

PROPOSTA DE MINUTA DE RESOLUÇÃO

EMENTA: regulamenta as atribuições 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 8.078, de 11 de setembro de 1990, que dispõe sobre a proteção do consumidor 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 a Lei Federal nº 10.205, de 21 de março de 2001, que regulamenta o § 4º do artigo 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, em especial o seu artigo 24, que dispõe que o processamento de sangue, componentes e hemoderivados, bem como o controle sorológico e imuno-hematológico, poderá ser da responsabilidade do profissional farmacêutico;

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 Resolução/CFF n. 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 n. 585, de 29 de agosto de 2013, que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências.

Considerando a Resolução/CFF n. 586, de 29 de agosto de 2013, que regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências.

Considerando a Resolução/CFF n. 617, de 27 de novembro de 2015, que dispõe as atribuições e competências do farmacêutico nos Hemocentros Nacional e Regionais bem como em serviços de hemoterapia e/ou bancos de sangue.

Considerando que desde o descobrimento do ozônio pelo químico alemão Christian Friedrich Schönbein em 1840 o número de profissionais que utilizam a ozonioterapia na sua prática clínica tem aumentado em diferentes lugares do mundo; e um número crescente de pacientes tem se beneficiado com a ozonioterapia;

Considerando a Resolução CNE/CES nº 6, de 19 de outubro de 2017, que institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia, elenca as competências necessárias para identificar e analisar as necessidades de saúde do indivíduo, da família e da comunidade. Bem como para planejar, executar e acompanhar ações em saúde: a prescrição de terapias farmacológicas e não farmacológicas e de outras intervenções, relativas ao cuidado em saúde, conforme legislação específica, no âmbito de sua competência profissional; prescrição,

aplicação e acompanhamento das práticas integrativas e complementares, de acordo com as políticas públicas de saúde e a legislação vigente (Artigo 5º, § 2º - incisos VIII e XVII, respectivamente).

RESOLVE:

Art. 1º. Reconhecer a atuação do farmacêutico na ozonioterapia.

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 *latu sensu* reconhecido pelo Ministério da Educação (MEC);
- II. Ser egresso de programa de residência multidisciplinar de formação na área para a prática clínica 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 definidos em nota técnica específica, disponível no sítio eletrônico do CFF (www.cff.org.br).

Art. 3º - São atribuições do farmacêutico na prática da ozonioterapia:

- I. Realizar consulta farmacêutica, avaliando sinais e sintomas, identificando as necessidades e problemas do paciente;
- II. Participar da formulação de protocolos clínicos específicos para cada paciente;
- III. Solicitar e analisar parâmetros bioquímicos e fisiológicos do paciente para revisão da farmacoterapia utilizada, rastreamento em saúde para avaliação de possíveis interações e contraindicações;
- IV. Implementar os diferentes protocolos necessários de acordo com o plano de cuidado, segundo a via de administração;
- V. Contribuir para a qualidade do tratamento, que deverá estar devidamente validado e baseado nas melhores evidências;
- VI. Escalonar as doses de oxigênio medicinal fornecido por empresa autorizada a serem utilizadas e a via adequada de acordo com a avaliação das necessidades do paciente;
- VII. Disponibilizar termo de consentimento livre e esclarecido que deverá ser assinado pelo paciente e o farmacêutico;
- VIII. Aplicar o ozônio de maneira isolada ou em combinação, em local que atenda as normas sanitárias vigentes, pertinentes a execução desta atividade;
- IX. Fazer a evolução farmacêutica e registrar no prontuário do paciente;
- X. Utilizar equipamentos e materiais apropriados com os respectivos registros e autorizações das autoridades sanitárias correspondentes;
- XI. Planejar, coordenar e participar de programas de capacitação, de educação continuada e permanente em saúde;
- XII. Planejar, coordenar e participar de programas de preceptoria e orientação;

- XIII. Planejar, coordenar e realizar atividades de pesquisa, de acordo com o método científico e com os princípios éticos vigentes;
- XIV. Atuar como docente e colaborador em cursos de extensão, de formação técnica, de graduação e de pós-graduação.

Art. 4º. – Consideram-se, para os fins desta resolução, as definições de termos (glossário) e referências contidas no anexo.

Art. 5º. Esta resolução entra em vigor na data de sua publicação, revogando-se as disposições em contrário.

WALTER DA SILVA JORGE JOÃO
Presidente-CFF

ANEXO I

GLOSSÁRIO

Antioxidante: molécula capaz de retardar ou impedir a oxidação de outras moléculas.

Consulta farmacêutica: atendimento realizado pelo farmacêutico ao paciente, respeitando os princípios éticos e profissionais, com a finalidade de obter os melhores resultados com a farmacoterapia e promover o uso racional de medicamentos e de outras tecnologias em saúde.

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.

Consultório farmacêutico: lugar de trabalho do farmacêutico para atendimento de pacientes, familiares e cuidadores, onde se realiza com privacidade a consulta farmacêutica.

Estresse oxidativo - desequilíbrio entre a produção de oxigênio reativo e a capacidade de um sistema biológico de desintoxicar prontamente os intermediários reativos ou reparar facilmente os danos resultantes. Em termos químicos, é um grande aumento (tornando-se menos negativo) no potencial de redução celular, ou uma grande diminuição na capacidade de redução dos pares redox celulares, como a glutatona.

Evolução farmacêutica: 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 medicinal puro, por meio de equipamentos específicos para este fim, e que 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 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 patologias, pode ser aplicada de modo isolado e complementar.

Plano de cuidado: planejamento documentado para a gestão clínica das doenças, outros problemas de saúde e da terapia do paciente, delineado para atingir os objetivos do tratamento. Inclui as responsabilidades e atividades pactuadas entre o paciente e o farmacêutico, a definição das metas terapêuticas, as intervenções farmacêuticas, as ações a serem realizadas pelo paciente e o agendamento para retorno e acompanhamento.

Prescrição farmacêutica: ato pelo qual o farmacêutico seleciona e documenta terapias farmacológicas e não farmacológicas, e outras intervenções relativas ao cuidado à saúde do paciente, visando à promoção, proteção e recuperação da saúde, e à prevenção de doenças e de outros problemas de saúde.

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.

Consulta Pública nº 02/2019

REFERÊNCIAS

1. Al Habashneh, R., Alsalman, W. & Khader, Y. Ozone as an adjunct to conventional nonsurgical therapy in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res* 50, 37-43 (2015).
2. 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).
3. Andreula, C., Muto, M. & Leonardi, M. Interventional spinal procedures. *Eur J Radiol* 50, 112-9 (2004).
4. Andreula, C.F. *et al.* Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 996-1000 (2003).
5. 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
6. Baysan, A. & Lynch, E. Clinical reversal of root caries using ozone: 6-month results. *Am J Dent* 20, 203-8 (2007).
7. Bezirtzoglou, E. *et al.* A quantitative approach to the effectiveness of ozone against microbiota organisms colonizing toothbrushes. *J Dent* 36, 600-5 (2008).
8. 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).
9. Biondi, G., Zini, M. & Bramanti, E. Reactivity of nucleic acids with ozone: an FT-IR microspectroscopy study. *App. Spectroscopy* 51(1997).
10. Bocci, V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci* 56, 270-9 (1999).
11. Bocci, V. Does ozone really “cure” cancer? *Int J Cancer* 123, 1222; author reply 1223 (2008).
12. Bocci, V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol* 216, 493- 504 (2006).
13. Bocci V1, Travagli V, Zanardi I. May oxygen-ozone therapy improves cardiovascular disorders? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. Jun;9(2):78-85 (2009).
14. Bocci, V. *et al.* Ozonation of blood during extracorporeal circulation. I. Rationale, methodology and preliminary studies. *Int J Artif Organs* 22, 645-51 (1999).
15. Bocci, V. (ed.) *Ozone: A new medical drug*. ISBN-10: 9048168058. ISBN-13: 978-9048168057., 295 (Springer, Netherlands, 2010).
16. Bocci, V. *Ozone A New Medical Drug*, 295 (Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2005).
17. Bocci, V. Ozone as a bioregulator. *Pharmacology and toxicology of ozonotherapy today*. *J Biol Regul Homeost Agents* 10, 31-53 (1996).

18. Bocci, V. Oxygen-Ozone therapy. A critical evaluation, 440 (The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002).
19. Bocci, V. *et al.* Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets. *Platelets* 10, 110-6 (1999).
20. 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).
21. Brauner, A. [Clinical studies of therapeutic results from ozonized water for gingivitis and perio- dontitis]. *Zahnarztl Prax* 42, 48-50(1991).
22. 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).
23. 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).
24. Chuprunova, I.N. [Osteoplasty and ozone therapy in the treatment of a severe degree of generalised periodontitis]. *Stomatologia (Mosk) Spec No*, 90-1 (1996).
25. Clavo, B. *et al.* Adjuvant Ozonotherapy in Advanced Head and Neck Tumors: A Comparative Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 1, 321-25 (2004).
26. Corea, F., Amici, S., Murgia, N. & Tambasco, N. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozonotherapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 13, 259-61 (2004).
27. 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).
28. 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).
29. 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).
30. Di Paolo, N. *et al.* Extracorporeal blood oxygenation and ozonation (EBOO) in man. preliminary report. *Int J Artif Organs* 23, 131-41 (2000).
31. Di Paolo, N., Bocci, V. & Gaggiotti, E. Ozone therapy. *Int J Artif Organs* 27, 168-75 (2004).
32. 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).
33. 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).
34. 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).
35. 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).
 36. 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).
 37. 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).
 38. 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).
 39. 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).
 40. 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).
 41. Holmes, J. Clinical reversal of root caries using ozone, double-blind, randomised, controlled 18-month trial. *Gerodontology* 20, 106-14(2003).
 42. Huth, K.C. *et al.* Effectiveness of ozone against endodontopathogenic microorganisms in a root canal biofilm model. *Int Endod J* 42, 3-13 (2009).
 43. ISCO3. Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator. <http://www.isco3.org/offdocs.html>. 1 edn (Madrid, 2014).
 44. ISCO3. Learning Methodology Instructions and Perfection in Ozone Therapy for Medical Doctors. www.isco3.org. (2015).
 45. ISCO3. Ozone in non-rheumatic locomotor system pathologies. <http://www.isco3.org/files/Final%20non%20reumatic%20July%202014.pdf>. (2014).
 46. 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>
 47. 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>
 48. ISCO3. Ozone Therapy International Library. <http://www.isco3.org/library.html>
 49. Jacob, M. Untersuchung uber Zwischenfallen und typische komplikationen in der Ozonsauerstoff-therapie. *Ozonachrichten*, 5-11 (1982).

50. 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).
51. 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).
52. 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).
53. Leonardi, M. [Disc Puncture under Fluoroscopic Guidance]. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter* 1, 73-8 (2002).
54. 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).
55. 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).
56. 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).
57. Lynch, E. Evidence-based efficacy of ozone for root canal irrigation. *J Esthet Restor Dent* 20, 287- 93 (2008).
58. Marchetti, D. & La Monaca, G. An unexpected death during oxygen-ozone therapy. *Am J Forensic Med Pathol* 21, 144-7 (2000).
59. Martínez-Sánchez, G. & Re, L. Rectal administration and its application in ozonotherapy. *Int. J. Ozone Therap.* 11, 41-49 (2012).
60. 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).
61. Mayer, C., Soyka, M. & Naber, D. [Paranoid hallucinatory psychoses in an HIV infected patient on ozone therapy]. *Nervenarzt* 62, 194-7 (1991).
62. McKenna, D.F., Borzabadi-Farahani, A. & Lynch, E. The effect of subgingival ozone and/orhydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Implants* 28, 1483-9 (2013).
63. Menéndez, s., González, R. & Ledea, O. Ozono, aspectos básicos y aplicaciones clínicas, (CENIC, La Habana, 2008).
64. Menzel, D.B. Ozone: an overview of its toxicity in man and animals. *J Toxicol Environ Health* 13, 183-204 (1984).

65. Montevecchi, 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).
66. Muto, M. [Intradiscal and Intramuscular Injection of Oxygen-Ozone: Pathological Evaluation. Work in Progress]. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter* 3, 7-13 (2004).
67. Nagayoshi, M. *et al.* Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms. *Oral Microbiol Immunol* 19, 240-6 (2004).
68. 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).
69. 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).
70. 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).
71. OCEBM. Levels of Evidence Working Group. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. (2009).
72. 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).
73. 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).
74. 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).
75. Pharmacopoeia, E. (ed.) <http://www.edqm.eu/site/european-pharmacopoeia-7th-edition-1401.html> (2010).
76. Pharmacopoeia, J. (ed.) Japanese Pharmacopoeia <http://jpdn.nihs.go.jp/jp15e/> (2006).
77. 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).
78. 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).
79. 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).
80. Riquet, J., Riquet, C. & Campinchi, R. Sudden onset of isolated orbital emphysema during dental ozone insufflation. *Bull. Soc. Ophthalmol. Fr.* 75, 533-537 (1975).

81. Sánchez P. et.al. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones⁶⁹. (Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/plan CalidadS NS/docs/EERR/Unidad de tratamiento del dolor.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/plan%20CalidadS%20NS/docs/EERR/Unidad_de_tratamiento_del_dolor.pdf) (2011).
82. Sánchez, G.M.-. Re, L., Perez-Davison, G. & Delaporte, R.H. Las aplicaciones médicas de los acei- tes ozonizados, actualización. Rev Esp Ozonoterapia 2, 121-139(2012).
83. Scarchilli, A. & Malpieri, R. Irritazione meníngea post-trattamento con ossigeno-ozonoterapia paravertebrale. Presentazione di un caso. Rev Ital Ossigeno Ozono Ter 3, 35-6 (2004).
84. Scarchilli, A. & Malpieri, R. Meningeal irritation after paravertebral oxygenozone injections. A case report. Riv. It. Ossigeno-Ozonot 3, 35-36 (2004).
85. 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).
86. Schwartz, A. (ed.) Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones. ISBN: 978-84-615-2244-6, 315 (AEPROMO, 2011).
87. 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)
88. Sherman, M. *et al.* Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. Curr Oncol 18, 228-40 (2012).
89. Shmakova, I.P. & Nazarov, E.I. Methods of application of ozone in medicine (guidelines). (The Mi- nistry of Health of Ukraine. Ukrainian centre for scientific medical information and license work., Kiev, 2004).
90. 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)
91. 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).
92. 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).
93. 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).
94. T seng, C. & Li, C. Inactivation of surface viruses by gaseous ozone. J Environ Health 70, 56-62 (2008).
95. Travagli, V., Zanardi, I., Gabbrielli, A., Paccagnini, E. & Bocci, V. Are dialysis devices usable as ozo- ne gas exchangers? Artif Organs 34, 170-5 (2009).
96. 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).
97. USP. United States Pharmacopoeia: USP33, NF28 <http://www.usp.org/>. (2010).
98. Valacchi, G. *et al.* Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. *Wound Repair Regen* 19, 107-15 (2011).
99. Viebahn-Hänsler, R. (ed.) *Ozon-Sauerstoff-Therapie Ein praktisches Handbuch*, 106 (Haug/Thieme, Stuttgart, 2009).
100. Viebahn-Hänsler, R. *The use of ozone in medicine*, 1-176 (ODREI, Germany, 2007).
101. 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).
102. 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).
103. Wallner, F. International Ozone Association (IO3A) *Ozone News*. www.io3a.com 33, 14-15 (2005).
104. Wang, R.R. *et al.* [The disinfecting effect of ozone on four kinds of bacteria]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 17, 92-5 (2008).
105. Warkentin, T.E. & Greinacher, A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 76, 2121-31 (2003).
106. Yamada, K. *et al.* Antimicrobial activity of super-oxidised water against oral microorganisms. *Arch Oral Biol* 55, 397-400 (2010).
107. Ying, W., Mei, J. & Min, W. Percutaneous treatment of lumbar disc herniation by oxygen-ozone injection. A clinical study of 322 cases. *Chin Med J* 4, 6-8 (2005).
108. Zambello, A., Bianchi, M. & Bruno, F. Safety in ozone therapy. *Riv. It. Ossigeno-Ozonot* 3(2004).
109. Zambello, A., Bianchi, M. & Bruno, F. Sicurezza in ozonoterapia. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter* 1, 25-30 (2004).
110. Zanardi, I., Travagli, V., Gabbrielli, A., Chiasserini, L. & Bocci, V. Physico-chemical characterization of sesame oil derivatives. *Lipids* 43, 877-86 (2008).