

# DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 17/12/2020 | Edição: 241 | Seção: 1 | Página: 348

Órgão: Entidades de Fiscalização do Exercício das Profissões Liberais/Conselho Federal de Farmácia

## RESOLUÇÃO Nº 695, DE 15 DE DEZEMBRO DE 2020

EMENTA: Dá nova redação ao artigo 2º e ao Anexo I, além de incluir os Anexos III e IV, na Resolução nº 685/2020 do Conselho Federal de Farmácia.

O Conselho Federal de Farmácia (CFF), no uso de suas atribuições previstas na Lei Federal nº 3.820, de 11 de novembro 1960;

Considerando que o CFF, no âmbito de sua área específica de atuação e, como entidade de profissão regulamentada, exerce atividade típica de Estado, nos termos do artigo 5º, inciso XIII; artigo 21, inciso XXIV e artigo 22, inciso XVI, todos da Constituição Federal;

Considerando a outorga legal ao CFF de zelar pela saúde pública, promovendo ações de assistência farmacêutica em todos os níveis de atenção à saúde, de acordo com a alínea "p", do artigo 6º da Lei Federal nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, com as alterações da Lei Federal nº 9.120, de 26 de outubro de 1995;

Considerando que é atribuição do CFF expedir resoluções para eficácia da Lei Federal nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, e que lhe compete o múnus de definir ou modificar a competência dos profissionais de Farmácia em seu âmbito, conforme o artigo 6º, alíneas "g" e "m";

Considerando a Lei Federal nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências;

Considerando o Decreto Federal nº 85.878, de 7 de abril de 1981, que estabelece normas para execução da Lei Federal nº 3.820, de 11 de novembro de 1960, dispondo sobre o exercício da profissão farmacêutica, e dá outras providências;

Considerando a Portaria MS/GM nº 971, de 03 de maio de 2006, que aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS;

Considerando a Portaria MS nº 702, de 21 de março de 2018, que inclui a ozonioterapia na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC no SUS;

Considerando a Portaria 1.988, de 20 de dezembro de 2018, que atualiza os procedimentos e serviço especializado de Práticas Integrativas e Complementares na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, e no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES);

Considerando a Resolução/CFF nº 366, de 02 de outubro de 2001, que dispõe sobre as especialidades de farmácia reconhecidas pelo Conselho Federal de Farmácia, e a Resolução/CFF nº 572, de 25 de abril de 2013, que dispõe sobre a regulamentação das especialidades farmacêuticas, por linhas de atuação;

Considerando a Resolução/CFF nº 463, de 27 de junho de 2007, que dispõe sobre as atribuições do farmacêutico no controle de qualidade e tratamento de água para consumo humano, seu padrão de potabilidade e controle ambiental, bem como o controle de operação das estações de tratamento de água e esgotos domésticos e industriais, de piscinas, praias, balneários, hotéis, condomínios e congêneres;

Considerando a Resolução/CFF nº 470, de 28 de março de 2008, que regula as atividades do farmacêutico em gases e misturas de uso terapêutico e para fins de diagnóstico;

Considerando a RDC da Anvisa nº 67, de 08/10/2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias, atualizada pela RDC nº 87, de 21/11/ 2008, que altera o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação em Farmácias;

Considerando RDC da Anvisa nº 9, de 04/03/ 2010, que dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Gases Medicinais;

Considerando a RDC da Anvisa nº 32, de 05/07/ 2011, que dispõe sobre os critérios técnicos para a concessão de Autorização de Funcionamento de empresas fabricantes e envasadoras de gases medicinais;

Considerando a 21ª edição da Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), que inclui o oxigênio medicinal no item 1.1.1 e o classificou como "inhalational medicine" (medicamento de uso por inalação), disponível em <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325771>;

Considerando que o oxigênio e o ozônio medicinais atuam, principalmente, por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, apresentam propriedades de prevenir, tratar e aliviar enfermidades ou doenças e que são utilizados nas terapêuticas de inalação/nebulização;

Considerando que se torna de grande importância o conhecimento de que o oxigênio e o ozônio medicinais são medicamentos ou preparações magistrais e, desse modo, devem ser selecionados e monitorizados com rigor, definindo-se o objetivo do uso, modo de administração, dosagem e as respostas e alterações decorrentes do uso desta terapia, resolve:

Art. 1º - O artigo 2º da Resolução/CFF nº 685, de 30 de janeiro de 2020, publicada no Diário Oficial da União de 7 de maio de 2020, Seção 1, página 267, passa a ter a seguinte redação:

"Art. 2º - O farmacêutico poderá requerer sua habilitação em ozonioterapia no Conselho Regional de Farmácia de sua jurisdição, desde que atenda a um dos seguintes requisitos:

I - ser egresso de programa de pós-graduação lato sensu reconhecido pelo Ministério da Educação (MEC), onde o curso deverá apresentar carga horária mínima de 360 horas, sendo no mínimo 60% presencial;

II - ser egresso de curso livre de formação profissional em ozonioterapia, reconhecido pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF), de acordo com os referenciais mínimos obrigatórios para a prestação dos serviços que estão descritos no anexo I desta resolução.

§ 1º - O farmacêutico habilitado em conformidade com o inciso I poderá executar os procedimentos relacionados no Anexo IV da presente resolução.

§ 2º - O farmacêutico habilitado em conformidade com o inciso II somente poderá executar os procedimentos relacionadas no Anexo III desta resolução."

Art. 2º - Ficam incluídos na Resolução/CFF nº 685/ 2020, os Anexos III e IV da presente resolução.

Art. 3º - Esta resolução entra em vigor na data de sua publicação.

**WALTER DA SILVA JORGE JOÃO**

Presidente - CFF

#### ANEXO I - REFERENCIAIS MÍNIMOS OBRIGATÓRIOS PARA CURSO DE FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

O curso deverá ter critérios claros de avaliação e aprovação que demonstrem o alcance dos objetivos de aprendizagem, com no mínimo 120 horas, sendo 60% de horas teóricas, que poderão ser em modalidade presencial ou a distância, e 40% de horas de prática presencial.

Ao final do curso, o farmacêutico deverá estar apto a:

I - Referenciais teóricos:

a) Reconhecer os benefícios da ozonioterapia para a saúde pública:

b) Entender e interpretar exames complementares necessários à avaliação do uso seguro da

ozonioterapia;

c) Entender os aspectos técnicos e legais relacionados à ozonioterapia;

d) Interpretar legislações e descrever medidas relacionadas à segurança ocupacional;

e) Elaborar o plano de gerenciamento de resíduos em serviços de saúde;

f) Identificar o papel do farmacêutico e as etapas da prática de ozonioterapia;

g) Identificar as técnicas de preparo e administração de ozônio pelas diferentes vias de administração:

h) Entender as bases bioquímicas e os mecanismos de ação do ozônio medicinal no organismo, considerando seus efeitos adversos, suas contraindicações, toxicidade e as diversas interações com medicamentos/aumentos:

i) Identificar os estudos pré-clínicos e clínicos do ozônio, suas diferentes vias de administração e bases para a dosificação científica;

j) Identificar as diversas aplicações clínicas da ozonioterapia e entender os seus respectivos protocolos clínicos;

k) Conhecer as características dos Óleos Ozonizados e suas aplicações terapêuticas;

l) Reconhecer as propriedades físico-químicas do gás ozônio medicinal;

m) Conhecer as características dos equipamentos geradores de ozônio medicinal, dos materiais utilizados compatíveis e incompatíveis e as unidades de medidas;

n) Entender como ocorre a geração de ozônio;

o) Interpretar os protocolos de segurança do paciente durante a administração de ozônio;

p) Informar-se a respeito das condutas a serem adotadas diante dos possíveis eventos adversos pós-ozonioterapia e de outros problemas a ela relacionados;

q) Identificar as necessidades de saúde que demandem encaminhamento do paciente a outro profissional ou serviço de saúde;

r) Descrever a forma correta de documentação do processo de cuidado ao paciente.

II - Referenciais práticos:

a) Acolher a demanda e avaliar as necessidades do paciente;

b) Identificar as necessidades e os problemas de saúde, as situações especiais, precauções e contraindicações relativas à ozonioterapia e, quando couber, solicitar exames complementares;

c) Colaborar na elaboração do plano de cuidado e selecionar as condutas a serem adotadas, incluindo a dosificação do ozônio, via de administração, tempo de tratamento e insumos necessários;

d) Manejar o gerador de ozônio medicinal;

e) Preparar o ozônio medicinal isolado ou em combinação, na dose definida, e descartar adequadamente os resíduos;

f) Educar a pessoa sobre os cuidados e as precauções relativos à ozonioterapia;

g) Acompanhar e manejar eventos adversos pós-ozonioterapia;

h) Documentar o processo de cuidado ao paciente;

i) Instituir as medidas de higiene e paramentação para a prática de ozonioterapia.

## ANEXO II - GLOSSÁRIO

Anamnese farmacêutica: procedimento de coleta de dados sobre o paciente, realizada pelo farmacêutico por meio de entrevista, com a finalidade de conhecer sua história de saúde, elaborar o perfil farmacoterapêutico e identificar suas necessidades relacionadas à saúde.

Acompanhamento farmacoterapêutico: registros efetuados pelo farmacêutico no prontuário do

paciente, com a finalidade de documentar o cuidado em saúde prestado, propiciando a comunicação entre os diversos membros da equipe de saúde.

Ozônio - molécula triatômica, composta por três átomos de oxigênio, utilizado como agente terapêutico na ozonioterapia na forma de um gás incolor obtido a partir do oxigênio, por meio de equipamentos específicos para este fim. O ozônio em baixas concentrações desempenha funções importantes dentro da célula, com propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, de modulação do estresse oxidativo, da melhora da circulação periférica e da oxigenação e ativação do sistema imunológico.

Ozonioterapia - técnica terapêutica complementar e integrativa, que utiliza a aplicação de uma mistura dos gases oxigênio e ozônio, ou seja, o ozônio medicinal usado no tratamento de um amplo número de problemas de saúde e disfunções estéticas.

Saúde baseada em evidência: abordagem que utiliza as ferramentas da epidemiologia clínica, da estatística, da metodologia científica, e da informática para trabalhar a pesquisa, o conhecimento, e a atuação em saúde, com o objetivo de oferecer a melhor informação disponível para a tomada de decisão nesse campo.

#### ANEXO III - PROCEDIMENTOS PARA EXECUÇÃO DA OZONIOTERAPIA POR FARMACÊUTICOS EGRESSOS DE CURSO LIVRE DE FORMAÇÃO PROFISSIONAL RECONHECIDOS MEC-CFF

1. Aplicação de ozônio via subcutânea;
2. Aplicação de ozônio via otológica;
3. Aplicação de ozônio via retal;
4. Aplicação de ozônio via periarticular;
5. Bag-ozônio para tratamento de feridas e úlceras;
6. Hidro-ozonioterapia;
7. Utilização de óleos ozonizados.

#### ANEXO IV - PROCEDIMENTOS PARA EXECUÇÃO DA OZONIOTERAPIA POR FARMACÊUTICOS EGRESSOS DO PROGRAMA DE PÓS -GRADUAÇÃO LATO SENSU RECONHECIDO PELO MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO (MEC)

1. Aplicação de ozônio via subcutânea;
2. Aplicação de ozônio via otológica;
3. Aplicação de ozônio via retal;
4. Aplicação de ozônio via periarticular;
5. Bag-ozônio para tratamento de feridas e úlceras;
6. Hidro-ozonioterapia;
7. Utilização de óleos ozonizados;
8. Utilização de Ozônio na Auto-hemoterapia menor;
9. Utilização de Ozônio na Auto-hemoterapia maior, desde que feito por indicação e seguindo protocolos nacionais ou internacionais;
10. Utilização de Ozônio paravertebral por acessos periféricos. O farmacêutico não está autorizado realizar aplicação de ozônio intradiscal.

#### REFERÊNCIAS

Al Habashneh, R., Alsalman, W. & Khader, Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized control ed clinicaltrial. J Periodontal Res 50, 37-43 (2015).

Albertini, F. & Bonetti, M. Intraforaminal O2-O3 infiltration: use of CT guidance in case of accidental punctura of the periganglionic venous p exus. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 5, 21-6 (2006).

Andreula, C., Muto, M. & Leonardi, M. Interventional spinal procedures. Eur J Radiol 50, 112-9



(2004).

Andreula, C.F. et al Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 996-1000 (2003).

Anzolin, A. P. and Bertol, C. D.. Ozone therapy as an integrating therapeutic in osteoarthritis treatment: a systematic review. *BrJP (online)*. 2018, vol.1. n.2

Baysan, A & Lynch, E. Clinical reversal of root caries using ozone: 6-month results. *Am J Dent* 20, 203-8 (2007).

Bezirtzoglou, E. et al. A quantitative approach to the effectiveness of ozone against microbiota organisms colonizing toothbrushes. *J Dent* 36, 600-5 (2008).

Biedunkiewicz, B., Tylicki, L., Nieweglowski, T., Burakowski, S. & Rutkowski, B. Clinical efficacy of ozonated autohemotherapy in hemodialyzed patients with intermittent claudication: an oxygen-controlled study. *Int J Artif Organs* 27, 29-34 (2004).

Biondi, G., Zini, M. & Bramanti, E. Reactivity of nucleic acids with ozone: an FT-IR microspectroscopy study. *Appl Spectroscopy* 51(1997).

Bocci, V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci* 56. 270-9 (1999).

Bocci, V. Does ozone really "cure" cancer? *Int J Cancer* 123, 1222:author reply 1223 (2008).

Bocci, V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol* 216, 493- 504 (2006).

Bocci V, Travagli V, Zanardi I. May oxygen-ozone therapy improve cardiovascular disorders? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. Jun;9(2):78-85 (2009).

Bocci, V. et al. Ozonation of blood during extracorporeal circulation. 1. Rationale, methodology and preliminary studies. *Int J Artif Organs* 22, 645-51 (1999).

Bocci, V. (ed.) *Ozone: A new medical drug*. ISBN-10: 9048168058. ISBN-13: 978-9048168057., 295 CSpringer, Netherlands, 2010).

Bocci, V. *Ozone A New Medical Drug*, 295 (Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2005).

Bocci, V. Ozone as a bioregulator. Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today. *J Biol Regul Homeost Agents* 10,31-53 (1996).

Bocci, V. *Oxygen-Ozone therapy. A critical evaluation*, 440 CThe Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002).

Bocci, V. et al. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets* 10,110-6 (1999).

Bocci, V. et al. Validity of Oxygen-Ozone Therapy as Integrated Medication Form in Chronic Inflammatory Diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*.;15(2):127-38 (2015).

Brauner. A. Clinical studies of therapeutic results from ozonized water for gingivitis and periodontitis. *Zahnärztl Prax* 42, 48-50 (1991).

Campanati, A et al Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: A prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. *Burns* 39, 1178-83 (2013).

Cardoso, M.G., de Oliveira, L.D., Koga-Ito, C.Y. & Jorge, A.O. Effectiveness of ozonated water on candida albicans, Enterococcus faecalis, and endotoxins in root canals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105,e85-91 (2008).

Chuprunova, I.N. Osteoplasty and ozone therapy in the treatment of a severe degree of generalized periodontitis. *Stomatologiya (Mosk) Spec No*,90-1(1996).

Clavo, B. et al. Adjuvant Ozonotherapy in Advanced Head and Neck Tumors: A Comparative

Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 1, 321-25 (2004).

Corea, F., Amici, S., Murgia, N. & Tambasco, N. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozonotherapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 13, 259-61 (2004).

D'Aprile, P., Tarantino, A., Brindicci, D. & Bonetti, M. Infiltrazione intraforaminal di O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> Te guidata. La nostra esperienza nei conflitti disco-radicolari. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter* 3, 37-44 (2004).

Dahnhardt, J.E., Jaeggi, T. & Lussi, A. Treating open carious lesions in anxious children with ozone. A prospective controlled clinical study. *Am J Dent* 19, 267-70 (2006).

De Oliveira Magalhaes, F.N., Dotta, L., Sasse, A., Teixeira, M.J. & Fonoff, E.T. Ozone Therapy as a Treatment for Low Back Pain Secondary to Herniated Disc: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician* 15, E115-29 (2012).

Di Paolo, N. et al. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (CEBOO) in man. preliminary report. *Int J Artif Organs* 23, 131-41 (2000).

Di Paolo, N., Bocci, V. & Gaggiotti, E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs* 27, 168-75 (2004).

Di Paolo, N., Gaggiotti, E. & Galli, F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox Rep* 10, 121-30 (2005).

EIGA. European industrial gases association AISBL. Comparison of European, US & Japanese pharmacopoeia monographs for medicinal gases. MGC Doc 152/11/E Revision of Doc 152/08. Avenue des Arts 3-5 B 1210 Brussels. [www.eiga.eu](http://www.eiga.eu) | Revised 07/06/2013. (2011).

El Hadary, A.A., Yassin, H.H., Mekhemer, S.T., Holmes, J.C. & Grootveld, M. Evaluation of the effect of ozonated plant oils on the quality of osseointegration of dental implants under the influence of cyclosporin A: an in vivo study. *J Oral Implantol* 37, 247-57 (2011).

European Union Directive 2002/95/EC on the restriction of the use of certain hazardous substances in electrical and electronic equipment (CEE) is referred to as RoHS 1 (27 January 2003); and the recast Directive 2011/65/EU is referred to as RoHS 2. It came into force on the 21st July 2011. <http://www.conformance.eu/adirectives/doku.php?id=rohs>. in Official Journal of the European Union (ed. Communities, T.C.o.t.E.) (2003).

Faustini, A. et al. A cluster of hepatitis C virus infections associated with ozone-enriched transfusion of autologous blood in Rome, Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26, 762-7 (2005).

Gazzeri, R., Galarza, M., Neroni, M., Esposito, S. & Alfieri, A. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation: case report. *Spine* 32, E121-3 (2007).

Ginanneschi, F., Cervelli, E., Milani, P. & Rossi, A. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozonotherapy for lumbar disk herniation. *Surg Neurol* 66, 619-20: discussion 620-1 (2006).

Giudice, G.L., Valdi, F., Gismondi, M., Prosdocimo, G. & Belvis, V.d. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol* 138, 175-7 (2004).

He, X. et al. Percutaneous injection of intradiscal and paraspinal space with O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub> mixture to treat lumbar disc herniation. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter* 2, 135-8 (2003).

Holmes, J. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. *Gerodontology* 20, 106-14 (2003).

Huth, K.C. et al. Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. *Int Endod J* 42, 3-13 (2009).

ISCO3. Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator. <http://www.isco3.org/offdocs.html>. 1edn <Madrid, 2014>.

ISCO3. Learning Methodology Instructions and Perfection in Ozone Therapy for Medical Doctors. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). (2015).

ISCO3. Ozone in non-rheumatic locomotor system pathologies. <http://www.isco3.org/files/Final%20non%20reumatic%20Jury%202014.pdf>. (2014).

ISCO3. Ozone Therapy and its Scientific Foundations. <http://www.isco3.org/>. CISC03, Madrid, 2012). <http://www.xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo/article/view/23>

ISCO3. Ozone Therapy and Legislation Analysis for its Regularization. <http://www.isco3.org/off-docs.html> 2edn (Madrid, 2015). <http://www.xn--revistaespaoladeozonoterapia-7xc.es/index.php/reo>

ISCO3. Ozone Therapy International Library. <http://www.isco3.org/library.html>

Jacob. M. Untersuchung uber Zwischenfallen und typische komplikationen in der Ozon sauerstoff-therapie. *Ozonachrichten*,5-11(1982).

Kontorschikova, e.et al. Ozone correction of metabolism misbalance induced by endogen intoxication in patients with burning injury. in IOA 17th World Ozone Congress Ceei. IOA. M.T.C.) (Strasbourg, 2005).

Kronenberg, O., Lussi, A & Ruf, S. Preventiva effect of ozone on the development of white spot lesions during multibracket appliance therapy. *Angle Orthod* 79, 64-9 (2009).

Kustarci,A, Sumer,Z., Altunbas. D.& Kosum, S. Bactericidal effect of KTP Laser irradiation against *Enterococcus faecalis* compared with gaseous ozone: an ex vivo study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 107,e73-9 (2009).

Leonardi, M. !Disc Punctura under Fluoroscopic Guidancel. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter* 1. 73-8 (2002).

Li. L. V., Ma, R. L., Du, L., & Wu, A S. Ozonated autohemotherapy modulates the serum Levels of inflammatory cytokines in gouty patients. *Open access rheumatology : research and reviews*. 9, 159-165 (2017).

Litvinenko,S.V., Kipenskey, A.V. & Kud,A.A. The efficiency comparativa analysis of various ozone therapy techniques for purulent maxillary sinusitis treatment. in Proceedings of IV Ukrainian-Russian theoretical and practical conference, the 3 th Asian-European theoretical and practical conference "Ozone in biology and medicine" Vol. 5 95-97 (Buletin of physiotherapy and balneology, 2008).

Lo Giudice,G.,Valdi, F., Gismondi, M., Prosdocimo, G. & de Be vis,V. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol*138, 175-7 (2004).

Lynch, E. Evidence-based efficacy of ozone for root canal irrigation. *J Esthet Restor Dent* 20, 287- 93 (2008).

Marchetti. D.& La Monaca, G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *Am J Forensic Med Pathol*21. 144-7 (2000).

Martínez-Sánchez. G. & Re, L. Rectal administration and its application in ozonotherapy. *Int. J. Ozone Therap*. 11,41-49 (2012).

Maslennikov, O.V., Kontorshikova, C.N. & Gribkova, IA Ozone therapy in Practice. Health Manual Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod, Russia. [http://www.absoluteozone.com/assets/ozone\\_the\\_rapy\\_in\\_practice.pdf](http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_the_rapy_in_practice.pdf).(2008).

Mayer, C., Soyka, M. & Naber, D. !Paranoid hallucinatory psychoses in an HIV infected patient on ozone therapy. *Nervenarzt* 62, 194-7 (1991).

McKenna, D.F., Borzabadi-Farahani,A. & Lynch, E. The effect of subgingival ozone and/or hydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Implants* 28, 1483-9 (2013).

Menéndez, s. González, R. & Ledea, O. Ozono. aspectos básicos y aplicaciones clínicas, CCENIC, La Habana, 2008).

Menzel. D.B. Ozone: an overview of its toxicity in man and animals. *J Toxicol Environ Health* 13, 183-204 (1984).

Montecvecchi, M., Dorigo, A., Cricca, M. & Checchi, L. Comparison of the antibacterial activity of an ozonated oil with chlorhexidine digluconate and povidone-iodine. A disk diffusion test. *New Microbiol* 36,

289-302 (2013).

Muto, M. Intradiscal and Intramuscular Injection of Oxygen-Ozone: Pathological Evaluation. Work in Progress. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 3, 7-13 (2004).

Nagayoshi, M. et al Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. Oral Microbiol Immunol 19, 240-6 (2004).

NIH. National Institutes of Health. National Cancer Institute. U.S. Dep. of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Cv4.03: June 14, 2010) [http://evs.nci.nih.gov/ftpl/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-04\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftpl/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-04_QuickReference_5x7.pdf). (2010).

Nkhoma, E.T., Poole, C., Vannappagari, V., Hall, S.A & Beutler, E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis 42, 267-78 (2009).

Noetzel, J. et al. Efficacy of calcium hydroxide, Er:YAG Laser or gaseous ozone against Enterococcus faecalis in root canals. Am J Dent 22, 14-8 (2009).

OCEBM. Levels of Evidence Working Group. <http://www.cebm.net/Voxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. (2009).

Paoloni, M. et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. Spine 34, 1337-44 (2009).

Pecorelli, A. et al. NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. Toxicol Appl Pharmacol 267, 30-40 (2013).

Pellicano, G., Martinelli, F. & Tavanti, V. The Italian Oxygen-Ozone Therapy Federation (FIO) study on Oxygen-Ozone Treatment of herniated disc. Int. J. Ozone Therapy 6, 7-15 C (2007).

Pharmacopoeia, E. (ed.) <http://www.edqm.eu/site/european-pharmacopoeia-7th-edition-1401.html> (2010).

Pharmacopoeia, J. (ed.) Japanese Pharmacopoeia <http://jpd.nihs.go.jp/jp15e/> (2006).

Ragab, A., Shreef, E., Behiry, E., Zalat, S. & Noaman, M. Randomised, double-blinded, placebo-controlled, clinical trial of ozone therapy as treatment of sudden sensorineural hearing loss. J Laryngol Otol 123, 54-60 (2009).

Razumovskii, S.D., Konstantinova, M.L., Grinevich, T.V., Korovina, G.V. & Zaitsev, W. Mechanism and kinetics of the reaction of ozone with sodium chloride in aqueous solutions. Kinetics and catalysis 51, 492-496 (2010).

Re, L. et al. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. Eur J Pharmacol 742, 158-62 (2014).

Riquet, J., Riquet, C. & Campinchi, R. Sudden onset of isolated orbital emphysema during dental ozone insufflation. Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. 75, 533-537 (1975).

Sánchez P. et al. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones 69. (Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EERR/Unidad\\_de\\_tratamiento\\_de\\_dolor.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EERR/Unidad_de_tratamiento_de_dolor.pdf) (2011).

Sánchez, G.M.-, Re, L., Perez-Davison, G. & Delaporte, R.H. Las aplicaciones médicas de Los aceites ozonizados. actualización. Rev Esp Ozonoterapia 2, 121-139 (2012).

Sarchilli, A. & Malpieri, R. Irritazione meningea post-trattamento con ossigeno-ozonoterapia paravertebrale. Presentazione di un caso. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 3, 35-6 (2004).

Sarchilli, A. & Malpieri, R. Meningeal irritation after paravertebral oxygenozone injections. A case report. Riv. It. Ossigeno-Ozonot 3, 35-36 (2004).

Schulz, S. et al. Treatment with ozone/oxygen-pneumoperitoneum results in complete remission of rabbit squamous cell carcinomas. Int J Cancer 122, 2360-7 (2008).



- Schwartz, A. Ced.) Guia para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones. ISBN: 978-84-615-2244-6, 315 (AEPROMO,2011).
- Seyam, O., Smith, N. L., Reid, I., Gandhi, J., Jiang, W., & Khan, S. A (2018). Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Medical gas research*,8(3), 103-110. (2018)
- Sherman, M. et al. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Oncol* 18, 228-40 (2012).
- Shmakova. I.P. & Nazarov. E.I. Methods of application of ozone in medicine (guidelines). The Ministry of Health of Ukraine. Ukrainian centre for scientific medical information and License work, Kiev, 2004).
- Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. A.. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gas research*, 7(3), 212-219. (2017)
- Silva, R.A., Garotti, J.E., Silva, R.S., Navarini, A. & Pacheco, A.M., Jr. Analysis of the bactericidal effect of ozone pneumoperitoneum. *Acta Cir Bras* 24, 124-7 (2009).
- Staal J.B., de Bie, R.A., de Vet, H.C., Hildebrandt, J. & Nelemans, P. Injection therapy for subacute and chronic Low back pain: an updated Cochrane review. *Spine* 34,49-59 (2009).
- Steppan, J., Meaders, T., Muto, M. & Murphy, K.J. A metaanalysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated Lumbar discs. *J Vasc Interv Radiol* 21,534-48 (2010).
- T seng, C.& Li. C. Inactivation of surface viruses by gaseous ozone. *J Environ Health* 70, 56-62 (2008).
- Travagli,V., Zanardi,I., Gabbrielli,A., Paccagnini, E. & Bocci,V.Are dialysis devices usable as ozone gas exchangers? *Artif Organs* 34, 170-5 (2009).
- Tylicki, L., Niew glowski, T., Biedunkiewicz, B., Burakowski, S. & Rutkowski, B. Beneficial clinical effects of ozonated autohemotherapy in chronically dialysed patients with atherosclerotic ischemia of the Lower Limbs--pilot study. *IntJ Artif Organs* 24, 79-82 (2001).
- USP. United States Pharmacopoeia: USP33, NF28 <http://www.usp.org/>. (2010).
- Valacchi, G. et al. Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1mice. *Wound Repair Regen* 19.107-15 (2011).
- Viebahn-Hänsler, R. (ed.) *Ozon-Sauerstoff-Therapie Ein praktisches Handbuch*, 106 (Haug/Thieme, Stuttgart, 2009).
- Viebahn-Hänsler, R. The use of ozone in medicine,1-176 CODREI, Germany,2007>.
- Viebahn-Hänsler, R., Fernández, O.S.L. & Fahmy, Z. Ozone in Medicine: The Low- Dose Ozone Concept. Guidelines and Treatment Strategies. *Ozone Science & Engineering* 34, 408-424 (2012).
- Viviana, C. & Gabriele, T. Exposure to Low ozone concentrations induces cytoskeletal reorganization, mitochondrial activity and nuclear transcription in epithelial human cells. *European Cooperation of Medical Ozone Societies Congress* <Zurich, 2014).
- Wallner. F. International Ozone Association (IO3A) *Ozone News*. [www.io3a.com](http://www.io3a.com) 33, 14-15 (2005).
- Wang, R.R. et al.The disinfecting effect of ozone on four kinds of bacterial. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 17,92-5 (2008).
- Warkentin, T.E. & Greinacher, A Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 76, 2121-31(2003).
- Yamada, K. et al. Antimicrobial activity of super-oxidised water against oral microorganisms. *Arch Oral Biol*55, 397-400 (2010).
- Ying, W., Mei, J. & Min, W. Percutaneous treatment of lumbar disc herniation by oxygen-ozone injection. A clinical study of 322 cases. 4, 6-8 (2005).
- Zambello,A, Bianchi, M. & Bruno, F. Safety in ozone therapy. *Riv. It. Ossigeno-Ozonot* 3(2004).

Zambello, A, Bianchi, M. & Bruno, F. Sicurezza in ozonoterapia. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 1, 25-30 (2004).

Zanardi,1.,Travagli, V., Gabbrielli, A, Chiasserini, L. & Bocci,V. Physico-chemicalcharacteriza- tion of