



DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

Publicado em: 07/05/2020 | Edição: 86 | Seção: 1 | Página: 267

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

RESOLUÇÃO Nº 685, DE 30 DE JANEIRO DE 2020

Regulamenta a atribuição do farmacêutico na prática da ozonioterapia.

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 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências;

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 - Reconhecer como atribuição do farmacêutico os serviços em ozonioterapia como prática complementar e integrativa.

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), relacionado a esta área;

II - ser egresso de programa de residência multidisciplinar de formação na área de ozonioterapia;

III - 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.

Art. 3º - O farmacêutico que, em até 180 (cento e oitenta) dias, a partir da data de publicação desta resolução no Diário Oficial da União, comprovar o exercício da ozonioterapia há, pelo menos, 12 (doze) meses contínuos ou intermitentes, poderá requerer ao Conselho Regional de Farmácia de sua jurisdição o reconhecimento em ozonioterapia, apresentando os seguintes documentos:

1) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de, no mínimo, 10 (dez) pacientes.

2) No caso de trabalhar em empresa:

a) Farmacêutico com vínculo empregatício: constitui documento obrigatório a declaração do empregador (pessoa jurídica), em que deverá constar a identificação do empregador, com número do CNPJ e endereço completo, bem como a função exercida, com a descrição das atividades e a indicação do

período em que foram realizadas pelo requerente;

b) Farmacêutico como proprietário do estabelecimento: constitui documento obrigatório o contrato social da empresa e o alvará de funcionamento, além da função exercida, com a descrição das atividades e a indicação do período em que foram realizadas pelo requerente;

Parágrafo único - O farmacêutico legalmente habilitado em ozonioterapia poderá assumir responsabilidade técnica por estabelecimento farmacêutico que realizar esta prática.

Art. 4º - São atribuições do farmacêutico na prática da ozonioterapia:

I - Fazer a anamnese farmacêutica, avaliando sinais e sintomas, identificando as necessidades do paciente, bem como a utilização da ozonioterapia como prática complementar e integrativa;

II - Participar da formulação de protocolos clínicos específicos para cada paciente;

III - Implementar os diferentes protocolos necessários, de acordo com o plano de cuidado, segundo a via de administração a ser utilizada;

IV - Contribuir para a qualidade do tratamento, que deverá estar baseado nas melhores evidências;

V - Escalonar as doses de ozônio medicinal a serem utilizadas e a via adequada, de acordo com a avaliação das necessidades do paciente;

VI - Disponibilizar, em duas vias, o TCLE assinado pelo paciente;

VII - Aplicar o ozônio medicinal de maneira isolada ou em combinação, em local devidamente licenciado que atenda às normas sanitárias vigentes, pertinentes à execução desta atividade;

VIII - Fazer o acompanhamento farmacoterapêutico e registrar no prontuário do paciente;

IX - Utilizar equipamentos e materiais apropriados, devidamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa);

X - Planejar, coordenar e participar de programas de capacitação, de educação continuada e permanente em saúde;

XI - Planejar, coordenar e realizar atividades de pesquisa, de acordo com o método científico e com os princípios éticos vigentes;

XII - Atuar como docente e colaborador em cursos de extensão, de formação técnica, de graduação e de pós-graduação;

XIII - Responder tecnicamente pela aplicação de ozônio em clínicas ou hospitais, como na desinfecção de ambientes e materiais diversos.

Art. 5º - Consideram-se, para os fins desta resolução, as definições de termos e referências contidas nos anexos I e II.

Art. 6º - Esta resolução entra em vigor na data de sua publicação, revogando-se as disposições em contrário.

WALTER DA SILVA JORGE JOÃO

Presidente do Conselho

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 80 horas, sendo 40% de horas teóricas, que poderão ser em modalidade presencial ou a distância, e 60% de horas de prática, apenas 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/alimentos;
- 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; usada 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.

REFERÊNCIAS

Al Habashneh, R., Alsalman, W. & Khader, Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol Res* 50, 37-43 (2015).

Albertini, F. & Bonetti, M. Intraforaminal O₂-O₃ infiltration: use of CT guidance in case of accidental puncture of the periganglionic venous plexus. *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. *App. 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 V1, Travagli V, Zanardi I. May oxygen-ozone therapy improves cardiovascular disorders? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. Jun;9(2):78-85 (2009).

Bocci, V. et al. Ozonation of blood during extracorporeal circulation. I. 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 (Springer, 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 (The 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]. *Zahnarztl 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]. *Stomatologija (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 O₂-O₃ Tc 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 (EBOO) 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 [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 (EEE) 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.co.uk/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, C., Milani, P. & Rossi, A. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy 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 oxygenozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Ophthalmol* 138, 175-7 (2004).

He, X. et al. Percutaneous injection of intradiscal and paraspinal space with O₂-O₃ 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>. 1 edn (Madrid, 2014).

ISCO3. Learning Methodology Instructions and Perfection in Ozone Therapy for Medical Doctors. www.isco3.org. (2015).

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

ISCO3. Ozone Therapy and its Scientific Foundations. <http://www.isco3.org/>. (ISCO3, 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/offdocs.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. *Ozonnachrichten*, 5-11 (1982).

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

Kronenberg, O., Lussi, A. & Ruf, S. Preventive 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 Puncture under Fluoroscopic Guidance]. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter* 1, 73-8 (2002).

Li, L. Y., 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 comparative 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 (Bulletin of physiotherapy and balneology, 2008).

Lo Giudice, G., Valdi, F., Gismondi, M., Prosdocimo, G. & de Belvis, 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, I.A. 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_therapy_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, (CENIC, La Habana, 2008).

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

Montevocchi, 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. (v4.03: June 14, 2010) http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-014_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/oxford-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 (2007).

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

Pharmacopoeia, J. (ed.) Japanese Pharmacopoeia <http://jpdn.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, V.Y. 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_del_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).

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

Scarchilli, 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. (ed.) Guía 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. *Int J 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 SKH1 mice. *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 (ODREI, 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 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, I., Travagli, V., Gabbrielli, A., Chiasserini, L. & Bocci, V. Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives. *Lipids* 43, 877-86 (2008).