

## **RESSALVA**

Atendendo solicitação da autora,  
o texto completo desta tese será  
disponibilizado somente a partir de  
27/02/2028.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**

**ISABELA MARIANO DA COSTA**

**EFEITO DA OZONIOTERAPIA SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO E ANALGESIA  
EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

**Araçatuba-SP  
2026**

**ISABELA MARIANO DA COSTA**

**EFEITO DA OZONIOTERAPIA SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO E ANALGESIA  
EM CADELAS SUBMETIDAS À OVARIOHISTERECTOMIA ELETIVA**

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.

Área de concentração: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. Breno Fernando  
Martins de Almeida  
Coorientador: Prof. Dr. Caio José Xavier  
Abimussi

**Araçatuba-SP  
2026**

C837e

Costa, Isabela Mariano da

Efeito da ozonioterapia sobre o estresse oxidativo e analgesia em  
cadela submetidas à ovariectomia eletiva / Isabela Mariano da  
Costa. -- Araçatuba, 2026

39 f. : il.

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


Orientador: Breno Fernando Martins de Almeida

Coorientador: Caio José Xavier Abimussi

1. Cães. 2. Capacidade antioxidante total. 3. Dor. 4.  
Ovariectomia. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE ISABELA MARIANO DA COSTA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL, DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA.

Aos 27 de fevereiro de 2026, às 9h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de ISABELA MARIANO DA COSTA, intitulada "Efeito da ozonioterapia sobre o estresse oxidativo e analgesia em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva", sob orientação do Prof. Dr. Breno Fernando Martins de Almeida. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos / UNIFIO, Prof. Dr. MARCOS CEZAR SANT'ANNA (Participação Virtual) do(a) Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos / UNIFIO, Profa. Ass. Dra. LUCIANE DOS REIS MESQUITA (Participação Virtual) do(a) Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu / UNESP, Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADO . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Documento assinado digitalmente  
 **BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA**  
Data: 27/02/2026 12:23:35-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. BRENO FERNANDO MARTINS DE ALMEIDA

## RESUMO

A ozonioterapia vem sendo estudada como terapia adjuvante em diferentes contextos clínicos, principalmente por modular o estresse oxidativo, parâmetros hematológicos e bioquímicos, além de apresentar potencial efeito analgésico. Contudo, ainda há poucas evidências sobre sua aplicação em cadelas submetidas à ovariectomia, especialmente no período perioperatório. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da ozonioterapia por insuflação retal sobre parâmetros hematológicos, bioquímicos, de estresse oxidativo e analgesia em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva. Para isso, vinte animais saudáveis foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: Controle, submetido apenas à cirurgia, e Ozônio, que recebeu cinco aplicações semanais de ozônio medicinal por insuflação retal (100 µg/kg) com início um mês prévio ao procedimento, sendo a última aplicação realizada imediatamente antes do procedimento cirúrgico. Todos os animais receberam protocolo anestésico e analgésico padronizado. Foram realizadas coletas sanguíneas em sete momentos, desde o basal até 10 dias após a cirurgia, para análises hematológicas, bioquímicas e de estresse oxidativo, enquanto a dor foi avaliada no período pós-operatório imediato pelas escalas CMPS-SF e UMPS adaptada. A ozonioterapia promoveu maior duração da redução de hemácias e hemoglobina e ausência de linfopenia em comparação ao grupo controle. Na bioquímica, observou-se aumento transitório de CK-NAC e triglicérides, bem como atenuação da redução de cálcio e bilirrubina. Nos marcadores oxidativos, o grupo ozônio apresentou menor capacidade oxidante total e aumento da capacidade antioxidante. A avaliação da analgesia não demonstrou diferença significativa entre os grupos. Conclui-se que a ozonioterapia modulou parâmetros hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo frente às alterações induzidas pelo procedimento anestésico-cirúrgico, sem interferir na percepção de dor pós-operatória.

**Palavras-chave:** cães; capacidade antioxidante total; dor; ovariectomia.

## ABSTRACT

Ozone therapy has been investigated as an adjuvant treatment in different clinical settings, primarily due to its ability to modulate oxidative stress, hematological and biochemical parameters, as well as its potential analgesic effects. However, evidence regarding its application in female dogs undergoing ovariohysterectomy remains limited, particularly during the perioperative period. Therefore, this study aimed to evaluate the effects of rectal ozone therapy on hematological, biochemical, oxidative stress parameters, and postoperative analgesia in female dogs subjected to elective ovariohysterectomy. Twenty clinically healthy animals were randomly allocated into two groups: Control, submitted only to surgery, and Ozone, which received five weekly applications of medical ozone administered by rectal insufflation (100 µg/kg), starting one month prior to the procedure, with the final application performed immediately before surgery. All animals received standardized anesthetic and postoperative analgesic protocols. Blood samples were collected at seven time points, from baseline to 10 days after surgery, for hematological, biochemical, and oxidative stress analyses, while pain assessment was performed during the immediate postoperative period using the Glasgow Composite Measure Pain Scale – Short Form (CMPS-SF) and the adapted University of Melbourne Pain Scale (UMPS). Ozone therapy resulted in a prolonged reduction in erythrocyte count and hemoglobin concentration, as well as the absence of lymphopenia when compared with the control group. Biochemical evaluation demonstrated a transient increase in creatine kinase (CK-NAC) and triglycerides, together with attenuation of the perioperative decrease in serum calcium and bilirubin concentrations. Regarding oxidative markers, the ozone-treated group exhibited reduced total oxidant capacity and increased antioxidant capacity. Analgesia assessment revealed no significant differences between groups. In conclusion, ozone therapy modulated hematological, biochemical, and oxidative stress parameters in response to anesthesia- and surgery-induced pathophysiological alterations, without affecting postoperative pain perception.

**Keywords:** dogs; total antioxidant capacity; pain; ovariohysterectomy.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Aprovação no Comitê de Ética .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2</b>	<b>Seleção dos animais e delineamento experimental.....</b>	<b>10</b>
<b>2.3</b>	<b>Grupos experimentais e ozonioterapia .....</b>	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Protocolo anestésico e procedimento cirúrgico.....</b>	<b>11</b>
<b>2.5</b>	<b>Avaliação da dor pós-operatória .....</b>	<b>11</b>
<b>2.6</b>	<b>Avaliação clínica .....</b>	<b>12</b>
<b>2.7</b>	<b>Delineamento experimental .....</b>	<b>12</b>
<b>2.8</b>	<b>Coleta das amostras e avaliação laboratorial .....</b>	<b>13</b>
<b>2.9</b>	<b>Avaliação do estresse oxidativo.....</b>	<b>13</b>
<b>2.10</b>	<b>Análise estatística.....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>31</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>32</b>
	<b>ANEXO A – CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA .....</b>	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo é definido como o desequilíbrio entre a produção de agentes oxidantes e as defesas antioxidantes celulares, ocorrendo quando o excesso de oxidantes supera a capacidade das células em neutralizá-los (Clavo *et al.*, 2019). Esse processo, quando duradouro, pode provocar danos a ácidos nucleicos, lipídios e proteínas (Kotha *et al.*, 2022), o que está associado a diversas doenças em cães (Blanca *et al.*, 2024). Dentre os agentes oxidantes, destacam-se as espécies reativas de oxigênio (EROs), que incluem moléculas que são radicais livres, como ânion superóxido e radical hidroxila, e moléculas não-radicais, como o peróxido de hidrogênio. Tais moléculas apresentam elevada reatividade química com biomoléculas, tornando-se prejudiciais em concentrações elevadas (Kotha *et al.*, 2022; Velloso *et al.*, 2021).

O estresse oxidativo tem sido associado ao desenvolvimento e à progressão de diversas doenças em humanos. Nos últimos anos, esse tema tem despertado crescente interesse na medicina veterinária, com evidências cada vez mais robustas indicando a participação do estresse oxidativo em doenças cardiovasculares, renais, endócrinas, gastrointestinais, hematológicas, neurológicas, infecciosas e parasitárias, entre outras (revisado por Blanca *et al.*, 2024). Além disso, estudos recentes demonstraram condições clínicas como acantocitose (Vasconcelos *et al.*, 2023) podem diminuir a capacidade de resposta antioxidante em cães. Complementando, a homeostase redox em cães parece ser influenciada ainda por fatores como estresse psicogênico, condições de moradia e nível de atividade física (Blanca *et al.*, 2024). No entanto, muitas lacunas ainda existem, entre eles, o efeito da ozonioterapia sobre os parâmetros de estresse oxidativo em cães saudáveis submetidos a um desafio oxidativo como um procedimento cirúrgico.

Em cães saudáveis, foi demonstrado que ozonioterapia por insuflação retal causa estresse oxidativo transitório seguido de uma resposta antioxidante, sem alterar de maneira clinicamente relevante parâmetros bioquímicos e hematológicos, mostrando-se uma terapia segura (Oliveira *et al.*, 2024). O ozônio reage com ácidos graxos poli-insaturados, antioxidantes como ácidos ascórbico e úrico, e compostos sulfidrílicos (cisteína, glutatona e albumina), promovendo oxidação dessas moléculas e gerando espécies reativa de oxigênio (EROs) e produtos oxidantes lipídicos (POL),

que desencadeiam os efeitos bioquímicos do ozônio. Entre as EROs, o peróxido de hidrogênio é considerado o principal mensageiro celular, capaz de modular a atividade de eritrócitos, plaquetas, neutrófilos e leucócitos, favorecendo processos como aumento da glicólise, liberação de fatores de crescimento e ativação imunológica. Já os POL são moléculas mais estáveis e difusíveis que podem apresentar efeitos tóxicos em altas concentrações, mas que em baixas concentrações atuam como sinalizadores, estimulando enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase, glutathione redutase e peroxidase, além da heme-oxigenase I, o que ainda promove mecanismos de reparo e regeneração tecidual (Bocci, 2005, 2006; Bocci *et al.*, 2009). Considerando possível efeito imunomodulador, Moda *et al.* (2022) verificaram uma tendência de aumento de leucócitos de cães com leishmaniose submetidos a ozonioterapia, além de manutenção da função hepática e renal, também reforçando a terapia como uma prática segura. De acordo com Bocci *et al.* (1999), o estímulo ao estresse oxidativo agudo controlado causado pela ozonioterapia estimularia uma resposta antioxidante, além de melhorar a oxigenação tecidual e o metabolismo.

A busca por terapias alternativas e seguras para o controle da dor pós-operatória tem levado à investigação do potencial do ozônio como agente analgésico. A ozonioterapia, inicialmente utilizada durante a Primeira Guerra Mundial, apenas recentemente tem despertado maior interesse científico devido aos seus efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (Bocci; Zanardi; Travagli, 2011). Evidências experimentais demonstram que o ozônio pode reduzir a inflamação em diferentes modelos animais, como na endoftalmite induzida em coelhos (Lake *et al.*, 2004). Além disso, Fuccio *et al.* (2009) em um estudo realizado por camundongos relataram que a ozonioterapia apresenta propriedades anti-inflamatórias e pode ser empregada como recurso para o alívio da dor pós-operatória, reforçando sua relevância como alternativa terapêutica complementar aos fármacos convencionais.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da ozonioterapia por insuflação retal sobre a analgesia e marcadores hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo em cadelas saudáveis submetidas à ovariectomia eletiva.

## 5 CONCLUSÃO

A ozonioterapia por insuflação retal, empregada como protocolo pré-operatório em cadelas submetidas à ovariectomia eletiva, não apresentou efeito analgésico e modulou de forma seletiva alguns parâmetros hematológicos, bioquímicos e de estresse oxidativo. Tais resultados sugerem potencial efeito protetor frente ao estresse oxidativo pelo aumento da CAT e redução da COT, embora os animais submetidos à terapia tenham apresentado redução mais persistente dos índices eritrocitários, ainda que dentro do intervalo de referência para a espécie.

## REFERÊNCIAS

AJAMIEH, H.; MERINO, N.; CANDELARIO-JALIL, E.; MENÉNDEZ, S.; MARTINEZ-SANCHEZ, G.; RE, L.; GIULIANI, A.; LEON, O. S. Similar protective effect of ischaemic and ozone oxidative preconditionings in liver ischaemia/reperfusion injury. **Pharmacological Research**, London, v. 45, n. 4, p. 333-339, 2002. DOI: 10.1006/phrs.2002.0952.

AKBUDAK, I. H.; KUCUKATAY, V.; KILIC-ERKEK, O.; OZDEMIR, Y.; BOR-KUCUKATAY, M. Investigation of the effects of major ozone autohemotherapy application on erythrocyte deformability and aggregation. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, Amsterdam, v. 71, n. 3, p. 365-372, 2019. DOI: 10.3233/CH-180417.

ALMEIDA, B. F. M.; AMATTI, L. Z.; SOUZA, G. G.; GARCIA, L. V.; MONTECHIESI, D. F.; IGNÁCIO, F. S.; OLIVEIRA, P. L.; COSTA, L. R.; FLORIANO, B. P.; BOSCULO, M. R. M.; JOAQUIM, J. G. F.; RUBIO, C. P. Effect of uterine ozone therapy and anticoagulant sampling on oxidative stress parameters in mares. **Research in Veterinary Science**, London, v. 136, p. 503-511, 2021. DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.04.002.

ALMEIDA, B. F. M.; NARCISO, L. G.; MELO, L. M.; PREVE, P. P.; BOSCO, A. M.; LIMA, V. M. F.; CIARLINI, P. C. 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, 2013. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.08.024.

ALMEIDA, B. F. M.; SILVA, K. L. O.; CHIKU, V. M.; LEAL, A. A. C.; VENTURIN, G. L.; NARCISO, L. G.; FINK, M. F. C. B.; EUGÊNIO, F. R.; SANTOS, P. S. P.; CIARLINI, P. C.; LIMA, V. M. F. 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, 2017. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.12.006.

BASSO, P.; RAISER, A. G.; BRUN, M. V.; MAZZANTI, C. M.; COSTA, M. M.; WOLKMER, P.; DUTRA, L. H.; MÜLLER, D. C. M.; SILVA, C. B. Biomarcadores inflamatórios e indicadores de estresse oxidativo em cadelas submetidas à ovariossalpingohisterectomia convencional, por NOTES híbrida e NOTES total. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 44, n. 5, p. 884-890, 2014. DOI: 10.1590/S0103-84782014000500020.

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, 1996. DOI: 10.1006/abio.1996.0292.

BLANCA, P.-M.; LUISA, F.-R. M.; GUADALUPE, M.; FÁTIMA, C.-L. Oxidative stress in canine diseases: a comprehensive review. **Antioxidants**, Basel, v. 13, n. 11, art. 1396, p. 1-34, 2024. DOI: 10.3390/antiox13111396.

BOCCI, V. **Oxygen-ozone therapy: a critical evaluation.** Dordrecht: Springer, 2005. 315 p.

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, 2006. DOI: 10.1016/j.arcmed.2005.08.006.

BOCCI, V.; BORRELLI, E.; VALACCHI, G.; LUZZI, E. Quasi-total-body exposure to an oxygen-ozone mixture in a sauna cabin. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, Berlin, v. 80, n. 6, p. 549-554, 1999. DOI: 10.1007/s004210050633.

BOCCI, V.; BORRELLI, E.; TRAVAGLI, V.; ZANARDI, L. **The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug.** *Medicinal Research Reviews*, Hoboken, v. 29, n. 4, p. 646-682, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/med.20150>

BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture: a critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects. **Medical Gas Research**, London, v. 1, n. 1, art. 6, p. 1-9, 2011. DOI: 10.1186/2045-9912-1-6.

BOCCI, V.; ZANARDI, I.; TRAVAGLI, V. Potentiality of oxygen-ozonotherapy to improve the health of aging people. **Current Aging Science**, Sharjah, v. 3, n. 3, p. 177-187, 2010. DOI: 10.2174/1874609811003030177.

BONATTO, N. C. M.; OLIVEIRA, P. L.; MANCEBO, A. M.; COSTA, L. R.; BOSCULO, M. R. M.; BOSCO, A. M.; CIARLINI, P. C.; FLORIANO, B. P.; BARROS, L. D.; ALMEIDA, B. F. M. Postprandial lipemia causes oxidative stress in dogs. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 136, p. 277-286, 2021. DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.03.008.

BRONDANI, J. T.; MAMA, K. R.; LUNA, S. P. L.; WRIGHT, B. D.; NIYOM, S.; AMBROSIO, J.; VOGEL, P. R.; PADOVANI, C. R. Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. **BMC Veterinary Research**, London, v. 9, n. 1, art. 143, p. 1-15, 2013. DOI: 10.1186/1746-6148-9-143.

BURBAITĖ, E.; CECHOVICIENE, S.; SARAPINIENE, I.; KARVELIENE, B.; RISKEVICIENE, V.; DAUNORAS, G.; JUODZENTE, D. Effects of medetomidine–butorphanol and medetomidine–buprenorphine on oxidative stress and vital parameters in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Animals**, Basel, v. 14, n. 9, art. 1349, p. 1-12, 2024. DOI: 10.3390/ani14091349.

CARVALHO, A. C.; SILVA, J. V. S.; LOPES, J. W. C.; ARAÚJO, O. R. P.; GOULART, M. O. F.; MARIZ, T. M. A.; SARMENTO, C. A. P.; ESCODRO, P. B. 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, 2022. DOI: 10.1590/1678-4162-12733.

CLAVO, B.; RODRÍGUEZ-ESPARRAGÓN, F. RODRÍGUEZ-ABREU, D.; MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G.; LLONTOP, P.; AGUIAR-BUJANDA, D.; FERNÁNDEZ-PÉREZ, L.; SANTANA-RODRÍGUEZ, N. Modulation of oxidative stress by ozone therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced toxicity: review and prospects. **Antioxidants**, Basel, v. 8, n. 12, art. 588, p. 1-20, 2019. DOI: 10.3390/antiox8120588.

ELVIS, A.; EKTA, J. Ozone therapy: a clinical review. **Journal of Natural Science, Biology and Medicine**, Mumbai, v. 2, n. 1, p. 66-70, 2011. DOI: 10.4103/0976-9668.82319.

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, 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, 2005. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, London, v. 408, n. 6809, p. 239-247, 2000. DOI: 10.1038/35041687.

FUCCIO, C.; LUONGO, C.; CAPODANNO, P.; GIORDANO, C.; SCAFURO, M. A.; SINISCALCO, D.; LETTIERI, B.; ROSSI, F.; MAIONE, S.; BERRINO, L. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 603, n. 1-3, p. 42-49, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.11.060>.

GALIÈ, M.; COVI, V.; TABARACCI, G.; MALATESTA, M. The role of Nrf2 in the antioxidant cellular response to medical ozone exposure. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 20, n. 16, art. 4009, p. 1-15, 2019. DOI: 10.3390/ijms20164009.

GELMAN, S. General anesthesia and hepatic circulation. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 65, n. 8, p. 1762-1779, 1987. DOI: 10.1139/y87-276.

HADDAD, M. A.; SOUZA, M. V.; HINCAPIE, J. J.; RIBEIRO JUNIOR, J. I.; RIBEIRO FILHO, J. D.; BENJAMIN, L. A. Comportamento de componentes bioquímicos do sangue em equinos submetidos à ozonioterapia. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 61, n. 3, p. 539-546, 2009. DOI: 10.1590/S0102-09352009000300003.

HEKMAN, J.; KARAS, A.; SHARP, C. Psychogenic stress in hospitalized dogs: cross species comparisons, implications for health care, and the challenges of evaluation. **Animals**, Basel, v. 4, n. 2, p. 331-347, 2014. DOI: 10.3390/ani4020331.

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, 1985. DOI: 10.1007/BF00988606.

KAMYABNIA, M.; RASTABI, H. I.; GHADIRI, A.; JALALI, M. R.; GIVI, M. E. Comparison of four postoperative pain evaluation scales in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Iranian Veterinary Journal**, Ahvaz, v. 20, n. 3, p. 60-67, 2024. DOI: 10.22055/ivj.2024.400925.2586.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (ed.) **Clinical biochemistry of domestic animals**. 6. ed. London: Academic Press, 2008. 936 p.

KOTHA, R. R.; TAREQ, F. S.; YILDIZ, E.; LUTHRIA, D. L. Oxidative stress and antioxidants: a critical review on in vitro antioxidant assays. **Antioxidants**, Basel, v. 11, n. 12, art. 2388, p. 2022. DOI: 10.3390/antiox11122388.

LAKE, J. C.; FELBERG, S.; MALAVAZZI, G. R.; GOULART, D. A.; NISHIWAKI-DANTAS, M. C.; DANTAS, P. E. C. Efeito terapêutico da aplicação intra-ocular de ozônio em modelo experimental de endoftalmite por *Staphylococcus epidermidis* em coelhos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 67, n. 4, p. 575-579, 2004. DOI: 10.1590/S0004-27492004000400003.

MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, G.; AL-DALAIN, S. M.; MENÉNDEZ, S.; RE, L.; GIULIANI, A.; CANDELARIO-JALIL, E.; ALVAREZ, H.; FERNÁNDEZ-MONTEQUÍN, J. I.; LEÓN, O. S. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 523, n. 1-3, p. 151-161, 2005. DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.08.020.

MENÉNDEZ, S.; CEPERO, J.; BORREGO, L. Ozone therapy in cancer treatment: state of the art. **Ozone: Science & Engineering**, New York, v. 30, n. 6, p. 398-404, 2008. DOI: 10.1080/01919510802473724.

MODA, T. F.; LIMA, C. J.; CARVALHO, H. C.; SALGADO, M. A. C.; FERNANDES, A. B.; ZÂNGARO, R. A.; MOREIRA, L. H. Effects of ozone therapy on hematological and serum biochemical parameters in dogs affected by visceral leishmaniasis. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 11, n. 7, art. e16711729886, p. 1-6, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i7.29886.

OH, S. K.; LIM, B. G.; KIM, Y. S.; KIM, S. S. Comparison of the postoperative liver function between total intravenous anesthesia and inhalation anesthesia in patients with preoperatively elevated liver transaminase levels: a retrospective cohort study. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Albany, v. 16, p. 223-232, 2020. DOI: 10.2147/TCRM.S248441.

OLIVEIRA, P. L.; MENDONÇA, M. O.; GONÇALVES, G. S.; FRANCO, I. G.; JANÉ, D. R.; MARTINS, T. O.; BOSCULO, M. R. M.; MONTECHIESI, D. F.; ZAMBONI, V. A. G.; FLORIANO, B. P.; ALMEIDA, B. F. M. Ozone therapy by rectal insufflation in dogs: safety and oxidative stress – a randomized cross-over study. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 48, n. 4, p. 2263-2280, 2024. DOI: 10.1007/s11259-024-10407-y.

ONAL, O.; YETISIR, F.; SARER, A. E. S.; ZEYBEK, N. D.; ONAL, C. O.; YUREKLI, B.; CELIK, H. T.; SIRMA, A.; KILIC, M. Prophylactic ozone administration reduces intestinal mucosa injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in the rat. **Mediators of Inflammation**, Oxford, v. 2015, art. 792016, p. 1-8, 2015. DOI: 10.1155/2015/792016.

PORTERO, M.; VILLALONGA, L.; HERNÁNDEZ, M.; DÍAZ, C. P. Efficacy of medical ozone as an adjuvant treatment in dogs with intervertebral disc protrusions: a retrospective study. **Animals**, Basel, v. 13, n. 23, art. 3717, p. 1-16, 2023. DOI: 10.3390/ani13233717.

RE, L.; MAWSOUF, M. N.; MENÉNDEZ, S.; LEÓN, O. S.; SÁNCHEZ, G. M.; HERNÁNDEZ, F. Ozone therapy: clinical and basic evidence of its therapeutic potential. **Archives of Medical Research**, New York, v. 39, n. 1, p. 17-26, 2008. DOI: 10.1016/j.arcmed.2007.07.005.

RUBIO, C. P.; TVARIJONAVICIUTE, A.; MARTINEZ-SUBIELA, S.; HERNÁNDEZ-RUIZ, J.; CERÓN, J. J. 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, art. 137, p. 1-8, 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**, London, v. 1, n. 1, art. 29, p. 1-18, 2011. DOI: 10.1186/2045-9912-1-29.

SAKSELA, M.; LAPATTO, R.; RAIVIO, K. O. Irreversible conversion of xanthine dehydrogenase into xanthine oxidase. **FEBS Letters**, Amsterdam, v. 443, n. 2, p. 117-120, 1999. DOI: 10.1016/S0014-5793(98)01686-X.

SEDLAK, T. W.; SNYDER, S. H. Bilirubin benefits: cellular protection by a biliverdin reductase antioxidant cycle. **Pediatrics**, Springfield, v. 113, n. 6, p. 1776-1782, 2004. DOI: 10.1542/peds.113.6.1776.

SENONER, T.; VELIK-SALCHNER, C.; LUCKNER, G.; TAUBER, H. Anesthesia-induced oxidative stress: are there differences between intravenous and inhaled anesthetics? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Hoboken, v. 2021, art. 8782387, p. 1-11, 2021. DOI: 10.1155/2021/8782387.

SILVA, L. P.; PORTELA, R. W.; MACHADO, M. C.; CANUTO, G. A.; COSTA-NETO, J. M.; CARVALHO, V. M. P.; SÁ, H. C.; DAMASCENO, K. A.; SOUZA, V. R. C.; COELHO, C. S.; ESTRELA-LIMA, A. Ozone therapy in the integrated treatment of

female dogs with mammary câncer: oxidative profile and quality of life. **Antioxidants**, Basel, v. 13, n. 6, art. 673, p. 1-21, 2024. DOI: 10.3390/antiox13060673.

SIMOS, Y.; KARKABOUNAS, S.; VERGINADIS, I.; CHARALAMPIDIS, P.; FILIOU, D.; CHARALABOPOULOS, K.; ZIORIS, I; KALFAKAKOU, V.; EVANGELLOU, A. Intra-peritoneal application of catechins and EGCG as inhibitors of ozone-induced oxidative stress. **Phytomedicine**, Stuttgart, v. 18, n. 7, p. 579-585, 2011. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.10.011.

SIRACUSA, C.; MANTECA, X.; CERÓN, J.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; CUENCA, R.; LAVÍN, S.; GARCIA, F.; PASTOR, J. Perioperative stress response in dogs undergoing elective surgery: variations in behavioural, neuroendocrine, immune and acute phase responses. **Animal Welfare**, Cambridge, v. 17, n. 3, p. 259-273, 2008. DOI: 10.1017/S0962728600032188.

STOCKER, R.; GLAZERT, A.; AMES, B. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, DC, v. 84, n. 16, p. 5918-5922, 1987. DOI: 10.1073/pnas.84.16.5918.

SU, L.-J.; ZHANG, J.-H.; GOMEZ, H.; MURUGAN, R.; HONG, X.; XU, D.; JIANG, F.; PENG, Z.-Y. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Hoboken, v. 2019, art. 5080843, p. 1-13, 2019. DOI: 10.1155/2019/5080843.

TEIXEIRA, L. R.; LUNA, S. P. L.; TAFFAREL, M. O.; LIMA, A. F. M.; SOUSA, N. R.; JOAQUIM, J. G. F.; FREITAS, P. M. C. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, London, v. 197, n. 3, p. 794-799, 2013. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.05.015.

TESTA, B.; REID, J.; SCOTT, M. E.; MURISON, P. J.; BELL, A. M. The short form of the Glasgow composite measure pain scale in post-operative analgesia studies in dogs: a scoping review. **Frontiers in Veterinary Science**, Lausanne, v. 8, art. 751949, p. 1-9, 2021. DOI: 10.3389/fvets.2021.751949.

THOMASSIAN, A.; CARVALHO, F.; WATANABE, M. J.; SILVEIRA, V. F.; ALVES, A. L. G.; HUSSNI, C. A.; NICOLETTI, J. L. M. Atividades séricas de enzimas em equinos submetidos a teste de exercício. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 183-190, 2007. DOI: 10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2007.26637.

TSUZUKI, N.; ENDO, Y.; KIKKAWA, L.; KOROSUE, K.; KANEKI, Y.; KITAUCHI, A.; KATAMOTO, H.; HIDAKA, Y.; HAGIO, M.; TORISU, S. Effects of ozonated autohemotherapy on antioxidant capacity of Thoroughbred horses. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 77, n. 12, p. 1647-1650, 2015. DOI: 10.1292/jvms.15-0225.

VASCONCELOS, L. A.; OLIVEIRA, P. L.; FLORIANO, B. P.; ALMEIDA, B. F. M. Serum and erythrocyte oxidative stress in dogs with acanthocytosis. **Revista Agraria Academica**, Imperatriz, v. 6, n. 3, p. 31-42, 2023. DOI: 10.32406/v6n3/2023/31-42/agrariacad.

VELLOSA, J. C. R.; BIAVATTI, M.; FRANÇÓIA, P. C. O.; MELLO, B. J.; ALMEIDA, A. C.; BUENO, G. E. Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte. **Brazilian Journal of Development**, São José dos Pinhais, v. 7, n. 1, p. 10152-10168, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n1-688.

YOSHIDA, K.; YAMASAKI, Y.; KAWASHIMA, S. Calpain activity alters in rat myocardial subfractions. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1182, n. 2, p. 215-220, 1993. DOI: 10.1016/0925-4439(93)90143-O.