEIRA

Parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo em cães saudáveis submetidos à ozonioterapia por insuflação retal

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Breno Fernando Martins de Almeida

Araçatuba-SP
2023

O48p

Oliveira, Paula Lima de

Parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo em cães saudáveis submetidos à ozonioterapia por insuflação retal / Paula Lima de Oliveira. -- Araçatuba, 2023

41 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba

Orientador: Breno Fernando Martins de Almeida

1. Ozônio. 2. Radicais livres. 3. Antioxidante. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo em cães saudáveis submetidos à ozonioterapia por insuflação retal

AUTORA: PAULA LIMA DE OLIVEIRA
ORIENTADOR: BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciência Animal, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

gov.br Documento assinado digitalmente
BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA
Data: 03/07/2023 13:37:43-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA (Participaçao Virtual)
Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos

Profa. Dra. SUELY REGINA MOGAMI BOMFIM (Participaçao Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Dr. JEAN GUILHERME FERNANDES JOAQUIM (Participaçao Virtual)
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu / UNESP

Araçatuba, 03 de julho de 2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo em cães saudáveis submetidos à ozonioterapia por insuflação retal

AUTORA: PAULA LIMA DE OLIVEIRA
ORIENTADOR: BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciência Animal, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA (Participaçao Virtual)
Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos

Profa. Dra. SUELY REGINA MOGAMI BOMFIM (Participaçao Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Dr. JEAN GUILHERME FERNANDES JOAQUIM (Participaçao Virtual)
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu / UNESP

Documento assinado digitalmente
gov.br JEAN GUILHERME FERNANDES JOAQUIM
Data: 03/07/2023 17:17:40-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Araçatuba, 03 de julho de 2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Título: Parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo em cães saudáveis submetidos à ozonioterapia por insuflação retal

AUTORA: PAULA LIMA DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciência Animal, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA (Participaçao Virtual)
Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos

gov.br Documento assinado digitalmente
SUELY REGINA MOGAMI BOMFIM
Data: 03/07/2023 07:26:33-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. SUELY REGINA MOGAMI BOMFIM (Participaçao Virtual)
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Dr. JEAN GUILHERME FERNANDES JOAQUIM (Participaçao Virtual)
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu / UNESP

Araçatuba, 03 de julho de 2023.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão ao Prof. Dr. Breno Fernando Martins de Almeida pelo seu apoio inestimável e orientação durante todo o processo de elaboração da minha tese de mestrado e durante toda a minha vida acadêmica. Obrigada por todo conhecimento compartilhado, pois eles foram fundamentais para minha formação, profissional e pessoal. Além disso, sou grata pela paciência, disponibilidade para sanar minhas dúvidas (mesmo que fossem várias) e encorajamento que você demonstrou em todos os momentos. Suas orientações claras e objetivas me ajudaram a superar desafios e a desenvolver meu potencial.

Não posso deixar de mencionar sua disponibilidade e prontidão em responder minhas dúvidas e fornecer feedback construtivo. Sua capacidade de estabelecer uma relação de confiança e respeito contribuiu para um ambiente de aprendizado saudável e estimulante.

Por fim, gostaria de expressar minha sincera gratidão por ter sido meu orientador durante esta etapa significativa da minha carreira acadêmica. Seu compromisso com o ensino e a pesquisa é inspirador, e serei eternamente grato por ter tido a oportunidade de aprender com você.

À banca examinadora da minha qualificação, Professor Doutor Paulo César Ciarlini e Professora Doutora Fernanda Saules Ignácio, agradeço à todas as considerações e sugestões extremamente relevantes, que lindamente enriqueceram esse trabalho. Além disso, obrigada por todas as palavras bonitas e pela postura profissional e amigável, o que tornou a experiência muito mais produtiva e positiva. Gostaria também de estender meu agradecimento aos membros da banca examinadora da defesa, a Professora Doutora Suely Regina Mogami Bomfim e ao Professor Doutor Jean Guilherme Fernandes Joaquim. Sua avaliação cuidadosa e contribuições valiosas com certeza enriquecerão o conteúdo da minha dissertação.

Não posso deixar de agradecer à equipe que me acompanhou no desenvolvimento deste projeto de pesquisa ou me ajudou de alguma forma para que isso se tornasse possível, Raquel, Mariana, Laura Arduíno, Tainara, Beatriz, Helena, Laura, Kaendra, Camila em Nathália, meus mais sinceros obrigada. O trabalho árduo, compromisso, entusiasmo ou até mesmo palavras de apoio foram fundamentais para

o sucesso deste estudo. Aos meus colegas de trabalho e amigos Ana Beatriz, Diana, Nely, Hugo e Duda, sou grata pela paciência, apoio e parceria, durante o processo de escrita dessa dissertação.

Também gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha família, minha mãe, meu pai e meus irmãos, por seu apoio incansável, encorajamento e compreensão durante todo o período de realização do mestrado. Suas palavras de incentivo e suporte emocional foram um alicerce sólido que me permitiu perseverar nos momentos mais desafiadores.

Além disso, gostaria de agradecer ao meu noivo, Guilherme Vieira Fernandes, por seu apoio inabalável e compreensão ao longo desta jornada acadêmica. Sua paciência, amor e encorajamento foram fundamentais para meu sucesso e felicidade durante essa etapa importante da minha vida.

Expresso minha sincera gratidão à instituição Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP, por proporcionar a oportunidade de poder realizar minha formação e por enriqueceram minha experiência acadêmica.

Não posso deixar de agradecer à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo auxílio financeiro concedido para o desenvolvimento da minha pesquisa (Proc. 2020/04749-0). Sua contribuição foi fundamental para a realização deste estudo e para a busca por novos conhecimentos científicos.

Uma vez mais, agradeço a todos os mencionados e a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para a realização da minha tese de mestrado. Sou imensamente grata por seu apoio, incentivo e confiança em mim.

Com os mais sinceros agradecimentos, Paula Lima de Oliveira.

OLIVEIRA, P. L. **Parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo em cães saudáveis submetidos à ozonioterapia por insuflação retal.** 2023. 41 f. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

RESUMO

A ozonioterapia atua no organismo induzindo um estresse oxidativo controlado, promovendo melhora da resposta antioxidante, imune e circulatória, o que parece auxiliar nos processos infecciosos e inflamatórios. Todavia, muito pouco é conhecido sobre como a ozonioterapia afeta os parâmetros fisiológicos e os indicadores de estresse oxidativo em cães. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar os parâmetros clínicos, hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo de cães saudáveis submetidos à ozonioterapia e oxigenioterapia por insuflação retal. Para tal, 10 cães saudáveis foram alocados em três grupos experimentais em delineamento cruzado com um mês de intervalo: controle, sem intervenção; ozônio, que recebeu 100µg de O_3/kg por insuflação retal; e oxigênio, que recebeu volume equivalente ao de ozônio de O_2 medicinal por insuflação retal. Cada animal recebeu quatro aplicações consecutivas com intervalos semanais, com 2 coletas de sangue por semana no terceiro e sétimo dias após a aplicação. Posteriormente, foram acompanhados por mais 4 semanas, com coleta semanal. Sendo assim, os animais foram acompanhados por um total de 12 momentos, sendo avaliados parâmetros hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo, determinando-se a capacidade antioxidante total (CAT) equivalente a trolox pela inibição da redução do cátion ABTS sozinho (CAT-ABTS) e associado à peroxidase (CAT ABTS-HRP), pela capacidade de redução férrica (CAT-FRAP) e cúprica (CAT-CUPRAC); além da determinação da capacidade oxidante total (COT), peroxidação lipídica pelas substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e dos antioxidantes ácido úrico e albumina. As variáveis foram testadas quanto à normalidade e as diferenças entre os momentos e grupos foram verificadas pelos testes de ANOVA com medidas repetidas e pós-teste de Tukey ou Friedmann com pós-teste de Dunn, sendo consideradas significativas quando $p<0,05$. A ozonioterapia por insuflação retal aumentou significativamente o peso dos animais e ao avaliar os parâmetros hematológicos, houve aumento do volume corpuscular médio (VCM) e do volume plaquetário médio (VPM); nos

parâmetros bioquímicos houve redução dos níveis séricos de colesterol total. Quanto aos parâmetros de estresse oxidativo a ozonioterapia reduziu significativamente CAT-FRAP em D7 tanto em relação ao momento basal quanto ao controle, aumentou significativamente a CAT-CUPRAC em D42 e D49 quando comparado ao grupo controle, causou aumento de ácido úrico quando comparado ao grupo oxigênio e reduziu a peroxidação lipídica em D21 em relação ao grupo controle. Conclui-se que a ozonioterapia por insuflação retal em cães saudáveis causa estresse oxidativo transitório seguido de uma resposta antioxidante e interfere de forma discreta em alguns parâmetros clínicos, hematológicos e bioquímicos ainda permanecendo dentro dos intervalos de referência para a espécie, evidenciando ser uma terapia segura. Além disso, a oxigenioterapia causa estresse oxidativo sem induzir resposta antioxidante posterior.

Palavras-chave: Ozônio. Radicais livres. Antioxidante.

OLIVEIRA, P. L**. Clinical, hematological, biochemical and oxidative stress parameters in healthy dogs submitted to ozone therapy by rectal insufflation**. 2023. 41 f. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2023.

ABSTRACT

Ozone therapy acts in the body inducing a controlled oxidative stress, promoting an improvement in the antioxidant, immune and circulatory response, which seems to help in infectious and inflammatory processes. However, very little is known about how ozone therapy affects physiological parameters and oxidative stress indicators in dogs. In this context, the present study aimed to evaluate the clinical, hematological, biochemical and oxidative stress parameters of healthy dogs submitted to ozone therapy and oxygen therapy by rectal insufflation. For this purpose, 10 healthy dogs were allocated into three experimental groups in a crossover design with a one-month interval: control, without intervention; ozone, which received 100µg of O_3/kg by rectal insufflation; and oxygen, who received an ozone-equivalent volume of medicinal O_2 by rectal insufflation. Each animal received four consecutive applications at weekly intervals, with 2 blood collections per week on the third and seventh days after application. Subsequently, they were followed up for another 4 weeks, with weekly collection. Thus, the animals were followed up for a total of 12 moments, evaluating hematological, biochemical and oxidative stress parameters, determining the total antioxidant capacity (TAC) equivalent to trolox by inhibition of the reduction of the ABTS cation alone (TAC-ABTS) and associated with peroxidase (TAC ABTS-HRP), due to its ability to reduce iron (TAC-FRAP) and cupric (TAC-CUPRAC); in addition to determining the total oxidizing capacity (TOC), lipid peroxidation by reactive substances to thiobarbituric acid (TBARS) and the antioxidants uric acid and albumin. Variables were tested for normality and differences between moments and groups were verified by ANOVA tests with repeated measures and Tukey or Friedmann post-test with Dunn post-test, being considered significant when $p<0.05$. Ozone therapy by rectal insufflation significantly increased the weight of the animals and when evaluating the hematological parameters, there was an increase in mean corpuscular volume (MCV) and mean platelet volume (MPV); in the biochemical parameters there was a reduction in serum levels of total cholesterol. As for the oxidative stress parameters,

ozone therapy significantly reduced TAC-FRAP in D7 both in relation to the baseline and control moment, significantly increased TAC-CUPRAC in D42 and D49 when compared to the control group, caused an increase in uric acid when compared to the group oxygen and reduced lipid peroxidation on D21 compared to the control group. It is concluded that ozone therapy by rectal insufflation in healthy dogs causes transient oxidative stress followed by an antioxidant response and discreetly interferes with some clinical, hematological and biochemical parameters, still remaining within the reference ranges for the species, proving to be a safe therapy. Furthermore, oxygen therapy causes oxidative stress without inducing a subsequent antioxidant response.

Keywords: Ozone. Free radicals. Antioxidant.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10

2 MATERIAIS E MÉTODOS 12

2.1 Aprovação no Comitê de Ética 12

2.2 Seleção dos animais e delineamento experimental 12

2.3 Grupos experimentais e ozonioterapia 13

2.4 Coleta das amostras 13

2.5 Avaliação clínica, hematológica e bioquímica 14

2.6 Análise estatística 16

3 RESULTADOS 17

4 DISCUSSÃO 30

5 CONCLUSÃO 37

REFERÊNCIAS 38

5 CONCLUSÃO

A ozonioterapia semanal por insuflação retal em cães saudáveis com dose de 100 µg de O_3/kg, causa estresse oxidativo transitório com posterior resposta antioxidante dependendo do método de análise e é capaz de interferir de forma discreta em alguns parâmetros clínicos, hematológicos e bioquímicos cães saudáveis, evidenciando ser uma terapia segura quando aplicada por insuflação retal em cães, enquanto a oxigenioterapia demostrou causar estresse oxidativo sem induzir resposta antioxidante.

REFERÊNCIAS

AJAMIEH, H. et al. Similar protective effect of ischaemic and ozone oxidative preconditionings in liver ischaemia/reperfusion injury. **Pharmacological Research**, London, v. 45, n. 4, p. 333-339, abr. 2002. DOI: 10.1006/phrs.2002.0952.

ALMEIDA, B. F. M. et al. Leishmaniasis causes oxidative stress and alteration of oxidative metabolism and viability of neutrophils in dogs. **The Veterinary Journal**, London, v. 198, n. 3, p. 599-605, dez. 2013. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.08.024.

ALMEIDA, B. F. M. et al. The effects of increased heme oxygenase-1 on the lymphoproliferative response in dogs with visceral leishmaniasis. **Immunobiology**, Amsterdam, v. 222, n. 5, p. 693-703, maio 2017. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.12.006.

ALMEIDA, B. F. M. et al. Effect of uterine ozone therapy and anticoagulant sampling on oxidative stress parameters in mares. **Research in Veterinary Science**, London, v. 136, p. 503-511, maio 2021. DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.04.002.

BARGER, A. M. The complete blood cell count: a powerful diagnostic tool. **The Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 33, n. 6, p. 1207-1222, nov. 2003. DOI: 10.1016/s0195-5616(03)00100-1.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, Orlando, v. 239, n. 1, p. 70-76, jul. 1996. DOI: 10.1006/abio.1996.0292.

BOCCI, V. Ozone as a bioregulator: pharmacology and toxicology of ozonetherapy today. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, Milano, v. 10, n. 2-3, p. 31-53, abr. 1996.

BOCCI, V. et al. Quasi-total-body exposure to an oxygen-ozone mixture in a sauna cabin. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, Heidelberg, v. 80, n. 6, p. 549-554, nov. 1999. DOI: 10.1007/s004210050633.

BOCCI, V. A. Scientific and medical aspects of ozone therapy: state of the art. **Archives of Medical Research**, New York, v. 37, n. 4, p. 425-435, maio 2006. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.08.006.

BONATTO, N. C. M. et al. Postprandial lipemia causes oxidative stress in dogs. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 136, p. 277-286, maio 2021. DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.03.008.

BURTON, G. J.; JAUNIAUX, E. Oxidative stress. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, Amsterdam, v. 25, n. 3, p. 287-299, jun. 2011. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.

CARVALHO, A. C. et al. Effects of ozone therapy on hematological, biochemical, and oxidative stress parameters of vaquejada athlete horses. **Arquivo Brasileiro de**

Medicina Veterinária e Zootecnia, Belo Horizonte, v. 74, n. 6, p. 1024-1038, nov.-dez. 2022. DOI: 10.1590/1678-4162-12733.

CARVALHO, H. C. et al. Mass transfer of ozone-blood: venturi use and influences on hematological parameters. **Research on Biomedical Engineering**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 683-688, jun. 2022. DOI: 10.1007/s42600-022-00220-4.

CHICA, A. S.; CARDONA ÁLVAREZ, J. A.; BOSSA, R. B. J. Efecto de la aplicación intravenosa de ozono en la biometría y bioquímica hemática en caballos clínicamente sanos. **Revista de Medicina Veterinaria**, Bogotá, v. 1, n. 45, artigo 10, 10 p., jul.-dez. 2022. DOI: 10.19052/mv.vol1.iss45.10.

EREL, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical Biochemistry**, Toronto, v. 37, n. 4, p. 277-285, abr. 2004. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015.

EREL, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clinical Biochemistry**, Toronto, v. 38, n. 12, p. 1103-1111, dez. 2005. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008.

DI FILIPPO C. et al. Acute oxygen-ozone administration to rats protects the heart from ischemia reperfusion infarct. **Inflammation Research**, Basel, v. 57, n. 10, p. 445-449, 2008. DOI: 10.1007/s00011-008-7237-0.

HALLIWELL, B.; GUITTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. 2. ed. New York: Clarendon Press, 1991.

HADDAD, M. A. et al. Behavior of hematological variables in horses treated with ozone therapy. **REDVET Revista Electrónica de Veterinaria**, Malaga, v. 10, n. 7, 12 p., 2009.

HERNÁNDEZ, F.; MENÉNDEZ, S.; WONG, R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. **Free Radical Biology and Medicine**, New York, v. 19, n. 1, p. 115-119, jul. 1995. DOI: 10.1016/0891-5849(94)00201-t.

HUNTER, M. I. S.; NLEMADIM, B. C.; DAVIDSON, D. L. W. Lipid peroxidation products and antioxidant proteins in plasma and cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. **Neurochemical Research**, New York, v. 10, n. 12, p. 1645-1652, dez. 1985. DOI: 10.1007/BF00988606.

JAIN, N.C. Hematologic techniques. In: JAIN, N. C. (Ed.). **Schalm's veterinary hematology.** Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. p. 20-86.

JARAMILLO, F. M. et al. Effects of transrectal medicinal ozone in horses: clinical and laboratory aspects. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 72, n. 1, p. 56-64, jan.-fev. 2020. DOI: 10.1590/1678-4162-11155.

JOSHI, W. et al. Increased sensitivity of isolated alpha subunits of normal human hemoglobin to oxidative damage and crosslinkage with spectrin. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, St. Louis, v. 102, n. 1, p. 46-52, 1983.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical biochemistry of domestic animals.** 6. ed. London: Academic Press, 2008.

KUSANO, C.; FERRARİ, B. Total antioxidant capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. **Journal of Cell and Molecular Biology**, Istanbul, v. 7, n. 1, 15 p., 2008.

LARSON R. A. **Naturally occurring antioxidants.** New York: CRC Press, 1997.

MARTINS, T. O. et al. Feline obesity causes hematological and biochemical changes and oxidative stress: a pilot study. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 47, n. 1, p. 167-177, jan. 2023. DOI: 10.1007/s11259-022-09940-5.

MODA, T. F. et al. Effects of ozone therapy on hematological and serum biochemical parameters in dogs affected by visceral leishmaniasis. **Research, Society and Development**, Itabira, v. 11, n. 7, artigo e16711729886, 6 p., 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i7.29886.

PEAKE, J.; SUZUKI, K. Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress. **Exercise Immunology Review**, Greven, v. 10, p. 129-141, 2004.

RE, L. et al. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential. **Archives of Medical Research**, New York, v. 39, n. 1, p. 17-26, jan. 2008. DOI: 10.1016/j.arcmed.2007.07.005.

RUBIO, C. P. et al. Validation of an automated assay for the measurement of cupric reducing antioxidant capacity in serum of dogs. **BMC Veterinary Research**, London, v. 12, n. 1, artigo 137, 8 p., jul. 2016. DOI: 10.1186/s12917-016-0760-2.

SAGAI, M.; BOCCI, V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: is healing induced via a mild oxidative stress? **Medical Gas Research**, Willoughby, v. 1, n. 1, artigo 29, 18 p., 20 dez. 2011. DOI: 10.1186/2045-9912-1-29.

SAND, C. V. et al. Influence of oral glutamine and glucose on markers of oxidative stress in a paraquat rat model. **e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism**, Amsterdam, v. 2, n. 3, p. 63-67, jun. 2007. DOI: 10.1016/j.eclnm.2007.03.004.

SANTOS, T. G. et al. Ozone therapy: protocol for treating canine parvovirus infection. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine,** Seropédica, v. 45, artigo e004622, 9 p., fev. 2023. DOI: 10.29374/2527-2179.bjvm004622.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. Oxygen free radicals and exercise: mechanisms of synthesis and adaptation to the physical training. **Revista Brasileira**

de Medicina do Esporte, v. 10, n. 4, p. 314-318, jul.-ago. 2004. DOI: 10.1590/S1517-86922004000400008.

SOFFLER, C. Oxidative stress. **Veterinary Clinics of North America - Equine Practice**, Amsterdam, v. 23, n. 1, p. 135-157, abr. 2007. DOI: 10.1016/j.cveq.2006.11.004

TSUZUKI, N. et al. Effects of ozonated autohemotherapy on the antioxidant capacity of Thoroughbred horses. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 77, n. 12, p. 1647-1650, dez. 2015. DOI: 10.1292/jvms.15-0225.

VENDRUSCOLO, C. P. et al. Effects of medical ozone upon healthy equine joints: clinical and laboratorial aspects. **PLoS One**, San Francisco, v. 13, n. 5, artigo e0197736, 18 p., maio 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0197736.

WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. **Schalm's veterinary hematology.** 6. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2010.

ZAKY, S.; FOUAD, E. A.; KOTB, H. I. M. The effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation and pharmacokinetics of propranolol in liver cirrhosis (a preliminary human study). **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 71, n. 3, p. 411-415, mar. 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03851.x.

ZHANG, X. H. Regulation of protein function by residue oxidation. **Proteomics Insights**, London, v. 3, n. 1, p. 17-24, 17 mar. 2010. DOI: 10.4137/PRI.S3327.