

International Scientific  
Committee of Ozone Therapy



Madrid  
Declaration on  
**OZONE  
THERAPY**

*(3<sup>rd</sup> Edition)*



*March 22th, 2020*

*"For the Unification of Criteria in the Practice of Ozone Therapy"*

## DECLARAÇÃO DE MADRID SOBRE TERAPIA OZÔNICA

( 3<sup>rd</sup> e )

Documento oficial do ISCO3

### EDIÇÃO No. 01

**DATA DE EMISSÃO:** 4 de junho, 2010

### EDIÇÃO No. 02

**DATA DE EMISSÃO:** 12 de junho, 2015

### EDIÇÃO No. 03

**DATA DE EMISSÃO:** 14 de maio, 2020

direito autoral (©) 2010, 2015, 2020.

ISCO3 (Comitê Científico Internacional de Ozonoterapia) Avenida Juan Andrés 60, local 1 bajo, 28035, Madri (Espanha). Todos os direitos reservados.

[www.isco3.org](http://www.isco3.org)

[info@isco3.org](mailto:info@isco3.org)

Tel. + 34 91 351 51 75 / +34 669 685 429 ISBN: 978-84-09-19932-7

Depósito Estatutário: M-11427-2020

**Linguagem original:** Inglês.

#### Revisores:

Adriana Schwartz, MD

Gregorio Martínez Sánchez, Pharm. Dr., Ph.D. *Cum Laude*.

Roberto Quintero, advogado

#### Revisão do estilo inglês:

Wayne McCarthy e outros membros do ISCO3.

**A única versão oficial do M Declaração adrid sobre ozônio Terapia (ISCO3, 3<sup>rd</sup> edição, 2020) é publicado em inglês.**

Design gráfico: Clara Barrachina. Apoio de

secretariado: Olga Moreno.

Layout e impresso por Grafox Imprenta, SL (Espanha).

# Madrid Declaration on OZONE THERAPY

(3<sup>rd</sup> ed., 2020)

*“Pela unificação de critérios na prática da ozonioterapia”*

Documento oficial do ISCO3

**1<sup>st</sup> edição:** Aprovado no “Encontro Internacional das Escolas de Terapia com Ozônio”, realizado na Real Academia Nacional de Medicina de Madri, em **4 de junho, 2010**, sob os auspícios da AEPRMO (Associação Espanhola de Profissionais de Medicina em Ozonoterapia).

**2<sup>nd</sup> edição com atualizações e adendo em Odontologia:** Aprovado pelo ISCO3 em 10 de maio, 2015 e apresentado oficialmente no “Encontro Internacional da Declaração de Madri sobre Ozonoterapia (2<sup>nd</sup> ed.)” realizada na Academia Real Nacional de Medicina da Espanha, em Madri, em **12 de junho, 2015**, sob os auspícios do ISCO3 (Comitê Científico Internacional de Ozonoterapia) e o apoio administrativo e logístico da AEPRMO (Associação Espanhola de Profissionais Médicos em Ozonoterapia).

**3<sup>rd</sup> edição com atualizações e adendos em Odontologia e Medicina Veterinária:**  
Aprovado pelo ISCO3 (Comitê Científico Internacional de Ozonoterapia) em **22 de Março, 2020**.

**Sugestão sobre como citar este artigo**

ISCO3 (2020) Declaração de Madri sobre Ozonoterapia, 3<sup>rd</sup> ed. Madrid. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). Comitê Científico Internacional de Ozonoterapia.





DECLARAÇÃO DE MADRID SOBRE TERAPIA OZÔNICA  
3<sup>rd</sup> EDIÇÃO, 2020 Documento  
oficial da ISCO3

**Autores da declaração ( membros do ISCO3)**

1. Adriana Schwartz, MD
2. Gregorio Martínez Sánchez, Pharm. Dr., Ph.D *Cum Laude*.
3. Fadi Sabbah. DDS. Adendo A. Aplicações do Ozônio em Odontologia.
4. Mercedes Hernández Avilés. Anexo DVM B. Aplicações do Ozônio em Medicina Veterinária.

**A Declaração foi aprovada pelos membros do ISCO3 em 22 de março de 2020.**

Carmen Helena Acevedo, MD Froylán  
Alvarado Güémez, MD Dario Apuzzo, MD  
Robert Banner, MD

Dr. Mauricio Carreño Peñaranda Dr. Jaime  
Ulises Cachay Agurto  
Francisco Ubiratan Ferreira de Campos, DDS Bernardino  
Clavo, MD Ph.D. *Cum Laude*.  
Valerie Davis, MD  
Michael K. Gossweiler, DDS Ana Gutiérrez  
Gossweiler, DDS Mercedes Hernández Avilés,  
DVM Suzanne Humphries, MD Gerardo Ibáñez  
Sánchez, DVM Heinz Konrad, MD

Víctor Leonel Llacsa Saravia, MD Kevin  
Logan, MD  
Gregorio Martínez Sánchez, Pharm. D., Ph.D. *Cum Laude*.  
Wayne McCarthy, ND  
Miguel Ángel Montoya Díaz, MD, Ph.D. Carlos Goes  
Nogales, DDS., Ph.D. Sergey Peretyagin, MD

Miriam Portero Fuentes, DVM, Ph.D. *Cum Laude*. Fadi Sabbah.  
Adriana Schwartz, MD Magda Siqueira, DDS Roberto Siqueira,  
DVM

Roberto Quintero, advogado. Dr. Ciência Política. Especialista em Relações Internacionais. Consultor jurídico do ISCO3 (nenhum membro do ISCO3).



O processo de atualização dos 3.<sup>rd</sup> edição da Declaração de Madri levou quase um ano. Desde julho de 2019, o ISCO3 emitiu várias chamadas internacionais pedindo aos terapeutas do ozônio que enviassem suas propostas e sugestões para a atualização da Declaração de Madri sobre Ozonioterapia. Último dia para receber propostas: 30 de novembro de 2019. Com base nas propostas recebidas, os autores redigiram diferentes rascunhos até concordar com o texto. Em seguida, foi submetido à discussão entre os membros do ISCO3. Após uma intensa troca de comentários, sugestões e revisões, finalmente, os 27 membros do ISCO3 aprovaram por unanimidade os 3.<sup>rd</sup> edição da Declaração em 22 de março de 2020 e tornou-se um documento oficial do comitê.

### **O ISCO3 quer agradecer a todos que participaram e / ou apoiaram o comitê nos esforços desafiadores de atualização da Declaração. QUEM É ISCO3?**

A ISCO3 é uma associação científica sem fins lucrativos fundada em 2010 e suas atividades são regidas pela legislação espanhola.

ISCO3 é um organismo médico científico independente de associações ou federações nacionais e internacionais de ozonioterapia; e empresas comerciais. Como consequência, seus 27 membros não representam nenhuma ou várias associações nacionais ou internacionais de ozonioterapia ou empresas comerciais. Seus membros atuam no ISCO3 somente em sua própria capacidade. O ISCO3 foi criado com a clara intenção de que se torne uma autoridade científica internacional devido à composição de seus membros; e que suas recomendações possam se tornar uma fonte de referência para todos aqueles que praticam essa terapia médica.

Os membros são eleitos a cada cinco anos. O ISCO3 emitiu uma ligação internacional no início de julho de 2019 solicitando que profissionais de saúde de qualquer lugar, diretamente relacionados à prática da ozonioterapia, se inscrevam. O prazo final era 31 de outubro de 2019. Com base nas solicitações recebidas, os membros atuais foram eleitos para o período de cinco anos que teve início em 1 de janeiro de 2020 e terminará em 31 de dezembro de 2024. Os novos membros elegeram o Conselho de Administração da comitê integrado pelo presidente, pelo vice-presidente e pelo secretário científico.

#### **Principais objetivos do ISCO3**

Determinar os méritos científicos e médicos de cada aplicação específica de ozônio, bem como um código de boas práticas, a fim de criar uma prática padrão e evitar a possibilidade de negligência.

Padronizar cada aplicação específica de ozônio com base em evidências científicas. Para atingir esses

objetivos, o ISCO3 possui as três ferramentas a seguir:

- A aprovação e publicação da Declaração de Madri sobre Ozonioterapia. Primeira publicação em 2010 e duas atualizações em 2015 e 2020.
- A aprovação e publicação de diferentes artigos sobre assuntos relacionados à ozonioterapia.



- O ISCO3 *Biblioteca Internacional de Terapia com Ozônio*, com todos os trabalhos publicados e apresentados sobre ozonioterapia. É online, de acesso gratuito e é atualizado com frequência.

#### AVISO LEGAL

Os documentos do ISCO3 (incluindo a Declaração de Madri sobre ozonioterapia) são recomendações e servem como fonte de orientação e referência para todos aqueles que praticam a ozonioterapia. Eles não são obrigatórios. Cabe a cada terapeuta do ozônio usar seu próprio julgamento clínico ao aplicar as recomendações emitidas pelo ISCO3.

Todas as publicações técnicas do ISCO3 estão sob o nome do ISCO3, incluindo códigos de prática, procedimentos de segurança e qualquer outra informação técnica. O conteúdo dessas publicações foi obtido de fontes confiáveis, com base em informações técnicas, pesquisas publicadas, na experiência dos membros do ISCO3 e de outros na data de sua aprovação.

O ISCO3 não garante resultados e não assume nenhuma responsabilidade ou obrigação em relação às referências para o uso das informações ou sugestões contidas nas publicações do ISCO3.

O ISCO3 não tem controle algum em relação ao desempenho ou não desempenho, interpretação incorreta, uso adequado ou inadequado de qualquer informação ou sugestão contida nas publicações do ISCO3 por qualquer pessoa ou entidade (incluindo membros do ISCO3) e o ISCO3 não assume expressamente qualquer responsabilidade em relação a isso.

As publicações do ISCO3 estão sujeitas a revisão periódica e os usuários são aconselhados a obter a edição mais recente.



DECLARAÇÃO DE MADRID SOBRE TERAPIA OZÔNICA  
3<sup>rd</sup> ed., 2020 Documento  
oficial do ISCO3

**Levando em conta** desde a descoberta do ozônio pelo médico holandês Martinus van Marum em 1781 e s publicado pelo químico alemão Christian Friedrich Schönbe em 1840, seu uso médico aumentou em diferentes partes do mundo e os profissionais de saúde estão demonstrando mais interesse nos benefícios do ozônio e em como ele funciona. Conseqüentemente, com o aumento do número de terapeutas do ozônio em todo o mundo, o número de pacientes que colhem **benefícios do ozônio aumentou. Embora grandes esforços e avanços tenham sido feitos desde a aprovação do 1<sup>a</sup> edição da Declaração em 2010**, a consolidação da ozonioterapia não foi fácil. Ainda existe resistência na comunidade médica e o reconhecimento do ozônio no campo jurídico exigirá esforços mais coordenados.

**Recordando** que pesquisas pré-clínicas e ensaios clínicos sobre o uso da ozonioterapia foram realizados em diferentes países, com considerável rigor científico, obtendo resultados que apóiam sua prática usando protocolos médicos sistemáticos.

**Tendo em mente** que os estudos pré-clínicos, genotóxicos, toxicológicos e clínicos realizados, endossam a aplicação segura e o caráter geralmente inócuo dessa terapia médica sob uma ampla gama de doses. Mais detalhes no documento oficial do ISCO3: *Terapia com ozônio e seus fundamentos científicos.* 11

**Enfatizando** que a pesquisa e a experiência clínica com ozônio medicinal estão progredindo, apesar de vários obstáculos. No entanto, o principal e permanente desafio para pesquisadores e associações de terapia de ozônio é a falta de acessibilidade a recursos financeiros adequados, essenciais para a realização da pesquisa científica necessária.

**Afirmando** é absolutamente necessário trabalhar com objetivos específicos e de maneira unificada para garantir uma prática de grande precisão com protocolos clínicos seguros e padronizados.

**Reconhecendo** que há uma variação que a comunidade médica deseja padronizar e que já foram feitos progressos, é necessário continuar com o desenvolvimento de definições médicas de procedimentos e protocolos que determinam as melhores aplicações quando necessário, bem como um código de boas práticas , a fim de superar com mais eficiência a possibilidade de negligência.

**Acolhedor** com grande satisfação que a prática da ozonioterapia tenha sido regularizada nos 13 países a seguir: Grécia: 1991 e 2014. Ucrânia: 2001 e 2014. Itália nas regiões da Lombardia (2003), Emilia-Romagna (2007) e Marche (2009) ) e decisões judiciais favoráveis foram tomadas pelo Tribunal Administrativo da Lácio (1996 e 2003). China: 2005. Rússia: 2005 e

2007. Espanha: entre 2007 e 2012, através de diretivas emitidas em 15 comunidades autônomas; e que a ozonioterapia é usada em 20 unidades de tratamento da dor do setor de saúde pública. 5 Cuba: 2009 e 2015. Sultanato de Omã: 2010. Emirado de Dubai dos Emirados Árabes Unidos (EAU): 2011. Portugal: 2013 a 2018. Turquia: 2014. Brasil: Odontologia em 2015; e Medicina na saúde pública setor em 2018. México: no estado de Nueva León (2018). Esforços importantes estão sendo implantados



em outros países em direção à regularização. Portanto, é provável que outros países possam seguir. Mais detalhes podem ser encontrados no documento oficial do ISCO3: *Terapia com Ozônio e Legislação - Análise para sua Regularização.*<sup>2</sup>

**Levando em conta** que o Comitê Científico Internacional de Ozônio (ISCO3), como repositório da Declaração de Madri sobre Ozônio e como autor e órgão responsável por sua atualização, convidou terapeutas de ozônio em todo o mundo a enviar suas propostas para melhorá-lo. O ISCO3 recebeu um grande número de propostas e, com base nessas e nas contribuições e edições internas fornecidas pelos membros do comitê, o ISCO3 aprovou os 3.<sup>rd</sup>

edição em 22 de março de 2020. Por meio desse intercâmbio e das revisões subsequentes, toda a comunidade de ozonioterapia teve a oportunidade de participar de um sério intercâmbio médico-científico com o objetivo de ter um documento global para aplicar no atendimento ao paciente e melhorar os resultados clínicos do setor de saúde profissionais.

**Considerando** que a versão atualizada dos 3.<sup>rd</sup>. A edição da Declaração reflete os avanços no campo da ozonioterapia, fornece ferramentas para a correta aplicação dos pacientes e reflete uma grande unanimidade entre a comunidade de terapeutas de ozônio de todo o mundo.

#### O Comitê Científico Internacional de Ozonioterapia (ISCO3)

adotou o seguinte

#### CONCLUSÕES

**Primeiro.** Para aprovar o " Intervalos terapêuticos para o uso do ozônio "E os dois adendos detalhados no anexo desta Declaração.

**Segundo.** Aumentar a troca de conhecimentos, pesquisas e experiências, positivas e negativas, que ocorrem no campo da ozonioterapia, para promover a expansão desse conhecimento que os benefícios da terapia. Estimular a publicação de resultados de pesquisas em revistas especializadas em medicina. Estudar a base científica dos trabalhos científicos coletados no ISCO3 de acesso gratuito on-line *Biblioteca Internacional de Terapia com Ozônio.*<sup>3</sup>

**Terceiro.** Incentivar os pesquisadores em saúde a aumentar seus esforços criativos, para que a ozonioterapia continue demonstrando seus benefícios terapêuticos com segurança e eficácia no desenvolvimento de ensaios clínicos controlados.

**Quarto.** Continuar criando Procedimentos Operacionais Padronizados, de acordo com as boas práticas clínicas de cada procedimento, levando em consideração novos desenvolvimentos, com o objetivo de aumentar a qualidade e realizar diversos tratamentos homogêneos.

**Quinto.** Envidar esforços sistemáticos para garantir que cada congresso / reunião científica a ser organizado adote conclusões que reflitam o progresso alcançado e estabeleça metas realistas e alcançáveis, compartilhando as descobertas e objetivando incentivar e promover pesquisas para aprofundar o entendimento da terapia com ozônio. Trabalhar para a harmonização e unificação de critérios em nível científico internacional.





**Sexto.** Incentivar as diferentes associações a trabalharem em seus próprios países onde a terapia com ozônio ainda não foi regulamentada para que seja adequadamente regulamentada e, portanto, para gozar de um status legal.

**Sétimo.** Incentivar a edição de livros didáticos, a organização de cursos teóricos e práticos sobre ozonioterapia de maneira sistemática, a fim de padronizar a prática da ozonioterapia com base em evidências científicas; isso resultará em uma assistência médica mais eficiente, que beneficiará os pacientes e melhorará os resultados.

**Oitavo.** Incentivar que os cursos de treinamento sigam as mesmas diretrizes e padrões emitidos por organizações internacionalmente competentes, como a ISCO3. <sup>4</sup>

#### O Comitê Científico Internacional de Ozonioterapia (ISCO3)

adotou o seguinte

#### RECOMENDAÇÃO

Que o *Intervalos terapêuticos para o uso do ozônio* e seus adendos detalhados no anexo a esta “Declaração de Madri sobre Ozonioterapia” (3).<sup>rd.</sup> ed., 2020) servem como referência aos terapeutas do ozônio para aplicar doses seguras e eficazes de ozônio, minimizando os eventos adversos. Estes *Intervalos terapêuticos para o uso do ozônio* e seus dois anexos são o resumo da pesquisa científica em diferentes países e são o resultado de muitos anos de experiência e prática clínica.



## RECONHECIMENTOS

### O Comitê Científico Internacional de Ozonioterapia (ISCO3)

**Expressar sua mais sincera gratidão e reconhecimento a Dr. Velio Bocci ( faleceu em 2019) e**

**Dr. Nabil Masouff ( falecido em 2015)** pelas contribuições significativas e importantes que deram à aplicação da ozonioterapia nos campos de pesquisa, ensino, informação e assistência ao paciente, a ponto de que, na história da ozonioterapia, elas devem ser consideradas uma das mais importantes pioneiros importantes.

**Expressar sua mais sincera gratidão e reconhecimento a Dra. Adriana Schwartz por sua grande visão em detectar a**

necessidade de redigir um documento que unifique critérios e pela iniciativa de escrever sob consenso internacional a primeira Declaração de Madri em 2010. A Dra. Adriana Schwartz, através de sua dedicação e comprometimento, continuou sendo a líder no processo de

**atualizando o 2<sup>nd</sup> e 3<sup>rd</sup> edição da Declaração de Madri sobre Ozonoterapia, juntamente com Dr. Gregorio Martínez Sánchez.**

**Expressar sua mais sincera gratidão a AEPRMO (Associação Espanhola de Profissionais Médicos em Ozonoterapia) pelo**

**apoio de secretariado, administrativo, organizacional e logístico no processo de possibilitar a publicação dos 3<sup>rd</sup> edição da Declaração de Madri sobre Ozonoterapia.**

#### Referência:

- 1 ISCO3. Terapia com ozônio e seus fundamentos científicos. <http://www.isco3.org/>. 2012. <http://www.isco3.org/>. Acesso em 13/08/2019.
- 2) ISCO3. Ozônio Terapia e Legislação - Roberto Quintero, consultor jurídico do ISCO3; e Adriana Schwartz, secretária do ISCO3. 66 páginas. Aprovado pela ISCO3 em 18 de novembro de 2012. 2ª edição atualizada e ampliada em 20 de maio de 2015. <https://isco3.org/officialdocs/#5> Acesso em 16/01/2020.
- 3) ISCO3. Ozoterapia mundial (O<sub>3x</sub>) Referência de dados. [https://www.zotero.org/groups/isco3\\_ozone/items](https://www.zotero.org/groups/isco3_ozone/items). Acesso em 11/03/2020.
- 4) ISCO3. Instruções da Metodologia de Aprendizagem e Perfeição em Ozonoterapia para Médicos. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). 2015. Acesso em 11/03/2020.
5. Posicionamento da Sociedade Espanhola do Dolor [SED] Frente à Ozonoterapia no Tratamento do Dolor. Dezembro 2018. Anexo 1: Hospitais públicos nos quais há constância do uso da ozonoterapia.

Madrid  
Declaration on  
**OZONE  
THERAPY**

*(3<sup>rd</sup> ed., 2020)*

*"Pela unificação de critérios na prática da ozonioterapia"*

Documento oficial do ISCO3



ANEXO E ADENDA À DECLARAÇÃO DE MADRID  
TERAPIA DO OZÔNIO  
(3<sup>rd</sup> ed.)  
QUE É UMA PARTE INTEGRAL

Aprovado por  
O Comitê Científico Internacional de Ozonioterapia (ISCO3)  
em 22 de março de 2020

Índice  
INTERVALOS TERAPÊUTICOS PARA O USO DE OZÔNIO

<b>1. BASE TERAPÊUTICA</b> .....	15
<b>2. TERAPIA DO OZÔNIO (O<sub>3</sub>) PRINCÍPIOS BÁSICOS</b> .....	21
<b>2.1 Contra-indicações</b> .....	21
<b>2.2 Aviso</b> .....	21
<b>2.3 Interações com o ozônio</b> .....	22
<b>2.4 Efeitos adversos</b> .....	22
2.4.1 Grau 1 leve .....	23
2.4.2 Grau 2 Moderado .....	23
2.4.3 Grau 3 Grave .....	23
2.4.4 Grau 4 .....	24
2.4.5 Grau 5 .....	24
<b>2.5 Toxicidade</b> .....	24
<b>2.6 Dosagens pediátricas por insuflação retal</b> .....	24
<b>3. PRINCIPAIS ROTAS DE APLICAÇÃO</b> .....	25
<b>3.1 Rotas sistêmicas recomendadas de aplicação</b> .....	25
3.1.1 Autohemoterapia Maior (Titular da AIM) .....	26
3.1.2 Auto-hemoterapia menor (MiAH) .....	27
3.1.3 Solução salina ozonizada (O <sub>3</sub> SS) .....	27
3.1.4 Oxigenação extracorpórea-ozonização (EBOO) .....	29
3.1.5 Insuflação retal .....	30
3.1.6 Insuflação vaginal .....	31
<b>3.2 Rotas de aplicação recomendadas com efeito local</b> .....	31
3.2.1 Injeção Intramuscular, Paravertebral e Intra-Articular .....	31
3.2.2 Injeção intramuscular paravertebral .....	31
3.2.3 Hérnias .....	32



3.2.4 Tratamento intradiscal .....	32
3.2.5 Hiato sacral / infiltração peridural transluminal .....	32
3.2.6 Infiltração intraforaminal .....	33
3.2.7 Tratamento intra-articular .....	33
3.2.8 Técnica das luvas (técnica subcutânea do enfisema) .....	33
3.2.9 Gaseificação em saco plástico .....	33
3.2.10 Aplicação subcutânea (mesoterapia) .....	33
3.2.11 Ventosa de ozônio .....	34
3.2.12 Insuflação em fístulas .....	34
3.2.13 Oftalmológico .....	34
3.2.14 Insuflação Vesico-Uretral .....	34
3.2.15 Intra Prostatic .....	35
3.2.16 Rota Ótica .....	35
3.2.17 Rota de infiltração intratonsilar .....	35
3.2.18 Micro Doses de Ozônio nos Pontos de Acionamento e Acupuntura .....	35
3.2.19 Aplicação tópica de água, óleo e cremes ozonizados .....	35
3.2.20 Cabine da sauna ou exposição quase total ao ozônio .....	36
<b>3.3 Rotas de aplicativos não recomendadas por não serem seguras .....</b>	<b>38.</b>
3.3.1 Injeção intravenosa direta de ozônio (DIV) .....	38
3.3.2 Injeção Intra-Arterial .....	39
<b>3.4 Rota do aplicativo PROIBIDO .....</b>	<b>39.</b>
<b>3.5 Rotas de aplicativos que não receberam consenso total .....</b>	<b>39.</b>
3.5.1 Injeção de água ozonizada .....	39
3.5.2 Injeção de solução de glicose ozonizada .....	39
3.5.3 Método Hiperbárico Multi Pass (HBO3) .....	40
3.5.4 Ozônio intraperitoneal .....	40
<b>4. PATOLOGIAS MAIS ADEQUADAS PARA SER TRATADAS COM TERAPIA OZÔNICA .....</b>	<b>41.</b>
4.1 Doenças no nível A .....	41.
4.2 Doenças no nível B .....	42.
4.3 Doenças no nível C .....	43
<b>5. BASE GERAL DO TRATAMENTO .....</b>	<b>44</b>
5.1 Requisitos essenciais .....	46.
5.2 Regras básicas para realizar treinamento em terapia com ozônio .....	46.
<b>Referências .....</b>	<b>47</b>
<b>ADENDO A. APLICAÇÕES DE OZÔNIO NA ODONTOLOGIA .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO B. APLICAÇÕES DO OZONO NA MEDICINA VETERINÁRIA .....</b>	<b>87</b>



## ACRÔNIMOS

**ACD-A:** *Citrato Dextrose Anticoagulante Solução A* **ECA:** enzima de conversão da angiotensina **ADL:** Atividade da Vida Diária **AE:** Efeitos Adversos

**AMP:** monofosfato de 5'-adenosina **AMPK:** proteína quinase ativada por AMP

peso corporal: peso corporal

**CBV:** Circulando o volume de sangue **CE:**

Comunidade Europeia

**DPOC:** doença pulmonar obstrutiva crônica **CT:** Tomografia Computadorizada

**DIV:** Injeção intravenosa direta de ozônio **DOAC:**

anticoagulantes orais diretos **DPG:** 2,3-difosfoglicerato

**EBOO:** Oxigenação-ozonização extracorpórea no sangue **EBM:** Medicina baseada em evidências **ESA:** Agentes estimulantes da eritropoiese **UE:** União Europeia

**FDA:** US Food and Drug Administration **FIO:** Federação Italiana de Ozonoterapia **G6PD:** Glicose 6 fosfato desidrogenase **GED:** Gas Exchange Device

**HBO3:** Método Hiperbárico Multi Passes

**HIV-AIDS:** Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida

**HNE:** 4-hidroxi-2,3-transnonenal **INR:** Proporção normalizada internacional **IO3A:** Associação Internacional do Ozônio **IP:** Intraperitoneal

Titular da AIM: Autohemioterapia Major **MiAH:**

Autohemotherapy Menor **MOG:** Gerador Médico de Ozônio **NOAC:** Novos Anticoagulantes Orais **NIH:**

**Institutos Nacionais de Saúde (EUA) O<sub>3</sub>/ O<sub>2</sub> Ozônio Médico O<sub>3</sub> SS: Solução Salina Ozonizada O<sub>3</sub>x: Terapia de Ozônio**

**PTFE:** Politetrafluoretileno **PV:** Valor de peróxido

**PVDF:** Difluoreto de poyvinilideno **RIO<sub>3</sub>:** Insuflação retal de ozônio **ROS:** Espécies reativas de oxigênio **SH:** grupo sulfidril

**µg /NmL:** Micrograma / mililitro normalizado de concentração de ozônio **USP:** EUA Farmacopeia **UV:** Ultra Violeta

**DVT:** Doença Tromboembólica Venosa

## 1. BASE TERAPÊUTICA

---

Ozonioterapia (O<sub>3x</sub>) é um tratamento médico complementar que usa uma mistura de oxigênio e ozônio (95% -99,95% de oxigênio e 0,05% -5% de ozônio), gerado por um dispositivo médico certificado, <sup>11</sup> como agente terapêutico e protocolo médico para tratar uma ampla gama de doenças. Dependendo da via de aplicação, o ozônio pode atuar por 1) oxidação direta ou 2) por uma via indireta: A resposta depende da modulação de mecanismos de transdução nuclear e sinais como Nrf2-NFκB e síntese de proteínas. <sup>2-4</sup> Como resultado, o conceito de dose na ozonioterapia é baseado em sua resposta hormética, e isso é crucial para gerenciar o equilíbrio entre a resposta pró-inflamatória / anti-inflamatória. Atualmente (maio / 2020), no banco de dados MedLine (Pub Med), existem 3329 artigos relacionados à terapia com ozônio, dos quais 251 ensaios clínicos, 169 ensaios clínicos randomizados, 24 revisão sistemática e 18 estudos de metanálise, apoiando o uso do ozônio na medicina. Além disso, no ClinicalTrials.gov (banco de dados de estudos clínicos no National Institutes of Health of EEUU), existem 37 estudos registrados encontrados para "ozonioterapia". <sup>5</sup>

**A terapia de ozônio é uma terapia complementar, não uma terapia alternativa.** A ozonioterapia é uma terapia adjuvante e deve ser realizada *junto com* e não *ao invés de* o medicamento alopático. Entendendo a diferença entre *complementar* e *alternativa* é fundamental para o praticante da terapia de ozônio. A aplicação da ozonioterapia complementa outros tratamentos alopáticos, como intervenções farmacêuticas e procedimentos cirúrgicos, e não os substitui como alternativa.

O Centro Nacional de Saúde Integrativa e Complementar dos EUA (NCCIH) dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) afirma claramente a diferença entre a medicina complementar e a alternativa. "Ao descrever essas abordagens, as pessoas geralmente usam 'alternativas' e 'complementares' de forma intercambiável, mas os dois termos se referem a conceitos diferentes: Se uma prática não convencional é usada **junto com** medicina convencional, é considerado *complementar*. Se uma prática não mainstream for usada **no lugar de** medicina convencional, é considerado *alternativa*." <sup>6</sup>

O Instituto Nacional do Câncer dos EUA, nos Institutos Nacionais de Saúde, também especifica a diferença.

**Alternativa medicamento:** "Tratamentos que são usados em vez de tratamentos padrão (...) Por exemplo, uma dieta especial pode ser usada em vez de medicamentos anticâncer como tratamento para o câncer." <sup>7</sup>

**Medicina complementar:** "Tratamentos que são usados junto com tratamentos padrão, mas não são considerados padrão (...) Por exemplo, a acupuntura pode ser usada com certos medicamentos para ajudar a diminuir a dor do câncer ou náuseas e vômitos." <sup>8</sup>

O Parlamento Europeu interessou que a União Européia adotasse uma legislação sobre medicamentos não convencionais também estabelece a diferença entre medicamentos complementares e alternativos: "Considerando que um determinado tratamento médico ou cirúrgico aplicado em vez de outro pode ser descrito como *alternativa* e um tratamento usado para suplementar outro tratamento pode ser descrito como *complementar*" (Letra D). Com base nesta diferença de capital "3. [O Parlamento Europeu] c à Comissão, ao formular legislação europeia sobre formas não convencionais de medicamentos, para fazer uma distinção clara entre medicamentos não convencionais que são *complementar* na natureza e aqueles que são *alternativa* medicamentos no sentido de que substituem a medicina convencional". <sup>9</sup>



A terapia com ozônio deve ser praticada como um tratamento complementar, adjuvante ou paliativo para várias doenças. A ozonioterapia faz parte das técnicas de novas tecnologias que complementam e facilitam tratamentos convencionais. É outra ferramenta no arsenal médico do médico.

**Terapeuta de Ozônio.** O médico que pratica essa terapia é chamado de terapeuta do ozônio. A palavra *terapeuta* vem do grego ( *therapeutas*) composto pelo verbo *therapeuein* e significado: cuidar, atender, aliviar, portanto, a palavra *terapia* refere-se à pessoa que se dedica a curar doenças, neste caso com a mistura oxigênio-ozônio.

Os profissionais devem limitar sua prática ao campo de sua proficiência. Isso significa: os médicos devem ser responsáveis pelo tratamento médico em humanos ou por ensaios clínicos; os dentistas precisam tratar doenças e condições da cavidade oral; os veterinários devem tratar doenças, distúrbios e lesões em animais não humanos; Bioquímicos, farmacêuticos, biólogos participarão da pesquisa molecular, pré-clínica e clínica. No caso de pesquisas clínicas, a interação direta com os pacientes será de responsabilidade de um médico. Enfermeiros e técnicos agirão de acordo com as instruções do médico correspondente. A ozonioterapia é um ato médico e deve ser realizado por um médico.

**Gerador médico de ozônio (MOG).** Na União Européia, os geradores de ozônio são dispositivos médicos da classe IIb. A Diretiva 93/42 / CEE do Conselho indica que, como regra geral, os dispositivos médicos devem "ostentar a marca CE para indicar sua conformidade com as disposições desta diretiva, a fim de permitir que eles circulem livremente na Comunidade e sejam colocados em serviço em de acordo com a finalidade pretendida ".

Como conseqüência, é altamente recomendável que o comprador verifique a "declaração de conformidade CE". Em outros países, é muito útil que o comprador verifique primeiro se o gerador de ozônio tem autorização emitida pela instituição governamental que lida com dispositivos médicos. Para mais detalhes, consulte ISCO3 *Diretrizes e recomendações para profissionais médicos que planejam adquirir um gerador médico de ozônio*. Madri, 2019. Comitê Científico Internacional de Ozonoterapia. <sup>10</sup>

O MOG deve produzir ozônio exclusivamente a partir de grau medicinal, pelo menos 99,5% de oxigênio puro, proveniente de um recipiente com certificação médica de qualidade, por exemplo, um cilindro de alta pressão. O oxigênio para fins industriais não se qualifica para uso médico, porque os requisitos da a higiene, a velocidade de enchimento, a umidade interna da garrafa e a esterilidade desses cilindros são diferentes das médicas. Máquinas que usam ar ambiente, incluindo concentradores de oxigênio, não se qualificam para a terapia com ozônio, porque isso leva à produção de substâncias diferentes do ozônio. O MOG deve permitir a medição de concentrações precisas de ozônio (1).  $\mu\text{g} / \text{mL}$ - $80 \mu\text{g} / \text{NmL}$ ) e deve gerar uma mistura homogênea de oxigênio-ozônio. A concentração expressa em  $\mu\text{g} /$

$\text{NmL}$  e deve ter uma margem de erro igual ou melhor que  $\pm 10\%$ . Nenhuma outra substância além de  $\text{O}_2$  e  $\text{O}_3$  pode estar presente na mistura gasosa produzida. Oxigênio de grau médico ( $\text{O}_2$ ) deve atender ao padrão de qualidade da Farmacopeia local. Se a Farmacopeia local não estiver disponível, a Farmacopeia de referência deve ser: Farmacopeia Europeia, <sup>11</sup> Farmacopeia dos Estados Unidos, <sup>12</sup> Farmacopeia Japonesa <sup>13</sup> ou regulamento russo GOST 5583-78 (Oxigênio Industrial e Médico). <sup>14</sup>





De acordo com essas farmacopeias,<sup>13</sup> o gerador médico de ozônio (MOG) deve ser capaz de gerar a terapêutica, ou seja, mistura homogênea de oxigênio-ozônio com uma faixa de concentração de ozônio entre 1  $\mu\text{g}/\text{NmL}$  e 80  $\mu\text{g}/\text{NmL}$ . Nenhuma outra substância além de  $\text{O}_2$  (oxigênio de grau médico) e  $\text{O}_3$  (ozônio) pode estar presente na mistura gasosa produzida. Para garantir a precisão da concentração de ozônio, a calibração do MOG deve ser feita regularmente, uma vez por ano.

**Concentrações.** A medida da concentração de gás ozônio deve ser compensada pela temperatura e pressão. A pressão de 1 atm (760 mmHg, 1,10325 bar e temperatura de 0 ° C; 273,15 K) deve ser tomada como padrão. Essas condições devem ser referidas como "Condições padrão internacionais" e a unidade "concentração normalizada de ozônio", de preferência expressa como  $\mu\text{g}/\text{NmL}$ .<sup>11</sup> Esta é a única unidade reconhecida pela International Ozone Association - IO3A.<sup>15</sup> A concentração expressa em  $\mu\text{g}/\text{O NmL}$  deve ter uma margem de erro igual ou superior a  $\pm 10\%$ .

**Relação do efeito da dose.** As indicações terapêuticas do ozônio são baseadas no conhecimento de que baixas doses fisiológicas de ozônio podem desempenhar papéis importantes dentro da célula.<sup>16,17</sup> A relação dose / efeito do ozônio é hormética.<sup>18</sup> A resposta hormética do ozônio não é uma hipótese, é um fato demonstrado clínica e experimentalmente.<sup>3,4</sup> A interação dos mediadores do ozônio (principalmente  $\text{H}_2\text{O}_2$  e 4-hidroxi-2,3-transnonenal, HNE) com fator nuclear e a consequente indução de uma resposta terapêutica está agora bem estabelecida por dados científicos.<sup>2,3,19</sup> Baixas doses de ozônio são capazes de modular as vias bioquímicas através de chaves mestras redox moleculares conhecidas como Nrf2 / Keap1 ou NF-kB / I $\kappa$ B como resposta adaptativa. Dessa forma, doses baixas estimulam as vias de proteção celular e a transcrição nuclear sem alterar a viabilidade celular;<sup>16</sup> pelo contrário, doses altas podem ser genotóxicas.<sup>18,20-22</sup>

O uso de doses não apropriadas da terapia com ozônio pode causar efeitos colaterais graves, desde necrose tecidual<sup>18,20</sup> a uma potencial indução de câncer que pode se desenvolver durante a exposição crônica ao ozônio ou devido a altas doses de exposição.<sup>21</sup>

No nível molecular, diferentes mecanismos de ação foram descritos para apoiar as evidências clínicas da terapia com ozônio.<sup>21</sup> Os dados resumidos neste documento são baseados em mais de 3000 livros e artigos científicos listados no ISCO3 on-line de acesso gratuito. *Biblioteca Internacional de Terapia com Ozônio.*<sup>23</sup>

**Existem tratamentos terapêuticos, não eficazes e tóxicos concentrações de ozônio.** Está provado que concentrações de 10  $\mu\text{g}/\text{NmL}$  ou 50.  $\mu\text{g}/\text{NmL}$  e ainda menores, têm efeitos terapêuticos com uma ampla margem de segurança. Portanto, agora é aceito que a dosagem terapêutica de ozônio para **tratamento sistêmico** [ Autohemioterapia Major (MAH), Solução Salina Ozonizada ( $\text{O}_3$  SS), insuflação retal (RIO<sub>3</sub>), vaginal, etc.], variando entre uma dose total de ozônio de (5,0-6,0) mg por tratamento e concentrações que variam de 10  $\mu\text{g}/\text{NmL}$  a 50  $\mu\text{g}/\text{NmL}$ , são seguros e eficazes.<sup>22</sup>

A dose total de ozônio é equivalente ao volume de gás (mL) multiplicado pela concentração de ozônio (  $\mu\text{g}/\text{NmL}$ ) (Dosagem = Volume x Concentração). A dose não é dada em kg de peso corporal, mas por resposta dependente da dose e a concentração também pode ser expressa em  $\mu\text{g}/\text{NmL}$  ou em mg / NL de ozônio.<sup>24</sup> Aconselhamos vivamente a aplicação do *sistema de dosagem* como afirmou o Dr. Bocci, " *comece baixo, vá devagar* ".<sup>25</sup>



Estudos, envolvendo o cálculo da dose de ozônio com base no peso corporal, estão em andamento. Todas as dosagens terapêuticas são divididas em três tipos, de acordo com seu mecanismo de ação (Tabela

1)

- a) Baixas doses:** Estas doses têm um efeito imunomodulador e são utilizadas em doenças onde há suspeita de que o sistema imunológico esteja muito comprometido. Por exemplo, no câncer, para idosos e pacientes debilitados, etc.
- b) Doses médias:** São imunomoduladores e estimulam a enzima antioxidante sistema de defesa. Eles são mais úteis em doenças degenerativas crônicas, como diabetes, aterosclerose, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome de Parkinson, Alzheimer e demência senil.
- c) Doses altas:** Eles têm um efeito inibitório sobre os mecanismos, que ocorrem em doenças auto-imunes. doenças como artrite reumatóide e lúpus. Eles são especialmente empregados em úlceras ou ferimentos infectados e também são usados para preparar água e óleo ozonizado.

**Materiais a serem utilizados.** Todos os materiais utilizados devem ser descartáveis e resistentes ao ozônio, por exemplo: vidro, silicone, aço inoxidável 316, plásticos fluoropolímeros, politetrafluoretileno PTFE (Teflon®), difluoreto de polivinilideno PVDF (Kynar®), fluorocarbono (Viton®), vidro de qualidade laboratorial, titânio, e policarbonato.

**O mecanismo de ação.** A maioria das rotas locais de aplicação do ozônio atua por oxidação direta. No entanto, o uso sistêmico da rota do ozônio baseia-se essencialmente nos seguintes mecanismos:

Bioregulador Redox. Em doses baixas, o ozônio aplicado sistemicamente reage com biomoléculas para gerar segundos mediadores (por exemplo, peróxido de hidrogênio e 4-hidroxi-alcoógenos).<sup>2</sup> Os segundos mensageiros induzem uma transdução de sinal através da oxidação de resíduos -SH. A resposta depende da modulação de mecanismos de transdução nuclear como Nrf2 ou NFκB e síntese de proteínas, resultando em uma regulação da via antioxidante Nrf2 ou em uma imunomodulação através de NFκB.<sup>2,4</sup> Há evidências moleculares sólidas desse mecanismo nos níveis clínico e pré-clínico.<sup>26-30</sup>

Alívio da dor: A injeção local de ozônio reduz a dor pelo menos pelos seguintes mecanismos moleculares: Oxidação direta de mediadores ou receptores da dor,<sup>31</sup> inibição de receptores purinérgicos P2X3 e P2X7;<sup>32</sup> modulação das vias da caspase,<sup>33</sup> inibe a autofagia tecidual (através da inibição de LC3B e Beclin1) e apoptose (através da inativação da Caspase

3, sinais de fosfodiesterase 2A e NFκB p65).<sup>34</sup> Ativa a proteína quinase ativada por 5'-adenosina monofosfato (AMP) (AMPK).<sup>35</sup>

Oxigenação do tecido: A via sistêmica da administração de ozônio é útil em síndromes hipóxicas e isquêmicas. O ozônio leva à correção dos parâmetros hemostáticos-hemorreológicos alterados, melhorando o fluxo sanguíneo e a liberação de O<sub>2</sub> da hemoglobina nos tecidos.<sup>36-38</sup>

Os mecanismos envolvidos, pelo menos em parte, aumentam a via do 2,3 difosfoglicerato (DPG).<sup>39</sup>

**Tabela 1.** Diretrizes para concentração / volume de ozônio, de acordo com as vias de administração mais comuns (tab. 1A, rotas locais; tab. 1B, rotas sistêmicas).

**Quadro 1 A. Rotas Locais**

Vias de aplicação mais comuns: LOCAL					
Método	O <sub>3</sub> / O <sub>2</sub>	Níveis			Observações
		Baixo	Médio	Alto	
Auricular	C. ( $\mu\text{g}$ /NmL)	4	10	20	Em aplicação dinâmica: Lavar manualmente, muito lentamente, usando uma seringa siliconizada de 50 mL por 5 min.
	V. (mL)	50.	50.	50.	
	Dose (mg)	0,2	0,5	1 1	
Bolsas	C. ( $\mu\text{g}$ /NmL)	30-20	50-40	80-60	20-30 min. A área deve ser umedecida antes de tratá-la.
	V. (L)	Dependendo da dimensão do saco			
	Dose (mg)	Dependendo do volume da bolsa			
Paravertebral	C. ( $\mu\text{g}$ /NmL)	10	15	20	Veja ISCO3 (2014) <sup>40</sup> e ISCO3 (2016) <sup>41</sup> para detalhes.
	V. (mL)	5-20			
	Dose ( $\mu\text{g}$ )	50-200	75-300	100-400	
Intradiscal. Lombar	C. ( $\mu\text{g}$ /NmL)	25	30	35	Para coluna da coluna cervical, 3-5 mL volume de ozônio.
	V. (mL)	10	10	10	
	Dose ( $\mu\text{g}$ )	250	300	350	
Subcutâneo	C. ( $\mu\text{g}$ /NmL)	5	8	10	Máximo de 100 mL / sessão. 200 ml para celulite.
	V. (mL)	1-2			
	Dose ( $\mu\text{g}$ )	5-10	8-16	10-20	
Infiltração subcutânea das mãos (técnica de luva)	C. ( $\mu\text{g}$ /NmL)	20	10	5	Infiltre-se duas vezes por semana ou até a dor ter desaparecido (cerca de 6 sessões). <sup>42</sup>
	V. (mL)	10-40			
	Dose ( $\mu\text{g}$ )	50-200	100-400	200-800	
Articulações intra-articulares (ombro, joelho, quadril, cotovelo, tornozelo, etc.)	C. ( $\mu\text{g}$ /NmL)	5	10	15-20	Veja referência: ISCO3 (2014) <sup>40</sup> . <i>Ozônio em Locomotor Não Reumático Patologias de Sistema</i> , para detalhes.
	V. (mL)	5-20			
	Dose ( $\mu\text{g}$ )	25-100	50-200	75-100 300-400	

Nota. Via recomendada: inalação (alto risco de toxicidade, consulte o texto para obter detalhes).<sup>43</sup>

Lenda. C: concentração; V: volume; 1 mg = 1000  $\mu\text{g}$ .

**Mesa. 1 B. Rotas sistêmicas.**

Vias de aplicação mais comuns: SYSTEMIC					
Método	O <sub>3</sub> / O <sub>2</sub>	Níveis			Observações
		Baixo	Médio	Alto	
Principal Autohemoterapia (Titular da AIM)	C. ( µg /NmL)	10-20	20-30	35-40	Em alguns casos (doenças auto-imunes e infecções virais), <b>pode-se avaliar que até (50-60) µg / O NmL</b> provou ser seguro e com maior capacidade de indução de citocinas. O volume de sangue venoso pode ser estimado multiplicando-se 1,2 pelo paciente bw <sup>44</sup>
	V. (mL)	50 - 100			
	Dose (mg)	0,5-1,0 1.0-2.0	1.0-1.5 2.0-3.0	1,75-2,0 3.5-4.0	
Autohemotherapy Menor (MiAH)	C. ( µg /NmL)	5-10	15-20	30-40	5 mL de sangue são removidos por via intravenosa e atraídos para uma seringa descartável de 20 mL (já contendo a mesma quantidade de mistura de ozônio-oxigênio). <sup>45</sup>
	V. (mL)	5			
	Dose ( µg)	25-50	75-100	150-200	
Vaginal	C. ( µg /NmL)	10-15	20-25	30-35	Fluxo dinâmico, fluxo de lavagem 0,1-0,2 L / min por 10 min. <sup>46</sup>
	V. (L)	1-2			
	Dose ( µg)	10-15 20-30	20-25 40-50	30-35 60-70	
Insuflação Retal (PRI) <sup>3)</sup>	C. ( µg /NmL)	10-15	20-25	25-30	<b>Principais concentrações de 40 µg / mL</b> pode prejudicar o enterócito. A única exceção é a colite hemorrágica ulcerativa, começando com uma alta concentração de 60-70 µg / mL / e 50 mL vol. Quando o sangramento diminuir, <b>reduza a concentração.</b> <sup>47</sup>
	V. (mL)	100	150	200	
	Dose (mg)	1.0-1.5	3.0-3.75	5.0-6.0	
Oxigenação extracorpórea no sangue ozonização (EBBO)	C. ( µg /NmL)	0,1	0,25	0,4	Fluxo ideal 30-35 mL / min. <sup>48</sup>
	V. (L)	18			
	Dose (mg)	1.8	4.5	7.2	
Sauna*	C. ( µg /NmL)	5	8	10	20 a 30 minutos, 10 a 15 com ozônio, seguidos por 10 a 15 minutos com vapor de água / Temp. 40-45 ° C. <sup>49</sup>
	V. (mL)	Dependendo do design e tipo de sauna			
Acupuntura / reflexologia	C. ( µg /NmL)	6	7	9	<b>Pontos de acupuntura: O<sub>3</sub>, O<sub>2</sub> é injetado por via</b> intradérmica ou subcutânea em cada ponto de acupuntura. Pontos de disparo: O <sub>3</sub> / O <sub>2</sub> é injetado por via intramuscular em cada ponto de disparo. <sup>50</sup>
	V. (mL)	0,1 - 0,3			
	Dose ( µg)	0,6-1,8	0,7-2,1	0,9-2,7	
Solução salina ozonizada Solução (O <sub>3</sub> SS)	C. ( µg /NmL)	0,4	0,8	2	Requer saturação da solução com bolhas constantes por 10 minutos antes da administração iv. A infusão intravenosa deve ser realizada sob constante bolhas de ozônio para garantir a concentração é estável.
	V. (mL)	200 mL			
	Dose ( µg /kg) bw	11	2	5	

Nota. \* Maneira local ou também pode ser usado para efeito sistêmico.<sup>49</sup>

**Rotas não recomendadas: intravenosa direta, aplicação de ozônio hiperbárico, ozônio intraperitoneal, terapia com ozônio em altas doses, passar métodos .<sup>43</sup>**

Lenda. C: concentração; V: volume; peso corporal: peso corporal ; 1 mg = 1000 µg.



## 2. TERAPIA DO OZÔNIO (O<sub>3</sub>) PRINCÍPIOS BÁSICOS

---

Os dois princípios básicos que devem ser levados em consideração antes da implementação de qualquer processo de tratamento de ozônio são os seguintes:

**a) Primum non nocere:** Antes de mais nada, não faça mal.

**b) Escalonar a dose:** Sempre comece com doses baixas e aumente-as gradualmente. <sup>25,51</sup>

A exceção será em úlceras ou lesões infectadas, onde o inverso será aplicado. Nesse caso, comece com uma alta concentração e diminua-a de acordo com a melhora na condição do paciente. Veja a tabela 1 para detalhes. Concentrações mais altas de ozônio não são necessariamente melhores, da mesma maneira que ocorre com todos os medicamentos.

### 2.1 Contra-indicações

A administração de ozônio é contra-indicada quando administrada sistemicamente devido a:

1. Glicose-6-fosfato. deficiência de desidrogenase (favismo, anemia hemolítica aguda). \*
2. Hipertireoidismo Tóxico - Status de Sepulturas com Base.
3. Trombocitopenia menor que 50.000 e distúrbios graves da coagulação.
4. Instabilidade cardiovascular grave.
5. Intoxicação aguda por álcool.
6. Infarto agudo do miocárdio.
7. Hemorragia maciça e aguda.
8. Durante estados convulsivos.
9. Hemocromatose.
10. Pacientes recebendo tratamento com cobre ou ferro por administração intravenosa.

\* A prevalência de deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase (G6PD) varia entre os grupos étnicos com frequência geral mais baixa nas Américas (3,4%), Europa (3,9%) e Pacífico (2,9%) em comparação com a África Subsaariana (7,5% ), Oriente Médio (6,0%) e Ásia (4,7%). <sup>52</sup> Recomenda-se o teste de G6PD antes de O<sub>3</sub> terapia para evitar complicações.

### 2.2 Aviso

**Gravidez.** A ozonioterapia tem sido utilizada com bons resultados no tratamento de diferentes doenças associadas à gravidez, como: **gestose**, <sup>53-55</sup> **insuficiência placentária**, <sup>56</sup> **retardo de crescimento fetal**, <sup>57</sup> **ectopia cervical**, <sup>58</sup> **pré-eclâmpsia**. <sup>55,59</sup> **No entanto, deve** ser evitado durante o primeiro trimestre da gravidez (0 a 13 semanas), um período crítico para o desenvolvimento do embrião e do feto.

**Esportes competitivos.** Os métodos sistêmicos de aplicação da terapia com ozônio podem afetar a oxigenação muscular, <sup>60</sup> induzindo um aumento do 2,3 difosfoglicerato aumentado. <sup>39</sup> O uso da ozonioterapia sistêmica no esporte competitivo deve ser autorizado pelo médico responsável e justificado do ponto de vista médico, a fim de evitar um conflito legal.



“O Módulo de Hematologia, lançado em 2009, tem como objetivo identificar a melhoria no transporte de oxigênio, incluindo o uso de ESA [agentes estimuladores da eritropoiese] e qualquer forma de transfusão ou manipulação de sangue. O Módulo de Hematologia analisa um painel de biomarcadores de doping no sangue que são medidos na amostra de sangue de um atleta.”<sup>61</sup>

**Paciente em tratamento com anticoagulantes.** A administração sistêmica concomitante de ozônio e anticoagulante pode modificar a via de coagulação,<sup>62</sup> isso implica a necessidade de monitoramento frequente do Índice Normalizado Internacional (INR). Se forem utilizados os novos anticoagulantes orais de ação direta (ACOD) ou novos anticoagulantes orais (NACO) indicados para o tratamento da doença tromboembólica venosa (DVT), eles são totalmente compatíveis com o ozônio e não requerem controles INR (Rivaroxaban (nome comercial: Xarelto®), Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®)).<sup>63</sup>

### 2.3 Interações com o ozônio

Durante o tratamento com ozônio, suplementos antioxidantes podem ser usados (por exemplo, vitamina C e vitamina E). No entanto, a presença desses compostos em altas concentrações no sangue interfere na ação do ozônio como agente oxidante e no bom andamento da terapia. Conseqüentemente, vitaminas orais ou antioxidantes, nunca devem ser administrados durante o tratamento. Eles devem ser administrados antes ou depois da terapia com ozônio. O tempo de supressão depende da biodisponibilidade de cada antioxidante específico. Recomenda-se que a terapia antioxidante intravenosa, como vitamina C ou glutathione, não seja administrada antes nem durante, mas somente após a terapia com ozônio.

Evite misturar medicamentos como produtos homeopáticos, procaína, sulfato de magnésio, glutathione, vitamina C, etc., com ozônio; ou administração simultânea com administração sistêmica de ozônio, por exemplo, misturando-os com solução salina ozonizada (O<sub>3</sub> SS), ou no frasco de sangue ozonizado durante a auto-hemoterapia, ou misturando-os na mesma seringa. O ozônio pode oxidá-los e inativá-los ou gerar compostos tóxicos.

O ozônio aumenta os efeitos dos inibidores da ECA. O tratamento com ozônio em pacientes sob terapia de anticoagulação, como Coumadin / heparina, deve ser realizado sob controle do INR. Pacientes que recebem tratamento com cobre ou ferro não podem receber tratamento com ozônio.

**Efeito sinérgico com outras terapias oxidativas (UV, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> etc.)** Sugerimos que duas ou mais terapias oxidativas não devam ser realizadas no mesmo ato terapêutico. Isso aumentaria o estresse oxidativo do paciente. Efeitos complementares podem ser esperados em associação com terapia a laser, terapia magnética, acupuntura, diatermia e fisioterapia.

### 2.4 Efeitos adversos

A maioria dos efeitos colaterais relatados pode estar relacionada a *praxis mala*: técnica de administração, via de administração, concentração de ozônio administrada, etc. Grau de efeitos adversos relatados (EA) de acordo com o critério do NIH (2010).<sup>64</sup>



#### **2.4.1 Grau 1 suave**

Sintomas assintomáticos ou leves; apenas observações clínicas ou de diagnóstico; intervenção não indicada.

- Alguns pacientes relataram uma breve e transitória sensação de calor local e uma leve dor durante a injeção de ozônio. <sup>65</sup>
- Hematoma no local de infiltração de ozônio em um paciente. <sup>66</sup>
- Quatro pacientes relataram a sensação de prurido nos lábios e língua no final da sessão, três pacientes descreveram náusea e mau gosto na boca durante a re-infusão de sangue ozonizado, e um paciente sofreu dispnéia durante a administração da terapia. <sup>67,68</sup>
- Início da euforia após a aplicação do ozônio usando a oxigenação e a ozonização extracorpórea do sangue (EBOO) em 15 pacientes tratados por lesões cutâneas secundárias à isquemia arterial. <sup>69</sup>

#### **2.4.2 Grau 2 Moderado**

Intervenção mínima, local ou não invasiva indicada; atividades instrumentais da vida diária (AVD) apropriadas à idade.

- Início da redução da sensibilidade nas pernas de dois pacientes do grupo tratado com ozônio e corticoides que remeteram em duas horas. <sup>70</sup>
- Cinco pacientes relataram dor lombar e nas pernas após a injeção de ozônio que se resolveu espontaneamente; e oito pacientes apresentaram irritação leve da córnea e dispnéia reversível após a administração de ozônio. <sup>71</sup>
- Quando o ozônio foi administrado por insuflação retal, foram relatados casos de inchaço e constipação. <sup>69</sup>

#### **2.4.3 Grau 3 Grave**

Medicamento significativo, mas não imediatamente com risco de vida; hospitalização ou prolongamento da internação indicada; incapacitante; limitando o autocuidado.

- AVC vertebrobasilar. <sup>72</sup>
- Uma hemorragia vitreoretiniana bilateral aguda. <sup>73</sup>
- Um caso de irritação meníngea. <sup>74</sup>
- Três casos de hepatite viral. <sup>75</sup>
- Série de casos de complicações infecciosas graves durante o tratamento de patologias degenerativas da coluna vertebral. <sup>76</sup>
- Abscesso pré-vertebral agudo secundário a O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> quimonucleólise. <sup>77</sup>
- Vasoconstrição durante reinfusão rápida usando a auto-hemoterapia principal. <sup>78</sup>
- Complicação purulenta secundária a O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> terapia para o tratamento da dor lombar. <sup>79</sup>
- Relato de caso de espondilodiscite após O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> terapia para tratamento de um disco cervical. <sup>80</sup>



- Relato de caso de dor de cabeça intensa após O<sub>3</sub>/ O<sub>2</sub>: Pneumocefalia após abordagem peridural no tratamento da hérnia lombar. <sup>81</sup>
- Relato de caso de cefaléia por trovão causada por punção peridural inadvertida durante O<sub>3</sub>/ O<sub>2</sub> terapia para paciente com hérnia de disco cervical. <sup>82</sup>
- Adesões duras entre tecidos moles e estruturas ósseas em pacientes que receberam O<sub>3</sub>/ O<sub>2</sub> injeções pela via intraforaminal. <sup>83</sup>

#### 2.4.4 Grau 4

Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada.

- Um caso de embolia gasosa foi relatado no plexo venoso peri-ganglionar, envolvendo a artéria vertebrobasilar que se manifestou clinicamente como dor local por vários minutos e desapareceu em poucos dias. <sup>84</sup>
- Um caso de embolia no infarto da medula espinhal e infarto do miocárdio após a O intradiscal <sub>3</sub>/ O<sub>2</sub> terapia. <sup>85</sup>
- Um caso de um episódio sincopal. Ao acordar, verificou-se ataxia, afasia, hemiparesia e paralisia do sexto nervo esquerdo após uma injeção de ozônio paravertebral. <sup>86</sup>
- Em caso de parada cardiopulmonar e pneumoencefalia em desenvolvimento após O peridural <sub>3</sub>/ O<sub>2</sub> terapia. <sup>87</sup>
- Infarto do miocárdio após ozonioterapia (auto-hemoterapia importante). <sup>88</sup>
- AVC isquêmico após O<sub>3</sub>/ O<sub>2</sub> terapia (síndrome de Anton). <sup>89</sup>
- Um relato de caso de O<sub>3</sub>/ O<sub>2</sub> a terapia induziu parada sinusal em um paciente hipertenso com doença renal crônica (tratado com grande auto-hemoterapia). <sup>90</sup>
- Relato de caso de cegueira cortical transitória após O intradiscal <sub>3</sub>/ O<sub>2</sub> terapia. <sup>89</sup>

#### 2.4.5 Grau 5

Morte relacionada a efeitos adversos.

- Quatro casos de morte por embolia gasosa após administração de ozônio por injeção intravenosa direta. <sup>91-93</sup>
- Um caso de morte após aplicação de ozônio por auto-hemoterapia no tratamento da psoríase. <sup>94</sup>
- Um caso de morte por fulminação de septicemia após terapia com ozônio para hérnia de disco lombar. <sup>95</sup>

### 2.5 Toxicidade

O ozônio nunca deve ser inalado. Esta rota é proibida. O ozônio não é tóxico quando usado na dose adequada (Tabela 1) e por profissionais treinados com os protocolos clínicos corretos. Casos fatais são o resultado de *praxis mala* .

### 2.6 Dosagens pediátricas por insuflação retal

Aplicação sistêmica em crianças apenas por via retal.



- As concentrações a serem utilizadas dependem do grau de estresse oxidativo do paciente e da patologia a ser tratada (Tabela 2A).
- O volume a ser administrado depende da idade do paciente (Tabela 2B).
- Para realizar a insuflação retal, é introduzido um cateter (1-2) cm no interior do esfíncter anal.<sup>47</sup>

## Mesa 2. Dosagens pediátricas por insuflação retal

### Aba. 2 A. De acordo com o estresse oxidativo

Semanas de tratamento	Concentração O <sub>3</sub> (µg / NmL)		
	Estresse oxidativo		
	Baixo	Moderado	Forte
Primeiro	20	15	10
Segundo	25	20	15
Terceiro	30	25	20
Quarto	35	30	25

### Aba. 2 B. Volumes a serem administrados de acordo com a idade do paciente

Idade do paciente	Volumes a serem administrados (mL)
28 dias-11 meses	15-20
1-3 anos	20-35
3-10 anos	40-75
11-15 anos	75-120

A dosagem muda a cada cinco sessões. Ciclos de 15 a 20 sessões são indicados a cada quatro a cinco meses durante o primeiro ano. Posteriormente, o paciente será avaliado para determinar a frequência dos ciclos pelo segundo ano.

## 3. PRINCIPAIS ROTAS DE APLICAÇÃO

O ozônio medicinal pode ser aplicado local ou parenteralmente. Para obter um efeito sinérgico, as várias rotas de aplicação do ozônio podem ser usadas combinadas ou isoladamente.

### 3.1 Rotas sistêmicas recomendadas de aplicação

As rotas de aplicação descritas abaixo foram comprovadamente eficazes e seguras. Eles são o resultado de muitos anos de pesquisa e experiência clínica, com mais de 3.000 publicações documentadas. Consulte o ISCO3 de acesso gratuito online *Biblioteca Internacional de Terapia com Ozônio*.<sup>96</sup>

Congratulamo-nos com a gama terapêutica indicada pelas diretrizes da Russian Ozone Therapy Association, publicada em seu *Manual de Ozonoterapia* (2008);<sup>97</sup> as diretrizes publicadas pela



o Ozone Research Center, unidade científica do Centro Nacional Cubano de Pesquisa Científica, em seu livro *Aspectos básicos do ozônio e aplicações clínicas* (2008);<sup>22</sup> a *Diretrizes para o uso do ozônio medicinal* publicado pela Sociedade Médica Alemã para o Uso do Ozônio na Prevenção (2009);<sup>98</sup> a contribuição significativa do Dr. Velio Bocci no livro *Ozônio: um novo medicamento* (2010),<sup>51</sup> as publicações mais recentes: O livro *Manual Clínico da Terapia com Ozônio* de Adriana Schwartz (2017),<sup>24</sup> e o *G orientações e Boas Práticas em Oxigenoterapia com Ozônio*. Conferência de Consenso (FIO, 2018).<sup>99</sup>

### 3.1.1 Auto-hemoterapia importante (titular da AIM)

A Auto-hemoterapia importante (AIM) é um tratamento que envolve a mistura do sangue do paciente com ozônio de grau **médico (O<sub>2</sub> O<sub>3</sub>) e sua reinfusão imediata por infusão intravenosa.**<sup>44</sup> **O volume de sangue a ser usado varia entre 50 mL e 100 mL.** No entanto, volumes sanguíneos maiores que 200 mL devem ser evitados para evitar qualquer risco de distúrbios hemodinâmicos, especialmente em pacientes idosos ou desequilibrados.

É necessário definir o volume de sangue a ser extraído. Isso é feito com base no peso do paciente que está sendo tratado. Distúrbios hemodinâmicos / hipovolemia com perda de 15% do volume total de sangue circulante (CBV) não são considerados. Dentro do estojo do titular da AIM, uma retirada de 1,5% a 2% do sangue total em circulação parece ser conservadora. Uma pessoa de 85 kg tem CBV de 65 mL / kg x 85 kg = 5 525 mL de sangue. Os 2% correspondem a 104,5 mL de retirada de sangue.

**As faixas de uma coleta segura de sangue são:** 1,2 mL / kg a 1,3 mL / kg, com o limite de 150 mL em indivíduos de 150 kg.

Por exemplo: uma pessoa de 85 kg; 1,2 x 85 = 102 mL de sangue a ser extraído. Estas dosagens demonstraram ser seguras e eficazes.<sup>100</sup> Eles ativam o metabolismo celular e têm efeitos imunomoduladores e antioxidantes. Deve-se enfatizar que cada via de aplicação tem uma dose mínima e máxima, além de concentração e volume para administrar.<sup>44</sup>

**Conjunto de perfusão.** Na União Européia (UE), os dispositivos à base de plástico, destinados a conter sangue, devem atender à UNI EN ISO 15747: 2005. Todos os contêineres e dispositivos usados em O<sub>3</sub> deve ser resistente ao ozônio e não deve liberar ftalatos porque essas substâncias são tóxicas para o organismo. Por esse motivo, é preferível usar vidro para o titular da AIM. As sacolas plásticas para o titular da AIM devem ser resistentes ao ozônio e certificadas para coleta de sangue pela UE ou pela FDA (US Food and Drug Administration). Nenhuma outra modificação para realizar transfusão de sangue ozonizado é permitida.

**Concentrações de ozônio para usos sistêmicos variam de 10 µg / NmL a 40 µg / NmL; concentrações de 70 µg / NmL-80 µg / NmL e acima devem ser evitados por causa do aumento do risco de hemólise, redução de 2, 3 DPG e anti-oxidante e consequente incapacidade de ativar células imunocompetentes.**

**Anticoagulante.** É mais aconselhável usar a solução A de citrato dextrose anticoagulante ACD-A, USP (íon citrato livre de 2,13%) ou citrato de sódio 3,8% na proporção de 10 mL por 100 mL de sangue a ser ozonizado. A heparina não é aconselhável, pois pode induzir trombocitopenia<sup>101</sup>



e agregação plaquetária.<sup>102</sup> A proporção segura e eficaz de ACD-A varia de 7 mL a 10 mL por 100 mL de sangue.

**Frequência de tratamento.** O número de sessões de tratamento e a dosagem de ozônio administrada dependerá do estado geral do paciente, idade e doença principal. Como regra geral, a cada cinco sessões a dose de ozônio é aumentada e é administrada em ciclos que variam entre 15 e 20 sessões. Do ponto de vista clínico, ocorre melhora do paciente entre a quinta e a décima sessão; e considera-se que após a décima segunda sessão o mecanismo de defesa antioxidante já foi ativado. No caso de insuflação retal, o tratamento é realizado diariamente, de segunda a sexta-feira ou três vezes por semana. No caso do titular da AIM ou da O<sub>3</sub> SS, pode ser administrado duas a três vezes por semana. Os ciclos podem ser repetidos a cada 5-6 meses.

### 3.1.2 Auto-hemoterapia menor (MiAH)

A auto-hemoterapia menor (MiAH) é um tratamento que envolve a mistura do sangue do paciente removido por via intravenosa (5 mL-10 mL) sem anticoagulante, arrastado para uma seringa descartável estéril e livre de pirogênio (já contendo a mistura ozônio-oxigênio, 10 µg /NmL a 40 µg /NmL). A mistura de sangue e ozônio é agitada intensamente e reinjeta lentamente por via intramuscular na região ventroglútea junto com o gás.<sup>45</sup> MiAH é um terapia estimulante imunológico, comparável à “auto-vacinação”.

**Indicações** Sua principal indicação está em todas as doenças dermatológicas. Como uma vacina automática em psoríase, dermatite, eczema, acne vulgar, alergias e furunculose. Como adjuvante no câncer ou em patologias debilitantes crônicas.

**Método.** 5 mL de sangue são removidos por via intravenosa e coletados em uma seringa descartável de 20 mL, pré-cheia com a mesma quantidade de mistura de ozônio-oxigênio (5 mL) sem anticoagulante. Agite intensamente por 30 se injete lentamente por via intramuscular junto com o gás. Ciclos: de 5 a 10 tratamentos uma vez por semana.

### 3.1.3 Solução salina ozonizada (O<sub>3</sub> SS)

Solução salina ozonizada (O<sub>3</sub> SS) é uma prática difundida na Rússia e desenvolvida pelo Russ escola asiática de ozonioterapia na cidade de Nizhny Novgorod (Distrito Federal do Volga).<sup>103</sup> O<sub>3</sub> A SS é apoiada por estudos pré-clínicos,<sup>104-106</sup> mais de 92 ensaios clínicos<sup>107,108</sup> (publicado principalmente em russo) e um número estimado de 500 teses universitárias. É provavelmente o método de aplicação mais extensivo e cientificamente apoiado da terapia com ozônio, mas sua prática está confinada principalmente à Rússia,<sup>97,109</sup> embora sua aplicação também tenha crescido na América Latina, Estados Unidos e Espanha. Sua eficiência é comprovada pelos resultados de um alto número de pesquisas científicas apresentadas nas Oitavo Conferências Científicas Práticas que ocorreram na Rússia de 1992 a 2014.<sup>110</sup> Alguns estudos recentes que aparecem na base de dados internacional demonstraram a aplicabilidade desse método na clínica, por exemplo, na apendicite aguda,<sup>111</sup>

Trauma cerebral,<sup>112</sup> Pé diabético,<sup>113</sup> Icterícia obstrutiva,<sup>114</sup> Leucopatia vulvar,<sup>115</sup> Atraso no crescimento fetal<sup>57</sup> e Insuficiência linfopenosa de membros inferiores.<sup>116</sup>



Uma equipe de pesquisadores liderada pelo Prof. S. Razumovsky, um dos maiores especialistas mundiais em química do ozônio, descobriu, através de uma investigação dos processos de decomposição do ozônio em meios aquosos, que a decomposição do ozônio na solução aquosa de ozônio O NaCl não é acompanhado pela formação de produtos diferentes do oxigênio, e nenhuma quantidade perceptível de hipocloritos e cloratos foi observada em particular. Isso é significativo para as aplicações médicas da solução isotônica ozonizada. <sup>117</sup>

No Centro de Pesquisa Científica da Academia de Medicina Nizhny Novgorod, os cientistas russos, sob a liderança do acadêmico A. Korolev, desenvolveram com sucesso o método da solução salina ozonizada em outubro de 1977. Em abril de 1979, pela primeira vez no mundo, um foi administrada solução ozonizada cardioplégica no sistema coronariano de um paciente com lesão cardíaca congênita. Em novembro de 1986, foi realizado o primeiro sangue ozonizado extracorpóreo durante a colocação de uma válvula mitral protética.

#### **A solução salina ozonizada pode ser preparada por quatro métodos**

- **Primeiro método** As três agulhas: Requer borbulhamento constante de ozônio para garantir que a solução seja constantemente saturada com gás ozônio.
- **Segundo método.** As duas agulhas: A solução é saturada por 10 minutos e requer transfusão rápida devido à diminuição da concentração ao longo do tempo.
- **Terceiro método** É uma combinação de métodos usando duas e três agulhas. Nesse caso, o método de solução salina ozonizada leva duas agulhas e infusão intravenosa, seguidas de ozônio borbulhante periódico de um tanque especial. A concentração de ozônio na solução salina é estável. Isso requer equipamento especial.
- **Quarto método.** A Espanha projetou o Dual Kit, um dispositivo de sistema fechado, classificado como dispositivo médico, com selo da União Européia (CE), livre de ftalatos e usado tanto para sangue ozonizado quanto para solução salina.

**Dose recomendada de ozônio.** A solução salina ozonizada (O<sub>3</sub> SS) é realizada com concentrações muito baixas de ozônio, calculadas de acordo com o peso do paciente.

**Baixa dose de ozônio:** 1 1 µg /kg.

**Dose média de ozônio:** 2 µg /kg.

**Dose alta de ozônio:** 5 µg /kg.

#### **Cálculo da concentração de gás ozônio para preparar O<sub>3</sub> SS**

Observe que a concentração de ozônio dissolvido é de 25% da concentração de gás ozônio na solução salina. <sup>118</sup> Isso deve ser levado em consideração no cálculo da concentração definida no gerador de ozônio: ele deve ser multiplicado por 4 para obter 100% da dose necessária.

**Dose Formula.**

**Dose ( µg ) = concentração de ozônio dissolvido ( µg / mL ) · Solução salina em volume ( mL ).**

**Exemplo:** Peso do paciente = 80 kg; Volume de solução salina = 200 mL.

Baixa dose de ozônio.

**Dose total por sessão = 1 1 µg /kg · 80 kg = 80 µg.**



Concentração de ozônio dissolvido em solução salina =  $80 \mu\text{g} / 200 \text{ ml} = 0,4 \mu\text{g} / \text{NmL}$ . Concentração de ozônio a marcar do gerador = Concentração de ozônio dissolvido em solução salina  $\cdot 4 = 1,6 \mu\text{g} / \text{NmL}$ .

**Dose média de ozônio.**  $2 \mu\text{g} / \text{kg}$ .

**Dose total por sessão** =  $2 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot 80 \text{ kg} = 160 \mu\text{g}$ .

Concentração de ozônio dissolvido em solução salina =  $160 \mu\text{g} / 200 \text{ mL} = 0,8 \mu\text{g} / \text{NmL}$ .

Concentração de ozônio a marcar do gerador = Concentração de ozônio dissolvido em solução salina  $\cdot 4 = 3,2 \mu\text{g} / \text{NmL}$ .

**Dose alta de ozônio.**  $5 \mu\text{g} / \text{kg}$ .

**Dose total por sessão** =  $5 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot 80 \text{ kg} = 400 \mu\text{g}$ .

Concentração de ozônio dissolvido em solução salina =  $400 \mu\text{g} \cdot 200 \text{ ml} = 2 \mu\text{g} / \text{NmL}$ .

Concentração de ozônio para marcar no gerador = Concentração de ozônio dissolvido em solução salina  $\cdot 4 = 8 \mu\text{g} / \text{NmL}$ .

O limite superior da concentração de ozônio na solução salina ozonizada é  $2 \mu\text{g} / \text{NmL}$ ; exceder esse limite é perigoso e pode causar flebite. Os casos excepcionais são sepse grave e infecções virais graves. Nesses casos, as concentrações podem ser aumentadas até  $5 \mu\text{g} / \text{NmL}$  a  $8 \mu\text{g} / \text{NmL}$ .

**Nota.** O volume de solução salina usado para um procedimento é (200-400) mL. O número de procedimentos para um ciclo de tratamento é de 6 a 10. Os procedimentos são realizados diariamente ou em dias alternados.

**Doses baixas ( $0,4 \mu\text{g} / \text{NmL}$ )** são utilizados para estimular o sistema imunológico e para doenças das doenças cardiovasculares. Além disso, para obstetria, para evitar toxicidade no primeiro trimestre da gravidez e hipóxia fetal no terceiro trimestre. Amplamente utilizado na prevenção e tratamento adjuvante do câncer.

**Doses médias ( $0,8 \mu\text{g} / \text{NmL}$ )** são utilizados para desintoxicação em endotoxemia e doenças inflamatórias crônicas de diferentes etiologias.

**Doses altas ( $2 \mu\text{g} / \text{NmL}$ )** são utilizados no tratamento de doenças infecciosas (bacterianas e virais), bem como em doenças de pele e queimaduras. Além disso, em doenças autoimunes, onde é necessário em doses imunossupressoras.

### **3.1.4 Ozonização e oxigenação extracorpórea no sangue (EBOO)**

Este método é usado na Itália, Rússia, Ucrânia, Malásia e raramente em alguns países da América Latina, principalmente no tratamento de doença arterial periférica grave, doença coronariana, dislipidemia grave, doença de Madlung, surdez de origem vascular, fasciite necrosante, infecção por septicemia resistente a antibióticos, acidente vascular cerebral isquêmico, insuficiência cardíaca crônica e hepatite viral C. O método EBOO é uma variante avançada do titular da AIM. O EBOO é semelhante a uma hemodiálise, amplia os benefícios terapêuticos relatados pelo titular da AIM, tratando um maior volume de sangue (4 L / h) a uma concentração mais baixa de ozônio ( $<1 \mu\text{g} / \text{mL}$ ). O procedimento EBOO representa uma oxigenação e ozonização simultâneas de sangue que são transferidas de um sistema de veias do paciente

para um dispositivo de troca de gás (GED) e, em seguida, do GED para outro sistema venoso. As veias superior e inferior podem ser usadas para este procedimento. Existem dois procedimentos básicos do EBOO.<sup>48</sup>

*O primeiro método* é baseado em GED de fibras ocas de polipropileno microporosas, resistentes ao ozônio e com um diâmetro externo de 200  $\mu$  m, uma espessura de 50  $\mu$  m e uma superfície de membrana de 0,22 m. A concentração da mistura oxigênio-ozônio é de aproximadamente 99% e 1%, respectivamente. Durante esse procedimento, o sangue do paciente é transferido para dentro dos canais ocas e a mistura de ozônio-oxigênio envolve os canais a partir do exterior.

*O segundo método* baseia-se no uso de rotor e filme GED (composto por uma garrafa de vidro girando horizontalmente e uma cortiça imóvel, onde estão três mamilos feitos de polipropileno resistente ao ozônio). Se os procedimentos durarem mais de uma hora, é necessário introduzir no paciente uma dose extra de heparina (1 mL, 5.000 UI) em uma hora. O procedimento é realizado por deslocamento sanguíneo das linhas e GED, usando solução salina e remoção de cânulas intravenosas.

**Nota.** Os dialisadores modernos usados para hemodiálise são feitos de polissulfona, cuprophan e outros materiais não resistentes ao ozônio. O uso de tais dispositivos para EBOO está provocando o risco de produtos indesejáveis de diálise por ozônio no sangue.<sup>93,119-121</sup>

### 3.1.5 Insuflação retal

A insuflação retal de ozônio é uma via sistêmica.<sup>47</sup> O gás é rapidamente dissolvido no conteúdo luminal do intestino, onde mucoproteínas e outros produtos secretores com atividade antioxidante reagem prontamente com o ozônio para produzir espécies reativas de oxigênio (ERO) e produtos de peroxidação lipídica. Esses compostos penetram na mucosa muscular e entram na circulação dos capilares venosos e linfáticos.<sup>122</sup> Esta técnica não invasiva pode ser utilizada sem risco em pacientes pediátricos e idosos e em pacientes com difícil acesso de veias para o titular da AIM. Geralmente, isso é bem tolerado e permite doses de escala semelhantes às usadas pelo titular da AIM.

Nas doenças crônicas, a dosagem adequada do ozônio medicinal produz tolerância temporária ao estresse oxidativo, de modo que os pacientes necessitam de ciclos repetidos de ozonioterapia (20 sessões uma / diariamente, constituindo um ciclo). Recomenda-se aumentar a dose em cada ciclo consecutivo, repetido em um intervalo de 3 a 4 meses no primeiro ano. Se houver mais de seis meses entre cada ciclo, as doses deverão ser as mesmas do primeiro ciclo. Os resultados benéficos são relatados após a administração retal (doses média baixa, média e alta). Doses altas serão usadas somente após dois ciclos de ozonioterapia com intervalo de três meses cada. O intervalo de concentração é (10–5)  $\mu$ g /NmL. O intervalo de volume é (100–200) mL. Concentrações superiores a 40  $\mu$ g /NmL pode prejudicar o enterócito.

### 3.1.6 Insuflação vaginal

Considerando a velocidade do fluxo capilar, bem como o fato de a vagina ser um receptáculo amplo, limpo, úmido e bem vascularizado, a insuflação vaginal é uma via sistêmica e é ainda mais eficaz que o titular da AIM e RIO<sup>3, 123</sup>

Concentrações de ozônio de (10-30)  $\mu\text{g}/\text{NmL}$  e um volume entre (1-2) L a uma taxa de fluxo contínua de 0,1 L / min a 0,2 L / min por 10 min são utilizados. Uma lavagem vaginal com água ozonizada deve ser realizada previamente. Para esta aplicação, são necessários um dispositivo destruidor de ozônio e um dispositivo vaginal especial para obter a distribuição igual, adequada e segura do gás nas dobras da mucosa vaginal.<sup>46,124</sup> Recomenda-se o uso de um gel lubrificante após a ozonização devido ao efeito de secura do ozônio na mucosa.

## 3.2 Rotas de aplicação recomendadas com efeito local

### 3.2.1 Injeção intramuscular, paravertebral e intra-articular

Para detalhes, consulte: ISCO3 (2014). *Ozônio em Patologias do Sistema Locomotor Não Reumático*.<sup>40</sup>

### 3.2.2 Injeção intramuscular paravertebral

o infiltração paravertebral clássica é realizada localizando a parte superior do processo espinhoso e injetando a coluna cervical e dorsal com 5 mL de ozônio em (10-20)  $\mu\text{g}/\text{NmL}$ , 1,5 cm lateralmente da coluna / coluna, com uma agulha (0,8 x 40) mm.<sup>41,125-127</sup>

A infiltração da coluna lombar é realizada a 2,0 cm do processo espinhoso e a 10 mL na mesma concentração. A distribuição da agulha é sempre bilateral, lateral ou 2 cm acima e 2 cm abaixo da hérnia. Uma profundidade de 2 a 4 cm deve ser considerada ao levar em consideração a constituição do paciente e / ou a área a ser tratada (menor em pacientes magros e na região dorsal; e maior em pacientes obesos e na região lombar). A anestesia local (1 mL de procaína ou 1 mL de lidocaína) no músculo é opcional. Isso pode reduzir a dor causada pelo ozônio. Quando um anestésico é usado, ele é colocado em um espaço superior à infiltração de ozônio para impedir sua oxidação. O paciente recebe com uma forte sensação de queimação.

Uma abordagem prática para o tratamento é realizada duas vezes por semana nas duas primeiras semanas. Uma vez alcançada a melhora clínica, os tratamentos devem ser espaçados uma vez por semana, por quatro a seis semanas. E então, uma sessão a cada 15 dias até que um ciclo de 20 sessões seja concluído; estes podem ser reduzidos quando os sintomas desaparecerem. Também foi utilizada frequência diferente de administração, e um estudo controlado randomizado mostrou efeito benéfico após 5 sessões por semana, durante três semanas.

Os tamanhos de agulha recomendados para este procedimento são (0,4 x 40) mm a 30G (0,3 mm) x 1½ (40 milímetros). Em alguns casos, e com mãos experientes, agulhas mais longas podem ser usadas. É importante que o médico

examine adequadamente os músculos da região lombar - sacral região e nas articulações sacroilíacas, para detectar inflamação nesse nível ou *pontos de gatilho*

nessa zona, sobretudo em pacientes com artrose do disco que não respondem adequadamente às infiltrações paravertebrais. Se esses pontos forem detectados, eles deverão ser infiltrados. Concentração: (10-20)  $\mu\text{g}$  /NmL. Volume: (5-20) mL. Dose: (50-400) mg. <sup>128</sup>

### 3.2.3 Hérnias

#### Injeção Paravertebral Profunda

Para esta injeção, é necessário usar uma agulha mais longa, agulha espinhal de 0,4 mm ou 0,5 mm x 90 mm para injetar sobre a agulha. *lâminas*, próximo ao forame ou ao redor do *faceta* articulação. Hérnias cervicais / dorsais: concentração (10-20)  $\mu\text{g}$  /NmL, volume (3-5) mL e para hérnias lombares: a concentração é (10-20)  $\mu\text{g}$  /NmL e um volume de (7-10) mL. <sup>129</sup>

### 3.2.4 Tratamento intradiscal

Em geral, apenas uma infiltração intradiscal deve ser realizada sob arco radiológico móvel ou controle fluoroscópico ou TC. <sup>130</sup> O paciente deve estar sob sedação (não anestesia geral) e com antibioticoterapia profilática no mesmo dia do procedimento. Em alguns casos, a infiltração intradiscal pode ser repetida dentro de (2-4) semanas. Para **discólise lombar**, uma mistura de (5-10) mL de oxigênio - ozônio a uma concentração de (25-

35)  $\mu\text{g}$  /NmL é usado. <sup>131.132</sup> Todos os modelos animais mostraram ruptura do anel secundária a concentrações de 50  $\mu\text{g}$  /NmL ou superior, por isso é aconselhável não usar concentrações acima de 40  $\mu\text{g}$  /NmL. <sup>133</sup> A agulha usada é Chiba 25G x 3 1/2 (0,5 x 90) (regular) ou 22G (0,7 x 203) mm (pacientes acima do peso). Para **discólise cervical** ( 2-3) mL com ozônio a uma concentração de (25-35)  $\mu\text{g}$  /NmL é usado. <sup>131.132</sup>

A agulha usada é Chiba 25G X 11/2 "(0,5 X 40 mm).

A discólise com ozônio, embora eficaz após apenas um tratamento, requer infraestrutura específica (para controle radiológico) e anestesiologista e pessoal experiente na execução da técnica. Apesar de a técnica paravertebral exigir mais sessões, é igualmente eficaz e apresenta um nível mínimo de risco.

### 3.2.5 Hiato sacral / infiltração peridural transluminal

Uma infiltração é realizada no espaço peridural duas vezes por semana, com identificação prévia do espaço peridural por guia ecográfico. Mistura de oxigênio-ozônio em um volume de (10-20) mL a uma concentração de (10-20)  $\mu\text{g}$  /NmL é usado. **o transluminal peridural O método ou através da via do hiato sacral é uma alternativa a ser considerada no tratamento de hérnia de disco com ozonioterapia, apesar de ser um método indireto comparado ao intradiscal. Os motivos são:**

- Com este método, nem o paciente nem o operador são expostos ao risco de radiação.
- O ozônio atua sobre o disco e a raiz danificada ao depositar o gás no espaço peridural ao nível da zona de conflito disco-radicular.
- Requer poucos recursos e equipamentos materiais, tornando-o um método mais barato, mas ainda eficaz.





- Comparado ao paravertebral, esse método indireto requer menos sessões e é muito útil na presença de múltiplas hérnias discais.
- A frequência da taxa de sucesso está acima de 70%.
- Requer tempo mínimo para se recuperar.
- Pode ser realizado em pacientes com as principais doenças associadas.

Em todos os casos, as três técnicas comentadas requerem assepsia rigorosa, medidas de esterilidade e consentimento informado por escrito.

### 3.2.6 Infiltração intraforaminal

**Faixa de concentração:** ( 10-20)  $\mu\text{g}$  /NmL.

Abordagem intraforaminal para injeção cervical sob controle radiológico: requer 5 mL de volume e pode ser usada uma agulha cervical de 25G X 1 1/2 "(0,5 X 40 mm). <sup>134,135</sup>

Intraforaminal para injeção lombar: (7-10) mL e uma agulha lombar Chiba 25G x 3 1/2 (0,5 x 90) (regular) ou 22G (0,7 x 203) mm (pacientes com excesso de peso) podem ser usadas. <sup>135-138</sup>

### 3.2.7 Tratamento intra-articular

Concentração: (2-10-20)  $\mu\text{g}$  /NmL

O volume usado depende do tamanho da articulação: Dedos: (1-2) mL, outros: (5-20) mL. <sup>139-141</sup>

### 3.2.8 Técnica das luvas (técnica subcutânea do enfisema)

Infiltração subcutânea das mãos: (10-40) mL de mistura oxigênio-ozônio em (5-20)  $\mu\text{g}$  /NmL de concentração, com uma agulha de 30G (0,3 mm). Essa infiltração é eficiente no tratamento da dor neuropática e osteoartrite. <sup>42</sup>.

### 3.2.9 Gaseificação em saco plástico

Ensacamento de ozônio ou *gaseificação em saco plástico* é uma maneira local de aplicação do ozônio. Consiste em encher um saco plástico resistente ao ozônio com o  $\text{O}_3$  /  $\text{O}_2$  mistura, criando um micro ambiente ao redor da ferida, permitindo que os tecidos do corpo mantenham contato com a mistura gasosa. Faixa de concentrações de (80, 70, 60, 40, 30, 20)  $\mu\text{g}$  /O NmL é usado por períodos de (20, 10, 5) min, dependendo do estágio e evolução da ferida. A (60-80)  $\mu\text{g}$  /O NmL é usado apenas em infecções sépticas purulentas e por um período muito curto e por não mais de 5 minutos. Depois que a infecção é controlada e o tecido de granulação saudável aparece, a frequência e a concentração do procedimento devem ser reduzidas para acelerar e induzir o processo de cicatrização. <sup>142-144</sup>

**Nota.** É necessário umedecer a área e remover todo o ar da bolsa por vácuo antes de insuflar o gás para dentro da bolsa. No final do procedimento, o gás ozônio restante deve ser aspirado antes de remover a bolsa.

### 3.2.10 Aplicação subcutânea (mesoterapia)

Esta aplicação é utilizada para fins cosméticos em acne <sup>145</sup> e celulite. Na celulite, nunca use um volume maior que 200 mL por sessão, uma injeção a cada (5-10) cm na dobra da pele e em uma



volume de (2-3) mL por ponto. Concentração de 15  $\mu\text{g}$  /NmL a 20  $\mu\text{g}$  /NmL com uma agulha de 27G (0,3 mm). Ciclos de 15 a 20 sessões, duas vezes por semana. <sup>145,146</sup>

Estes resultados são melhores se estiverem associados à insuflação retal do ozônio, o titular da AIM<sup>24</sup> ou O<sub>3</sub> SS<sup>145</sup> aplicado duas vezes por semana.

### 3.2.11 Ventosa de ozônio

Usando concentrações variando de 15  $\mu\text{g}$  /NmL a 60  $\mu\text{g}$  /NmL, com uma variação na duração do tratamento entre 5 e 20 min. Usando uma ventosa, é necessário aspirar para remover o ar e o ozônio do sino. O vácuo aumenta o fluxo sanguíneo e o ozônio pode reagir melhor.

### 3.2.12 Insuflação em fistulas

O praticante deve sempre ter certeza, primeiro de que não existe comunicação com o trato respiratório. É importante ter em mente o possível acúmulo de gás em uma cavidade fechada, bloqueada ou cística, para evitar aumentos perigosos ou dolorosos da pressão, por exemplo, nas fistulas cutâneas, perianais e cirúrgicas. Uma lavagem de fístula com água ozonizada deve ser realizada anteriormente para insuflar o gás. Entre 5 e 20 minutos, a concentração da mistura oxigênio-ozônio usada é (10-80)  $\mu\text{g}$  /NmL. <sup>147</sup>

### 3.2.13 Oftalmológico

Em casos oftalmológicos (ceratite, úlceras de córnea, conjuntivite e queimaduras oculares), <sup>148</sup> é utilizado um acessório de vidro especial adaptado ao contorno dos olhos. Devido à sensação de queimação da aplicação tópica de ozônio no gás ou na forma de óleo ozonizado, recomenda-se o uso de colírios anestésicos antes da aplicação do ozônio. A concentração de ozônio está entre (20 e 30)  $\mu\text{g}$  /NmL, tempo de aplicação 5 min, duas a três sessões por semana. Injeção subconjuntival, colocação prévia de colírio anestésico, com volume entre 1-2 mL por olho, no fundo do saco, na concentração de 10 a 35  $\mu\text{g}$  /NmL  $\mu\text{g}$  /mL com um volume de (1-2) mL.

Óleo ozonizado em (200-400) IP: O óleo ozonizado, devido às suas propriedades bactericidas e virucidas, é recomendável aplicar sob a forma de colírios quatro ou cinco vezes por dia após a anestesia tópica para a queima ocular que ocorre quando o gás ozônio é aplicado. <sup>24,149</sup> A aplicação da solução ozonizada (10  $\mu\text{g}$  /NmL) é útil como anti-séptico da superfície ocular antes da cirurgia oftálmica. <sup>150</sup>

### 3.2.14 Insuflação Vesico-Uretral

Para vesico- uretral, é aconselhável não usar gás diretamente, mas irrigar com água bi- destilada ozonizada. A membrana mucosa vesical é sensível demais às propriedades oxidativas do ozônio, especialmente na cistite intersticial. Ozonize 500 mL de água bi-destilada a 20  $\mu\text{g}$  /Concentração de NmL, durante 10 min em cont. fluxo contínuo de 200 mL / min <sup>151-155</sup> Prossiga para irrigar deixando 50 mL de água ozonizada dentro da bexiga no final do procedimento.



### 3.2.15 Intra Prostatic

**Na prostatite bacteriana aguda ou crônica, o tratamento consiste em 5 mL de  $O_3/O_2$  aos  $20 \mu g/NmL$  na área periférica de cada lóbulo, agulha 27G x 2. Uma sessão por semana a cada 10 semanas.**<sup>24</sup>

**Na hiperplasia prostática benigna, 40 mL de  $O_3/O_2$  aos  $30 \mu g/O NmL$  é injetado na próstata (2 0 mL em cada lobo lateral).**<sup>155,156</sup>

### 3.2.16 Rota Ótica

Verifique se o tímpano está intacto. Devido às propriedades de secagem do ozônio, é recomendável umedecer o canal auditivo e a membrana do tímpano antes de aplicar o ozônio. Para insuflação, pode ser usada uma seringa ou um fone de ouvido especial com um dispositivo destruidor de ozônio, ou realizar uma insuflação ótica com um estetoscópio modificado com tubos de silicone, conectados entre eles com um conector de trava Luer fêmea Y e Y da Kynar, para montar a seringa preenchido com ozônio nas concentrações descritas. Ele deve ser administrado manual e lentamente, para que o ozônio possa ser absorvido no canal auditivo e na membrana timpânica. Se houver um vazamento mínimo de ozônio, a administração deve ser feita muito mais lentamente. Não será necessário conectar este dispositivo diretamente à máquina de ozônio.

**Concentração:** ( 10-25)  $\mu g/NmL$ ; **Tempo de aplicação:** 5 min.<sup>157-159</sup>

**Indicações:** Otite, dermatite do canal auditivo, sinusite e problemas circulatórios da cabeça e pescoço.

### 3.2.17 Rota de infiltração intratonsilar

Infiltrar-se no pilar anterior e traseiro de ambas as amígdalas; dois a três pontos com 2 mL a 3 mL de ozônio em concentrações de (10-20)  $\mu g/NmL$  são usados. São necessárias de quatro a cinco sessões. No caso de pólipos nasais, infiltrar diretamente no tecido pólipo um volume de 2,0 mL a uma concentração de 50  $\mu g/NmL$ .<sup>160</sup> Inalação<sup>161</sup> é realizado apenas em um estado de hidrossol de óleo ozonizado usando um gerador ultrassônico de hidrossol de ozonetos, formando partículas de cerca de 5  $\mu m$  (compostos orgânicos voláteis). Nunca inale o ozônio.

### 3.2.18 Micro doses de ozônio nos pontos de disparo e acupuntura

Como regra geral, os pontos de disparo estão localizados em t ele tem músculos e geralmente é profundo, portanto a aplicação deve ser intramuscular e o volume pode estar entre (3-5) mL, dependendo do local anatômico, e a concentração está entre (6-9)  $\mu g/NmL$ .<sup>50</sup>

Para pontos de acupuntura ou áreas de reflexologia, a aplicação é intradérmica e varia entre (0,1 a 0,3) mL e até 1 mL (máximo) da mistura gasosa de  $O_3/O_2$  com concentrações abaixo (6-9)  $\mu g/NmL$ .<sup>50,162</sup>

### 3.2.19 Aplicação tópica de água, óleo e cremes ozonizados

O ozônio na água e o óleo ozonizado são aplicados em úlceras, lesões traumáticas sujas, úlceras torácicas crônicas, escaras, queimaduras, herpética lesões psoriáticas, infecções fúngicas, picadas de insetos, em infecções dentárias, uma limpador da cavidade cirúrgica e em várias lesões infectadas em diferentes

concentrações: alta, média e baixa, dependendo do que se pretende alcançar (desinfetar, regenerar) e do tipo de tecido (Tabela 3).<sup>163-166</sup>

A preparação do ozônio na água é realizada usando um cilindro de vidro cheio de filled com água biestilada, através da qual a mistura gasosa deve ser borbulhada continuamente por pelo menos (5–10) min para alcançar a saturação. O ozônio não utilizado flui através do tubo de silicone para um destruidor e é convertido em oxigênio (Tabela 3A).

O estudo das propriedades físico-químicas dos óleos vegetais ozonizados tem grande importância para sua caracterização e identificação. Para determinar a qualidade dos produtos ozonizados, métodos analíticos de peróxido,<sup>167</sup> acidez<sup>167</sup> e valores de iodo,<sup>168</sup> densidade relativa e viscosidade são geralmente realizadas. O valor de peróxido representa a quantidade de peróxido expressa em ml equivalentes de oxigênio ativo contidos em uma amostra de 1.000 g (mEqO<sub>2</sub>/kg). Este índice será utilizado para o critério de dosagens (Tabela 3 B).<sup>169</sup>

Como a difusão de vapor de óleo nos tubos de alta tensão é inevitável, a ozonização de óleos nunca deve ser executada com um gerador médico. Caso contrário, o resultado seria a produção de várias substâncias tóxicas e o perigo de explosão. O método recomendado para analisar os valores de peróxido é o descrito na Farmacopeia Europeia,<sup>11</sup> modificado por Zanardi *et al.* (2008)<sup>170</sup> e padronizado pelo ISCO3.<sup>169</sup> Além disso, outro teste de controle de qualidade como os valores ácidos<sup>167</sup> ou os valores de iodo<sup>168</sup> atualmente são padronizados pelo ISCO3.

### 3.2.20 Cabine da sauna ou exposição quase total do corpo ao ozônio

As saunas de ozônio combinam (hipertermia) vapor de vapor (40–42) ° C com O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> em concentrações mais baixas (5 µg/NmL). O tempo de exposição nas saunas é de 10 minutos, seguido por 10 minutos apenas de exposição ao vapor. Bolsa para exposição quase total do corpo usar O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub> em menor concentração (5–10 µg/NmL). Nesse caso, o tempo médio de exposição é de 20 min. Alega-se que serve para desintoxicação, medicina estética, relaxamento do estresse e tensão muscular, melhora a circulação sanguínea, doenças infecciosas totais do corpo e psoríase. São necessários ensaios clínicos usando esses métodos.

**Tabela 3.** Dose varia de ozônio em água e óleos ozonizados.

**Quadro 3 A.** Especificações gerais para preparar o ozônio na água.

O <sub>3</sub> no destilado água					
Método	Especificações	Níveis			Observações
		Alto	Médio	Baixo	
Ozônio / água 1. Tratamento local, use essencialmente O <sub>3</sub> concentrações 2. Para ingestão, baixa concentração de O <sub>3</sub> concentrações são usadas.	O <sub>3</sub> C <sub>g</sub> ( µg /NmL)	80	60-40	20-10	A concentração final de ozônio na água (água bi-distilada) geralmente corresponde a 1/4 (25%) do O <sub>3</sub> concentração de bolhas a 20 ° C. O tempo estimado da bolha é (5-10) min no fluxo 3L / h. Esses parâmetros são variáveis, dependendo do O <sub>3</sub> fluxo e tipo de dispositivo de bolha.
	V. H <sub>2</sub> O (mL)	V. da água depende da área a ser tratada (veja exemplos práticos abaixo).			
	Final O <sub>3</sub> C <sub>w</sub> ( µg /NmL)	20	15-10	5-2,5	
Ozônio / água (exemplos práticos) 1) Para uso externo	O <sub>3</sub> C <sub>g</sub> ( µg /NmL)			80	
	Volume de H bi-distilado <sub>2</sub> O (mL)			500	
	Tempo de borbulhamento (min)			10	
	Final O <sub>3</sub> C <sub>w</sub> ( µg /mL)			20	
	Por exemplo, de aplicações		Úlcera, escaras		
2) Ingestão	O <sub>3</sub> C <sub>g</sub> ( µg /NmL)			10	
	Volume de H bi-distilado <sub>2</sub> O (mL)			250	
	Tempo de borbulhamento (min)			5	
	Final O <sub>3</sub> C <sub>w</sub> ( µg /mL)			2,5	
	Por exemplo, de aplicações		Úlcera gástrica		

Nota. O ozônio na água deve ser mantido em uma garrafa de vidro bem fechada com silicone ou Teflon® tampa, possivelmente na geladeira. Se for mantida a 5 ° C, a concentração de ozônio é reduzida pela metade em cerca de 110 h, mas a 20 ° C a meia-vida de ozônio é de apenas 9 h.<sup>51</sup>

Lenda. C<sub>g</sub>: concentração de gás ozônio; C<sub>w</sub>: concentração de ozônio na água; V: volume.

**Mesa. 3 B.** Especificações do óleo ozonizado.

Óleos Ozonizados					
Método	Especificações	Níveis			Observações
		Alto	Médio	Baixo	
Óleo ozonizado	PV (mEq O <sub>2</sub> / kg)	800-1200	600-400	400-200	O método recomendado para analisar os valores de peróxido no método é o descrito na Farmacopeia Europeia, <sup>11</sup> modificado por Zanardi <i>et al.</i> (2008), <sup>170</sup> & padronizado pelo ISCO3. <sup>169</sup>

### Indicações

- 400 IP: Para administração oral no pós-operatório<sup>171</sup> e doenças do trato intestinal como *Helicobacter pylori*. Na revitalização facial, rosácea, acne e estimulação da granulação.
- 400-600 IP: Em feridas, úlceras tróficas e queimaduras sob granulação clara e franca, aftas.

3. 600 IP: Na mucosa vaginal (vulvovaginite), úlceras retais (hemorróidas), nasais, tróficas na fase de epitelização, cuidados com o couro cabeludo e a pele.
4. 800-1200 IP: Em feridas e úlceras severamente infectadas, gengivite, alveolite, herpes simples, herpes zoster, lesões de psoríase.

**Notas.** Algumas formulações comerciais incluem agente de penetração da pele apropriado para pele intacta e não lesionada: na psoríase, doenças virais e infestações fúngicas da pele, onicomicose, furunculose e abscesso.

Os óleos devem ser mantidos em vidro escuro engarrafado sob refrigeração de 4°C. As faixas de dose baseadas no índice de peróxido são indicativas e baseadas em um resumo dos dados atuais disponíveis.<sup>172</sup> A falta de controle de qualidade dos valores de peróxido induz vies nos atuais estudos disponíveis, por exemplo:

1) Óleo de girassol ozonizado (valor de peróxido de 75 mEqO<sub>2</sub>/ kg – 100 mEqO<sub>2</sub>/ kg) reduz os sintomas relacionados a queimaduras na pele e é eficaz na prevenção da hiperpigmentação pós-lesional.<sup>173</sup>

2) Óleo de gergelim ozonizado aplicado topicamente para cicatrização cutânea aguda em camundongos indica que ambos baixos (<1.000 mEqO<sub>2</sub>/ kg) e doses elevadas (> 3.000 mEqO<sub>2</sub>/ kg), conforme expresso em termos de valor de peróxido, atrasa a cicatrização cutânea das feridas. Concentração "média" (cerca de 1.500 mEqO<sub>2</sub>/ kg) tem o efeito mais benéfico na aceleração da taxa de fechamento da ferida.<sup>174</sup>

Lenda. PV: valores de peróxido.

### 3.3 Rotas de aplicativos não recomendadas por não serem seguras

#### 3.3.1 Injeção intravenosa direta de ozônio (DIV)

Sua aplicação é fortemente desencorajada devido ao risco de embolia gasosa que pode ocorrer mesmo no caso de usar uma bomba de infusão lenta e volumes de 20 mL.<sup>43</sup> As complicações do acidente vascular cerebral variam de uma simples sensação de borbulhamento axilar, depois tosse, sensação de peso retroesternal, tontura, alterações na visão (ambliopia), crise hipotensiva, com sinais de isquemia cerebral (paresia dos membros) e morte. É importante observar que cinco pacientes morreram como resultado de uma embolia gasosa após a administração de ozônio por injeção intravenosa direta.<sup>91,92,175</sup> Além disso, houve um caso relatado de morte devido a embolia aérea durante o uso do ozônio no tratamento da psoríase.<sup>94</sup>

Deve-se ter em mente que a solubilidade do oxigênio a 37 ° C é de apenas 0,23 mL por 100 mL de água plasmática e, portanto, o plasma venoso não pode dissolver o oxigênio com rapidez suficiente, levando à formação de um êmbolo de gás.

Uma simulação do efeito do DIV em um estudo pré-clínico usando modelos de camundongo e coelho chegou a esta conclusão: "Os resultados pré-clínicos obtidos fornecem evidências de que a implementação do ozônio intravenoso direto é altamente arriscada, devido aos graves efeitos adversos e à mortalidade que pode resultar, então seu uso não é justificado em seres humanos."<sup>43</sup> Na clínica, existem apenas três relatos de casos apoiando o benefício desse método.<sup>176-178</sup> Devido à falta de homogeneidade na terminologia utilizada na ozonioterapia, uma pesquisa bibliográfica utilizando a palavra-chave "ozônio intravenoso" pode levar ao aparecimento em 15 artigos.<sup>179-193</sup> No entanto, a leitura dos "materiais



e métodos”, revela que o que os autores chamam de “ozônio intravenoso” é o titular da AIM clássico ou a administração de  $O_3$  SS. De qualquer forma, eles não usam o gás ozônio diretamente na veia.

Sintomas de embolia gasosa são evidentes em pacientes submetidos à DIV. Apesar da discussão teórica, se o oxigênio (o principal componente de  $O_3$  /  $O_2$ ) pode ser gás embólico ou não, o fato é que há relatos de óbitos pela aplicação desse método. <sup>91,92,175</sup>

Além disso, exceto em ensaios clínicos aprovados por um Comitê de Ética ou por um Comitê de Revisão Institucional, não há justificativa para colocar o paciente e a terapia em risco quando existem outros métodos seguros, testados e eficazes, como a auto-hemoterapia importante. (MAH), auto-hemoterapia menor (MiAH), solução salina ozonizada e insuflação retal.

O uso de ozônio para fins de veias esclerosantes (que também não é eficaz para esses fins) significa uma infusão direta de gás intravenoso, portanto, também não é aconselhável.

### **3.3.2 Injeção intra-arterial**

Exceto nos ensaios clínicos aprovados por um Comitê de Ética ou por um Conselho de Revisão Institucional. Sua aplicação é fortemente desencorajada devido ao risco de embolia gasosa.

## **3.4 Rota de Aplicação PROIBIDA**

### **Via de inalação**

Sendo altamente tóxico, a via de inalação é absolutamente proibida. O carvão anatômico e bioquímico as características do pulmão o tornam extremamente sensível aos danos oxidativos causados pelo ozônio. <sup>21</sup> Por outro lado, foi demonstrado que durante a inalação do ozônio ocorre a regulação negativa de vários genes envolvidos na resposta antiviral e na regulação dos interferons do tipo I, que, a longo prazo, predispõe a um aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas. <sup>194</sup>

## **3.5 Rotas de aplicativos que não receberam consenso total**

### **3.5.1 Injeção de água ozonizada**

A injeção intra-articular de água ozonizada (praticada essencialmente na China) envolve as injeções articulares de água ozonizada a  $22 \mu\text{g} / \text{NmL}$ . A validade do procedimento precisa ser demonstrada nstrados por ensaios clínicos. Os achados pré-clínicos sugerem que o crescimento do tumor é suprimido após o tratamento com água ozonizada, pois facilita o tratamento do medicamento antitumoral (cisplatina), aumentando a perfusão sanguínea. <sup>195</sup>

### **3.5.2 Injeção de solução de glicose ozonizada**

Não há evidências clínicas ou pré-clínicas para o uso da solução de glicose ozonizada. A reação entre ozônio e glicose gera aldeídos desconhecidos, potencialmente tóxicos para o organismo.

### 3.5.3 Método hiperbárico de múltiplas passagens (HBO3)

O método hiperbárico de múltiplas passagens usa doses extremamente altas de ozônio e heparina. Como com DIV, HBO3 não possui evidências clínicas pré-clínicas ou científicas. De acordo com evidências anedóticas de pacientes ou profissionais, os principais efeitos colaterais são: perda de visão, distúrbios pulmonares, urina colorida (hematúria devido à hemólise). **É sabido que a associação de heparina ao ozônio aumenta a ativação e a agregação de plaquetas.**<sup>102,196</sup> Esta é a razão pela qual o titular da AIM utiliza um anticoagulante à base de citrato. No sistema de 10 etapas, consiste em extrair 200 mL de sangue e adicionar 200 mL de O<sub>3</sub> aos 70 µg/mL + ( 20.000 a 24.000 ) UI de heparina, o paciente recebe uma dose total de 140 mg de ozônio mais a dose de heparina muito alta, que pode agravar os principais efeitos colaterais da heparina: trombocitopenia, dor leve, hematoma, hemorragia, irritação local, eritema, aumento da aminotransferase hepática, anafilaxia e reação de hipersensibilidade imunológica.<sup>197</sup> Os efeitos colaterais observados durante o HBO3 são indicativos da toxicidade de altas doses de ozônio.

### 3.5.4 Ozônio intraperitoneal

Foi dito que em casos de mesotelioma, carcinomatose peritoneal ou peritonite, injeções endoperitoneais ou endopleurais de até 2500 mL de mistura gasosa com uma concentração de ozônio de 10 a 20 µg/NmL pode ser realizado.<sup>198</sup> Essa modalidade é raramente utilizada e deve ser realizada por um especialista.<sup>198</sup> Não há nenhum ensaio clínico documentando seus benefícios. No entanto, o uso dessa terapia no câncer é apoiado por dois estudos pré-clínicos.<sup>199,200</sup>

A administração de um medicamento no estudo pré-clínico por via intraperitoneal (IP) é de uso comum, devido à dificuldade de se aproximar das veias dos animais. IP é considerado principalmente um método experimental. O modelo experimental de câncer em coelhos é realizado com a implantação de células tumorais na orelha do coelho e, conseqüentemente, a veia marginal da orelha não pode ser utilizada para administração de medicamentos. Isso pode significar que o resultado observado no estudo pré-clínico provavelmente não depende da via de administração. O uso de IP em humanos não é frequente, pois envolve um método muito invasivo, pois necessita de condições da sala de cirurgia. Portanto, os benefícios do ozônio como adjuvante no câncer devem ser alcançados usando outras formas de administração, como o titular da AIM,<sup>201,202</sup> com baixos efeitos colaterais, baixo custo e baixa invasividade em comparação com o PI (hemorragia intraperitoneal, dor, etc.). Qualquer intervenção contra o câncer deve ser aprovada pelo paciente e em consulta com um oncologista. O único fato disponível hoje sobre o papel do ozônio no câncer é seu papel como adjuvante,<sup>201,202</sup> não como uma cura. Prometer ou criar expectativas de curar um paciente com câncer é uma grave falta de ética médica.

A via IP está na fase experimental científica em animais - nos quais várias linhas de células tumorais foram implantadas - mas os resultados mostram que o ozônio é mais citotóxico para as células tumorais do que muitos dos medicamentos quimioterápicos utilizados e sem causar efeitos adversos. A pesquisa sobre este assunto foi realizada essencialmente no Laboratório de Medicina Animal da Universidade Philipps de Marburg (Alemanha), pelo então médico veterinário Professor Siegfried Schulz.<sup>199,203</sup>

Além disso, a via intraperitoneal foi usada para modular a resposta inflamatória da lesão pulmonar aguda no modelo de infecção por ligadura / punção cecal em ratos, embora não tenha havido melhora nas taxas de sobrevivência.<sup>204</sup>





É exortado que as investigações em animais continuem sendo realizadas. Estudos experimentais para o tratamento de câncer usando essa via de administração em humanos não produziram dados convincentes até o momento.

No entanto, a lavagem da cavidade abdominal intra-operatória na peritonite com solução salina ozonizada (5-10) L a uma concentração de (4-6)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  por 20 min e com a colocação de um tubo de silicone como drenagem para posterior lavagem, tem sido utilizado em seres humanos. <sup>24</sup>

## 4. PATOLOGIAS MAIS ADEQUADAS PARA SER TRATADAS COM TERAPIA OZÔNICA

---

As doenças sensíveis ao tratamento com ozônio podem ser classificadas em três categorias, de acordo com a medicina baseada em evidências (EBM). A qualidade da evidência foi avaliada com base no tipo de fonte (de metanálises e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados), além de outros fatores, incluindo validade estatística, relevância clínica, moeda e aceitação da revisão por pares.

**Notas de recomendação.** Os níveis de evidência foram adaptados de: A Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA e o Centro de Medicina Baseada em Evidências, Oxford. Níveis selecionados de evidência na terapia de ozônio foram classificados como: <sup>205,206</sup>

**Nível A.** Boas evidências científicas sugerem que os benefícios clínicos do ozônio superam substancialmente os riscos potenciais. Com base em revisões sistemáticas com ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com homogeneidade de estudos de coorte ou revisões sistemáticas com homogeneidade de estudos de caso-controle.

**Nível B.** Pelo menos evidências científicas justas sugerem que os benefícios clínicos do ozônio superam os riscos potenciais. Com base em ensaios clínicos randomizados individuais (com intervalo de confiança estreito), estudos de coorte ou estudos de controle de caso.

**Nível C.** Pelo menos evidências científicas justas sugerem que existem benefícios clínicos proporcionados pelo ozônio, mas o equilíbrio entre benefícios e riscos é muito próximo. Baseado em opiniões de especialistas, sem avaliações críticas explícitas, relatos de casos ou com base em fisiologia, pesquisa de bancada ou “primeiros princípios” ou epidemiologia descritiva.

### 4.1 Doenças no nível A

uma. Doenças da coluna vertebral (hérnia de disco, espondilólise, discartrose dor lombar e cervical, etc.). <sup>126,128,207,208</sup>

b. Osteoartrite do joelho. <sup>139,140,209-212</sup>

Para detalhes, consulte: ISCO3 (2014). *Ozônio em patologias não reumáticas do sistema locomotor*. <sup>40</sup>

c. Ozonioterapia no tratamento da proctite induzida por radiação crônica. <sup>69,213,214</sup>

d. Infiltração de ozônio na fascíte plantar. <sup>215,216</sup>

e Ozonioterapia na úlcera diabética do pé. <sup>217-221</sup>

## 4.2 Doenças no nível B

O uso do ozônio nesta categoria inclui: Em

ortopedia e traumatologia:

uma. Distúrbios dolorosos do tecido mole músculo-esquelético. 222

**b. Condromalácia patelar, 223.224 Gonartrose. 225-228**

**c. Tendinopatias (cotovelo de tenista, 229.230 joelho do saltador, 231 ombro doloroso 230.232 e rotador Manguito tendinopatia). 233.234**

**d. Tenossinovite de Quervain. 235.236**

**e Túnel do carpo, 237.238 Túnel do tarso. 239**

Doenças infecciosas:

f. Cárie dentária e doença periodontal (consulte o Anexo A para obter mais detalhes).

**g. Osteomielite, 240.241 abscessos com fistula, 147 feridas infectadas, 242.243 úlceras crônicas, 221 e queimaduras. 244.245**

**h. Doenças infecciosas agudas e crônicas, particularmente aquelas causadas por bactérias resistentes a antibióticos ou a tratamentos químicos, 246 vírus (hepatite, 247-249 HIV-AIDS, 250.251 infecção por herpes e herpes zoster, 252.253 infecções por papilomavírus), 254.255 fungos (fungos micose e candidíase). 256**

**Eu. Endometrite e vaginite (Monilial e candida). 257**

Embora a terapia com ozônio represente um suporte útil para o tratamento dessas doenças, vale ressaltar que nem o ozônio

**nem seus metabólitos, entre os quais o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

atingir uma concentração de tecido germicida, porque os patógenos livres são protegidos por antioxidantes plasmáticos e vírus intracelulares que são inatingíveis.

Soluções ozonizadas e óleos ozonizados têm sido utilizados para o tratamento de doenças infecciosas por via tópica e oral e sua eficácia foi comprovada em ensaios clínicos para os tratamentos de:

uma. Parasitas protozoários: giardíase, 258.259 leishmaniose. 165

**b. Micoses: pé de atleta, onicomicose, 260 Tinea pedis. 166.256**

**c. Infecção bacteriana: Helicobacter pylori, 261-263 Staphylococcus aureus. 264**

**d. Doenças virais: Herpes zoster. 265**

**e Doenças autoimunes: pênfigo vulgar, 266 psoríase vulgar, 164 dermatite atópica. 267**

**f. Periodontite, 268-270 osteíte alveolar, 271 mucosite oral induzida por quimioterapia, 272**

**gingivite necrosante, 273 pericoronarite, 274 canais de raiz, 275 lesões orais, 276 Osteonecrose da mandíbula. 277**

**g. Conjuntivite, ceratoconjuntivite e úlceras na córnea. 278**

**h. Fístulas de Crohn perianal, 279 fístulas urinárias, 280**

**Eu. Disbiose intestinal. 281**

j. **Bartolinite**<sup>24</sup> e **candidíase vaginal**.<sup>282,283</sup>

k) **Feridas na cama, feridas crônicas**,<sup>163,284</sup> **Úlcera do pé diabético**,<sup>285</sup> **queimaduras infectadas**.<sup>286</sup>

Outras doenças usando a terapia de ozônio, apoiadas por ensaios clínicos:

uma. **Diabetes**.<sup>287-290</sup>

b. **Síndrome da fadiga crônica**<sup>291</sup> e **fibromialgia**.<sup>292-294</sup>

c. **Perda auditiva neurossensorial súbita**.<sup>295</sup>

d. **Doenças isquêmicas avançadas**.<sup>296-298</sup> **Isquemia arterial de membro inferior**,<sup>299,300</sup> **pós-miocárdico**  
**reabilitação de enfarte**,<sup>301,302</sup> **infarto cerebral**,<sup>303</sup>

e **Degeneração macular relacionada à idade (forma atrófica)**.<sup>304-306</sup>

f. **Anti-envelhecimento**,<sup>307</sup> e **anti-oxidante**.<sup>308</sup>

g. **Terapia com ozônio na artrite reumatóide**.<sup>309</sup>

Documentos adicionais que suportam esses aplicativos estão disponíveis no ISCO3, acesso gratuito on-line

*Biblioteca Internacional de Terapia com Ozônio*.<sup>96</sup>

#### 4.3 Doenças no nível C

Para essas patologias, a ozonioterapia, usada apenas como forma exclusiva ou como suporte para um tratamento específico, de acordo com os casos, torna-se um medicamento / tratamento com alta taxa de sucesso terapêutico, de acordo com relatórios clínicos preliminares. Esses incluem:

uma. **Fadiga relacionada ao câncer**.<sup>310</sup> **Efeitos colaterais da quimioterapia / radioterapia**.<sup>311,312</sup> **O ozônio**  
**terapia associada a tratamentos ortodoxos pode acelerar e melhorar os resultados**.<sup>313</sup>

No entanto, a terapia com ozônio até agora não foi capaz de mostrar um efeito terapêutico no câncer. Por todas essas patologias, o tratamento com ozônio deve ser integrado ao tratamento convencional e há evidências de sua **utilidade**,<sup>213,311,314,315</sup> **mas são necessários estudos mais precisos**.<sup>316</sup>

b. **Asma**.<sup>298,317</sup>

c. **Síndrome vestibulococlear, doença de Menière**.<sup>318</sup>

Nos casos seguintes, a combinação de tratamentos ortodoxos e terapia com ozônio, pelo menos em termos teóricos, mostra que pode ser útil, mas não há evidências clínicas reais. A evidência anedótica sugere a existência de eficácia terapêutica, mas, em muitos casos, a eficácia foi alcançada usando vários tipos de terapia, portanto, os resultados não são confiáveis. Em alguns estudos, a combinação da ozonioterapia com outro tratamento foi avaliada, concluindo que a ozonioterapia atua como um complemento.

uma. **Doenças autoimunes: esclerose sistêmica**,<sup>319</sup> **esclerose múltipla**,<sup>4,320,321</sup> **reumatóide**  
**artrite**,<sup>309,322</sup> **doença de crohn**,<sup>323</sup> **doença inflamatória intestinal crônica**,<sup>323</sup> e **lúpus eritematoso**.<sup>324</sup>



- b. Doenças pulmonares: enfisema<sup>325</sup> e doença pulmonar obstrutiva crônica.<sup>326.327</sup>
- c. Doenças de pele: psoríase,<sup>164.324.328</sup> eczema e dermatite atópica.<sup>146.264</sup> Acne:<sup>329</sup> Acne conglobata,<sup>143</sup> Cicatrizes de acne,<sup>330</sup> Alopecia.<sup>331</sup>
- d. Sepses: sepsis grave,<sup>332.333</sup> fascíte necrosante,<sup>334</sup> peritonite,<sup>335.336</sup> queimaduras<sup>244.337</sup> maxilar infecção,<sup>338</sup> otite média supurativa,<sup>339</sup> amigdalite,<sup>340.341</sup> sinusite frontal,<sup>342</sup> cistite.<sup>153</sup>
- e. Doenças respiratórias: Tuberculose,<sup>343</sup> bronquite,<sup>344</sup> Parada respiratória,<sup>345</sup> rinossinusite.<sup>346</sup>
- f. Doenças gastrointestinais: Colelitíase<sup>248</sup> úlcera péptica,<sup>347.348</sup> gastrointestinal hemorragia.<sup>349</sup>
- g. Oftalmologia: síndrome do olho seco,<sup>350</sup> Retinopatia diabética,<sup>351</sup> endoftalmite,<sup>352</sup> coróide doentes<sup>353</sup> retinite pigmentosa,<sup>354</sup> e glaucoma crônico.<sup>355</sup>
- h. Distúrbios do sistema nervoso: Abstinência de etanol.<sup>356</sup>
- Eu. Dor: metatarsalgia,<sup>357</sup> e enxaqueca.<sup>358.359</sup>
- j. Gravidez: insuficiência placentária,<sup>56</sup> pré-eclâmpsia,<sup>59</sup> e infertilidade causada pela trompa de Falópio adesão.<sup>360.361</sup>
- k) Doenças vasculares: cardiopatia isquêmica.<sup>362</sup>
- eu. Metástase do câncer (como adjuvante ou para reduzir os efeitos colaterais da quimioterapia ou radioterapia): proctite por radiação hemorrágica refratária.<sup>69</sup> Hiperplasia prostática.<sup>363</sup>
- m. Síndrome de Raynaud.<sup>364</sup>
- n. Insuficiência renal crônica.<sup>365</sup>
- o. Doenças hepáticas: hepatite A, B e C.<sup>366-368</sup>
- p. Paniculopatia fibrosclerótica edemaciada.<sup>369</sup>
- q Nódulo da tireóide.<sup>370</sup>
- r. Neurologia: demência senil,<sup>371</sup> e síndromes de Parkinson.<sup>372.373</sup>

Trabalhos adicionais suportando esses aplicativos estão disponíveis no ISCO3 de acesso gratuito on-line

*Biblioteca Internacional de Terapia com Ozônio.*<sup>96</sup>

## 5. BASE GERAL DO TRATAMENTO

---

Nem todos os pacientes respondem igualmente ao pequeno estresse oxidativo controlado produzido pela terapia com ozônio. Portanto, o tratamento com ozônio deve ser sempre aplicado de maneira gradual e progressiva, iniciando com doses baixas e aumentando gradualmente para evitar riscos desnecessários, até que esteja disponível um método de diagnóstico clínico para o estresse oxidativo, que permita o ajuste da dose.

É possível medir e classificar o estado do estresse oxidativo do paciente. Apenas uma variável do sistema antioxidante / pró-oxidante (como índice das atividades antioxidantes totais) não é aconselhável. Recomenda-se marcadores de danos biomoleculares (como malondialdeído, produto avançado de oxidação de proteínas, etc.), atividades de enzimas (por exemplo, catalase, superóxido dismutase, glutatona peroxidase), antioxidantes (por exemplo glutatona) e indicadores da atividade antioxidante total. Infelizmente, métodos ou equipamentos confiáveis para medir o estresse oxidativo não estão disponíveis. Pesquisas nessa direção estão em andamento.



Se o equilíbrio redox não for bem conhecido (equilíbrio de antioxidantes / pró-oxidantes) e o paciente estiver em estresse oxidativo, uma dose inicial média ou alta poderá danificar os mecanismos antioxidantes celulares e agravar o quadro clínico. *Portanto, é preferível começar com doses baixas e aumentar de acordo com a resposta do paciente. Esta é a regra da prática geral.*

No entanto, é muito importante que o médico leve em consideração o estado nutricional dos pacientes (por anamnese e índice antropométrico). O alimento é a fonte de antioxidantes exógenos e é de suma importância na resposta clínica do ozônio. De acordo com o estado clínico inicial dos pacientes, seria tomada a decisão de serem elegíveis para receber o tratamento com ozônio ou não. Em alguns casos, será necessário melhorar o estado nutritivo dos pacientes antes de prosseguir com o ozônio.

Como em qualquer tratamento médico, os pacientes podem ser divididos em três tipos: normo-respondedores, hiper-respondedores e hipo-respondedores. Existem fatores que não podem ser controlados e que dependem da idiossincrasia do paciente e das características de como a doença se manifesta.

**A terapia com ozônio é uma ato médico e deve ser praticado por médicos e implementado com rigor científico. Pode produzir, com baixa frequência, um mínimo de efeitos adversos. Por esses motivos, consideramos que a regularização da terapia de ozônio realizada pelas autoridades deve incluir os seguintes requisitos e, nos casos em que isso não foi feito, os terapeutas de ozônio devem aplicá-los.**

Os centros médicos nos quais a ozonioterapia é praticada devem ter autorização sanitária obrigatória para o seu funcionamento e devem cumprir os seguintes requisitos:

1. Ter um médico qualificado com treinamento e experiência reconhecida em ozonioterapia. Essa será a pessoa responsável pelo gerenciamento do tratamento.
2. Usar o equipamento apropriado para gerar e aplicar a terapia de ozônio. Eles também devem ter as autorizações necessárias das autoridades sanitárias apropriadas. No caso da Comunidade Europeia, o equipamento deve ser marcado com a CE. O equipamento para gerar ozônio deve ser calibrado ou revisado periodicamente, de acordo com a recomendação do fabricante, para evitar aplicações ou concentrações incorretas.
3. Usar oxigênio médico fornecido por uma empresa autorizada.
4. Trabalhar com máscara de carbono, como proteção pessoal, durante aplicações abertas de ozônio (bolsas, aplicações odontológicas, óticas, vaginais, etc.)
5. Implementar os vários e adequados protocolos, de acordo com a via de administração escolhida, a fim de garantir a qualidade do tratamento. Os protocolos devem ser apropriadamente validados e reconhecidos pela comunidade científica internacional da terapia de ozônio.
6. Estabelecer um consentimento informado por escrito, que deve ser assinado pelo paciente e pelo médico responsável pela implementação da terapia com ozônio, deixando uma cópia no prontuário clínico do paciente.
7. Ter um sistema de ventilação e ventilação adequado.
8. Ter medicamentos que salvam vidas, equipamento de suporte de ventilação ou uma bolsa Ambu.



9. Considerar que a aplicação intra-disco de ozônio deve ser feita em uma sala cirúrgica: no hospital ou em uma unidade ambulatorial para grandes cirurgias sob orientação fluoroscópica.
10. A chave para o sucesso terapêutico depende de diversos fatores controláveis, que incluem a preparação e técnica científica do terapeuta do ozônio; o método que é empregado; a qualidade do ozônio e a aplicação geral das boas práticas clínicas. Os fatores não controláveis dependem da idiossincrasia do paciente e do estado da doença atual.

## 5.1 Requisitos essenciais

Para executar qualquer procedimento, as rotas de aplicação descritas requerem pessoal tecnicamente qualificado, bem como um consentimento informado por escrito, seguido de medidas estritas de assepsia e esterilidade.

Como em qualquer outro procedimento médico, todo o material usado na ozonioterapia, que estará em contato com tecidos ou fluidos do paciente, deve ser descartado após apenas um uso ou ser esterilizado (por exemplo, equipamento cirúrgico); e a mistura de gás oxigênio-ozônio deve passar por um filtro estéril antimicrobiano (<20 µm) antes da administração.

O gerador de ozônio usado deve estar alinhado com as recomendações do ISCO3.<sup>10</sup> Os profissionais devem participar de cursos de pós-graduação que incluem conteúdos básicos definidos pelo ISCO3.<sup>374</sup>

## 5.2 Regras básicas para realizar treinamento em terapia com ozônio

1. Todos os instrutores de ozonioterapia devem ter diplomas em ozonioterapia emitidos por órgãos reconhecidos, preferencialmente por universidades ou por organizações nacionais ou internacionais de prestígio e experientes em terapia de ozônio.
2. O currículo de treinamento deve ser credenciado e aprovado por um organismo reconhecido, como universidades, ou um **experiente prestígio nacional ou internacional. organização na terapia de ozônio, como ISCO3.**<sup>374</sup>
3. O treinamento prático deve necessariamente ser realizado em um ambiente clínico controlado que atenda à legislação de saúde atual de cada país.
4. Todo o material descartável usado para treinamento deve cumprir as regras listadas nesta Declaração.



## Referências

---

- 1 ISCO3. Definições de termos na terapia de ozônio. In: *Therapy ISCoO*, ed. *Madrid: www.isco3.org*; 2019. \_\_\_\_\_
  - 2) Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, et al. A ativação de NRF2 está envolvida na regulação positiva sérica humana ozonizada de HO-1 em células endoteliais. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 de fevereiro de 2013; 267 (1): 30-40
  - 3) Re L, Martinez-Sanchez G., Bordicchia M, et al. O efeito do pré-condicionamento do ozônio está ligado à via de ativação do Nrf2 / EpRE in vivo? Um resultado preliminar. *Eur J Pharmacol*. 5 de novembro de 2014; 742: 158-162.
  - 4) Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, et al. O ozônio medicinal promove a fosforilação do Nrf2, reduzindo o estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias em pacientes com esclerose múltipla. *Eur J Pharmacol*. 2017; no prelo.
  - 5) NIH. Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA. Clinical Trials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/> [Acesso em 07/03/2020]. 2020.
  - 6) NCCIH. Centro Nacional de Saúde Integrativa e Complementar dos EUA (NCCIH) do National Institutes of Health (NIH). <https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>. 2020. Acessado em 11/03, 2020. \_\_\_\_\_
  - 7) NIH. Instituto Nacional do Câncer dos EUA, nos Institutos Nacionais de Saúde <https://www.cancer.gov/publicações/dicionários/termos-câncer/def/medicina-alternativa>. \_\_\_\_\_ 2020. Acessado 11/03 2020.
  - 8) NIH. Instituto Nacional do Câncer dos EUA, nos Institutos Nacionais de Saúde <https://www.cancer.gov/publicações/dicionários/termos-câncer/def/medicina-complementar>. 2020. Acessado em 11/03, 2020. \_\_\_\_\_
  - 9) EP. Parlamento Europeu. Resolução sobre o status da medicina não convencional. Jornal Oficial C 182 de 16/06/1997 p. 0067 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?Uri=CELEX:51997IP0075&from=ES.1997>. Acessado em 11/03, 2020. \_\_\_\_\_
  - 10) ISCO3. Diretrizes e recomendações para profissionais médicos que planejam adquirir um gerador médico de ozônio. *Comitê Científico Internacional de Ozonoterapia www.isco3.org* 2019. Acessado em 11/03 2020. \_\_\_\_\_
  11. Farmacopeia E, ed <http://www.edqm.eu/site/european-pharmacopoeia-7th-edition-1401.html> 7ed2010.
  12. USP. Farmacopeia dos Estados Unidos: USP33, NF28 <http://www.usp.org/2010>. \_\_\_\_\_
  13. EIGA. Associação Europeia de Gases Industriais AISBL. Comparação de monografias de farmacopeia europeia, americana e japonesa para gases medicinais. Doc. MGC 152/18 / E Revisão do Doc 152/11. Avenue des Arts 3-5 B 1210 Bruxelas. [www.eiga.eu](http://www.eiga.eu) [revisado em 13/05/2019]. 2018. \_\_\_\_\_
  14. russo GOST. <http://www.russiagost.com/p-19487-gost-5583-78.aspx>. \_\_\_\_\_ (acessado em 13/05/2019. Oxigênio Industrial e Médico).
  15. Notícias sobre o ozônio da Associação Internacional de Ozônio da Wallner F. (IO3A). [www.io3a.com](http://www.io3a.com) 2005; 33: 14-15
  16. Viviana C, Gabriele T. A exposição a baixas concentrações de ozônio induz a reorganização citoesquelética, atividade mitocondrial e transcrição nuclear em células humanas epiteliais. Artigo apresentado no: European Cooperation of Medical Ozone Societies Congress2014; Zurich.
  17. Viebahn R, Leon OS, Fahmy Z. Ozônio em Medicina: Avaliação Clínica e Classificação de Evidências das Aplicações Sistêmicas de Ozônio, Autohemoterapia Major e Insuflação Rectal, de acordo com os Requisitos para Medicamentos Baseados em Evidências. *Ozônio: Ciência e Engenharia*. 2016 2016; 38: 322-345.
  18. Bocci VA, Zanardi I, Travagli V. O ozônio que atua no sangue humano produz uma relação dose-resposta hormonal. *J Transl Med*. 17 de maio de 2011; 9 (1): 66.
-



19. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, Hernández-Matos Y, Barrios JM, Martínez-Sánchez G. Ozônio médico promove a fosforilação Nrf2, reduzindo o estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias em pacientes com esclerose múltipla. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2018 2018; 8 (2 Supp 1): 48-49.
20. Viebahn-Hänsler R, Fernández OSL, Fahmy Z. Ozone in Medicine: The Low Dose Ozone Concept. Diretrizes e estratégias de tratamento. *Ciência e Engenharia de Ozônio*. 2012; 34 (6): 408-424
21. Bocci V. É verdade que o ozônio é sempre tóxico? O fim de um dogma. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 de novembro de 2006; 216 (3): 493-504.
22. Menéndez s, González R, Ledea O. *Ozono, aspectos básicos e aplicativos clínicos*. La Habana: CENIC; 2008.
23. Biblioteca Internacional de Ozonoterapia. <http://www.isco3.org/library.html> 2016.
- 24 Schwartz A. *Manual de Ozonoterapia Clínica*: Medizeus SL; 2017. <https://formacionmedizeus.com/tienda/>
25. Bocci V. *Terapia com oxigênio-ozônio. Uma avaliação crítica*: Países Baixos: Kluwer Academic Editores; 2002.
- 26) Siniscalco D, Trotta MC, Brigida AL, et al. A administração intraperitoneal de oxigênio / ozônio em ratos reduz o dano pancreático induzido pela estreptozotocina. *Biologia (Basileia)*. 11 de janeiro de 2018; 7 (1).
27. Meng W, Xu Y, Li D, et al. O ozônio protege o coração do rato contra lesão por isquemia-reperfusão: um papel para o pré-condicionamento oxidativo na atenuação da lesão mitocondrial. *Biomedicina e Farmacoterapia = Biomedicina e Farmacoterapia*. Apr 2017 2017; 88: 1090-1097.
28. V. Efeitos anti-inflamatórios do ozônio em células de melanoma humano e sua modulação do microambiente tumoral. *Revista Internacional de Pesquisa Avançada*. 2018; 6 (7): 1196-1203
29. Huth KC, Saugel B, Jakob FM, et al. Efeito do ozônio aquoso no sistema NF-kappaB. *J Dent Res*. Maio de 2007; 86 (5): 451-456.
30. Yu G, Liu X, Chen Z, et al. A terapia com ozônio pode atenuar a lesão tubulo-intersticial em ratos com DRC induzida por adenina, mediando Nrf2 e NF-κB. *Revista Iraniana de Ciências Médicas Básicas*. Oct 2016 2016; 19 (10): 1136-1143.
31. Lamberto R, Gregorio M, Nabil M. Evidência clínica da interação do ozônio com mediadores da dor. *Saudi Med J* 2011; 32 (12): 1363-1367.
32. Yu M, Zhao Y, Zhang X. Gardenosídeo combinado com ozônio inibe a expressão de receptores de purina P2X3 e P2X7 em ratos com lesão do nervo ciático. *Relatórios de Medicina Molecular*. Jun 2018 2018; 17 (6): 7980-7986 .
33. Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, et al. Uma única injeção subcutânea de ozônio evita a alodinia e diminui a superexpressão de caspases pró-inflamatórias no córtex orbito-frontal de camundongos neuropáticos. *Eur J Pharmacol*. 28 de janeiro de 2009; 603 (1-3): 42-49.
34. Wu MY, Xing CY, Wang JN, Li Y, Lin XW, Fu ZJ. A dosagem terapêutica do ozônio inibe a autofagia e a apoptose das raízes nervosas em um modelo de rato com radiculoneurite induzida quimicamente. *Revista Europeia de Ciências Médicas e Farmacológicas*. Mar 2018 2018; 22 (6): 1787-1797
35. Lu L, Pan C, Chen L, et al. A ativação da AMPK pela administração do ozônio pelo nervo peri-ciático atenua a dor neuropática induzida por CCI em ratos. *Jornal de Biologia Celular Molecular*. 01 de abril de 2017 2017; 9 (2): 132-143.
36. Coppola L., Giunta R., Verrazzo G. et ai. Influência do ozônio na afinidade pelo oxigênio da hemoglobina em pacientes diabéticos tipo 2 com doença vascular periférica: estudos in vitro. *Diabete Metab*. Outubro de 1995; 21 (4): 252-255.





37. Verrazzo G, Coppola L, Luongo C, et al. Oxigênio hiperbárico, terapia com oxigênio-ozônio e parâmetros reológicos do sangue em pacientes com doença arterial oclusiva periférica. *Hyperb Med submarino*. Mar 1995; 22 (1): 17-22.
38. Mehraban F, Seyedarabi A, Seraj Z, et al. Informações moleculares sobre o efeito do ozônio na hemoglobina humana na auto-hemoterapia: destacando a importância da presença de antioxidantes no sangue durante a ozonização. *Int J Biol Macromol*. Nov 2018; 119: 1276-1285.
39. Colombo R, D'Angelo F, Arzini A, Abbritti F, Boccalon L. Doença oclusiva arterial: terapia farmacológica e terapia de ozônio. *Gazzetta Medica Italiana Archivio for Scienze Mediche*. 2000; 159 (2): 53-57.
40. ISCO3. Ozônio em patologias não reumáticas do sistema locomotor. <http://www.isco3.org/files/Final%20non%20reumatic%20July%202014.pdf>. 2014.
41. ISCO3 I. ISCO3 / MET / 00/04 Paravertebral.
42. ISCO3 I. ISCO3 / MET / 00/17 Infiltração subcutânea das mãos (Glove technic) 2016.
43. ISCO3. Vias de aplicação não recomendadas em ozonioterapia. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). ISCO3 / LEG / 00/10. 2017: 13. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). Acesso em 20/03/2020.
44. ISCO3. Autohemoterapia Major. [www.isco3.org](http://www.isco3.org)2016: 13.
45. ISCO3. Auto-hemoterapia menor ISCO3 / MET / 00/02. [www.isco3.org](http://www.isco3.org)2016.
46. ISCO3. Insuflação vaginal de uma mistura de ozônio-oxigênio (VIO3O2M) ISCO3 MET / 00/13 2016; 1 ([www.isco3.org](http://www.isco3.org)): 8.
47. ISCO3. Insuflação retal [www.isco3.org](http://www.isco3.org). Vol ISCO3 MET 00 232017: 9.
- 48) ISCO3. Oxigenação extracorpórea-ozonização (EBOO) ISCO3 / MET / 00/22. 2016; 1: 9 [www.isco3.org](http://www.isco3.org). 2016.
49. Bocci V, Borrelli E, Valacchi G, Luzzi E. Exposição quase total do corpo a uma mistura de oxigênio e ozônio em uma cabine de sauna. *Eur J Appl Physiol Ocupar Physiol*. Nov-Dez 1999; 80 (6): 549-554.
50. ISCO3. Micro doses de ozônio em reflexologia, acupuntura e gatilho e pontos. ISCO3 / MET / 00/18. 2016; 1 ([www.isco3.org](http://www.isco3.org)): 7.
51. Bocci V. *Ozônio: um novo medicamento*. Holanda: Springer; 2011.
52. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. A prevalência global de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase: uma revisão sistemática e meta-análise. *Glóbulos Mol Mol*. Mai-Jun 2009; 42 (3): 267-278.
53. Clemente X. Ozonoterapia para insuficiência placentária na gestação por EPH. Artigo apresentado na: 37ª Reunião Anual Internacional da Sociedade para o Estudo da Fisiopatologia da Preganidade2005; Zegreb, Croácia.
54. Ivanchenko SA. Correção do desequilíbrio no sistema de proteção antioxidante do corpo em pacientes com gestose grave. *Lik Sprava*. Jul 1999 (5): 113-116.
55. Ivanchenko SA. Hemoterapia com ozônio e distúrbios da competência funcional da energia das membranas celulares nas gestos. *Lik Sprava*. Jul-Ago 1998 (5): 96-98.
56. Fedorova TA, Mikhailova OI, Tyutyunnik VL, Bakuridze EM, Vinogradova MA. Experiência de aplicação do ozônio medicinal na terapia complexa da insuficiência placentária. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2016 2016; 7 (2): 26.
57. Boyko EL, Mileeva PL. O uso do ozônio medicinal em mulheres com tratamento complexo com retardo de crescimento fetal. *Rev Española de Ozono Terapia*. 2016; 6 (2 Supl. 1): 18.
58. Boyko EL. Novas possibilidades no tratamento de formas complicadas de ectopia cervical em mulheres com aborto. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2018 2018; 8 (2 Supp 1): 12.
59. Tapia AS, Talbott B. Ozônio na pré-eclâmpsia da gravidez. Relato de caso. *Revista Española de Ozonoterapia*. 22/05/2018 2018; 8 (1): 99-108.
60. Clavo B, Perez JL, Lopez L, et al. Efeito da ozonioterapia na oxigenação muscular. *J Altern Complemento Med*. Apr 2003; 9 (2): 251-256.



61. WADA. Passaporte Biológico do Atleta In: 7.1 V, ed. ( *ABP Diretrizes Operacionais: World Anti-Agência de Doping*; 2019: <https://www.wada-ama.org/en/resources/athlete-biological-passport/atleta-biologico-passaporte-abp-operating-guidelines>.
62. Martínez-Sánchez G, Delgado-Roche L, Díaz-Batista A, Pérez-Davison G, Re L. Efeitos da ozonioterapia no índice de estresse hemostático e oxidativo na doença arterial coronariana. *Aterosclerose*. 2012; no prelo.
63. FISTERRA. Nuevos Anticoagulantes Orales. *Guias Clínicas*. 2016. <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/nuevos-anticoagulantes-orales/>. Acessado em 06/01/2020.
64. NIH. Instituto Nacional de Saúde. Instituto Nacional do Câncer. US Dep. Critérios comuns de terminologia para eventos adversos (CTCAE). Versão 4.0. (v4.03: junho 14, 2010) [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). 2010.
65. He X, Yu Z, Li Y, Lu W, Zeng Q, Chen Y. Injeção percutânea de espaço intradiscal e paraespinhal com mistura O2-O3 para tratar a hérnia de disco lombar. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2003; 2: 135-138.
66. D'Aprile P, Tarantino A, Brindicci D, Bonetti M. Infiltração intraforaminal de O2-O3 Tc guidata. La nostra esperienza nei conflitti disco-radicolari. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2004; 3: 37-44.
67. Biedunkiewicz B, Tylicki L, Nieweglowski T, Burakowski S, Rutkowski B. Eficácia clínica da auto-hemoterapia ozonizada em pacientes hemodializados com claudicação intermitente: um estudo controlado por oxigênio. *Int J Artif Organs*. Jan 2004; 27 (1): 29-34.
68. Tylicki L, Niew Glowski T, Biedunkiewicz B, Burakowski S, Rutkowski B. Efeitos clínicos benéficos da auto-hemoterapia ozonizada em pacientes dialisados cronicamente com isquemia aterosclerótica dos membros inferiores - estudo piloto. *Int J Artif Organs*. Fevereiro de 2001; 24 (2): 79-82.
69. Clavo B, Ceballos D, Gutierrez D, et al. Controle a longo prazo da proctite por radiação hemorrágica refratária com ozonioterapia. *J Pain Sintoma Gerenciar*. Jul 2013; 46 (1): 106-112.
70. Andreula CF, Simonetti L., De Santis F., Agati R., Ricci R., Leonardi M. Terapia minimamente invasiva de oxigênio-ozônio para hérnia de disco lombar. *AJNR Am J. Neuroradiol*. Maio de 2003; 24 (5): 996-1000 .
71. Ying W, Mei J, Min W. Tratamento percutâneo da hérnia de disco lombar por injeção de oxigênio-ozônio. Um estudo clínico de 322 casos. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2005; 4: 6-8.
72. Corea F, Amici S, Murgia N, Tambasco N. Um caso de acidente vascular cerebral vertebrobasilar durante a terapia com oxigênio e ozônio. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Nov-Dez 2004; 13 (6): 259-261.
73. Giudice GL, Valdi F., Gismondi M, Prosdocimo G, Belvis Vd. Hemorragias vitreo-retinianas agudas bilaterais após terapia com oxigenozona para hérnia de disco lombar. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138: 175-177.
74. Scarchilli A, Malpieri R. Irritação pós-tratamento com ossigeno-ozonioterapia paravertebral. Apresentação de um caso. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2004; 3: 35-36.
75. Faustini A, Capobianchi MR, Martinelli M, Abbate I, Cappiello G, Perucci CA. Um conjunto de infecções pelo vírus da hepatite C associadas à transfusão de sangue autólogo enriquecido em ozônio em Roma, Itália. *Controle de Infecção Hosp Epidemiol*. Sep 2005; 26 (9): 762-767.
76. Balan C, Schiopu M, Balasa D, Balan C. Ozônio - uma fonte rara e evitável de patologia infecciosa da coluna vertebral *Neurocirurgia romena*. 2017; XXXI (3): 288-281.
77. Yang CS, Zhang LJ, Sun ZH, Yang L, Shi FD. Abscesso pré-vertebral agudo secundário à quimionucleólise intradiscal de oxigênio e ozônio para tratamento de hérnia de disco cervical. *J Int Med Res*. Jun 2018; 46 (6): 2461-2465 .
78. Rimini D, Molinari F, Liboni W, Simonetti V, Franzini M. A velocidade da reinfusão afeta o sistema vascular durante a auto-hemoterapia importante do ozônio. *Terapia de Ozônio*. 2017; 1 (3): 56.
79. Menéndez P, García A, Peláez R. Abscesso paravertebral e intraabdominal secundário a ozonioterapia por lombalgia. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014; 58 (2): 125-127.



80. Andres-Cano P, Vela T, Cano C, Garcia G, Vera JC, Andres-Garcia JA. Espondilodiscite cervical após oxigenoterapia com ozônio para tratamento de hérnia de disco cervical: relato de caso e revisão da literatura. *HSS J*. Oct 2016; 12 (3): 278-283.
81. Toman H, Ozdemir U, Kiraz HA, Luleci N. Dor de cabeça severa após terapia com ozônio: Pneumocefalia. *Agri*. Jul 2017; 29 (3): 132-136.
82. Liu H, Wang Y, An JX, Williams JP, Cope DK. Cefaleia causada por uma punção peridural inadvertida durante terapia com oxigênio e ozônio em pacientes com hérnia de disco cervical. *Chin Med J (Engl)*. 20 de fevereiro de 2016; 129 (4): 498-499.
83. Vanni D., Galzio R., Kazakova A, et al. Terapia com ozônio intraforaminal e efeitos colaterais específicos: resultados preliminares e alerta precoce. *Acta Neurochir (Viena)*. Mar 2016; 158 (3): 491-496
84. Albertini F, Bonetti M. Infiltração intra-foraminal de O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>: uso de orientação por TC em caso de punção acidental do plexo venoso periganglionar. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2006; 5: 21-26.
85. He R, Huang Q, Yan X, Liu Y, Yang J, Chen X. Um caso de embolia paradoxal que causa síndrome da medula espinhal anterior e infarto agudo do miocárdio após a terapia intradiscal de oxigênio e ozônio. *Front Neurol*. 2019; 10: 137.
86. Freund PR, Alshafai L., Margolin EA. Curso Multifocal De Embolia De Gás Ozônio. *J Neuroophthalmol*. 6 de fevereiro de 2019.
87. Beyaz SG, Altas C, Sayhan H. Parada Cardiopulmonar e Pneumoencefalia em Desenvolvimento após Terapia Epidural de Mistura de Oxigênio-Ozônio. *Anesth Essays Res*. Jan-Mar 2018; 12 (1): 285-287
88. Ureyen CM, Bas CY, Arslan S. Infarto do miocárdio após terapia com ozônio: A terapia com ozônio é o Dr. Jekyll ou o Sr. Hyde? *Cardiologia*. 2015; 132 (2): 101-104.
89. Vaiano AS, Valente C, De Benedetti G, Caramello G. Cegueira cortical transitória após terapia intradiscal de oxigênio e ozônio. *J indiano Ophthalmol*. Dez 2016; 64 (12): 944-946.
90. Tang WJ, Jiang L, Wang Y, Kuang ZM. A terapia com ozônio induziu a parada sinusal em um paciente hipertenso com doença renal crônica: relato de caso. *Medicina (Baltimore)*. Dez 2017; 96 (50): e9265.
91. Zambello A, Bianchi M, Bruno F. Sicurezza em ozonoterapia. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter*. 2004; 1: 25-30.
92. Bocci V. Efeitos biológicos e clínicos do ozônio. A terapia com ozônio tem futuro na medicina? *Br J Biomed Sci*. 1999; 56 (4): 270-279.
93. Di Paolo N, Bocci V, Salvo DP, et al. Oxigenação extracorpórea e ozonização do sangue (EBOO): um estudo controlado em pacientes com doença arterial periférica. *Int J Artif Organs*. Oct 2005; 28 (10): 1039-1050.
94. Marchetti D, La Monaca G. Uma morte inesperada durante a terapia com oxigênio e ozônio. *Am J Forensic Med Pathol*. Jun 2000; 21 (2): 144-147.
95. Gazzeri R, Galarza M, Neroni M, Esposito S, Alfieri A. Septicemia fulminante secundária à terapia com oxigênio-ozônio para hérnia de disco lombar: relato de caso. *Coluna*. 1 de fevereiro de 2007; 32 (3): E121-123
96. ISCO3. Biblioteca Internacional de Terapia com Ozônio. <http://www.isco3.org/library.html> 2020. Acessado em 11/03, 2020.
97. Maslennikov OV, Kontorshikova CN, Gribkova IA. *Ozonioterapia na prática. Manual de Saúde, Serviço de Saúde do Ministério da Federação Russa Academia Estadual de Medicina de Nizhny Novgorod, Rússia. [http://www.absoluteozone.com/assets/ozone\\_therapy\\_in\\_practice.pdf](http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf). 1 ed2008.*
98. Viebahn-Hänsler R. ed. *Ozon-Sauerstoff-Therapie Ein Praktisches Handbuch*. Estugarda: Haug / Thieme; 2009.



99. FIO. Linee guide and buone pratiche in ossigeno ozono therapy. Conferência de Consenso. [Diretrizes e boas práticas em oxigenoterapia com ozônio. Conferência de Consenso]. <https://www.nuovafio.it/>. 2018.
100. Renate VH, Sonia LFO, Fahmy Z. Ozone in Medicine: Avaliação Clínica e Classificação de Evidências das Aplicações Sistêmicas de Ozônio, Autohemoterapia Major e Insuflação Rectal, de acordo com os Requisitos para Medicina Baseada em Evidências. *Ozônio: Ciência e Engenharia*. 2016; 25.
101. Warkentin TE, Greinacher A. Trombocitopenia induzida por heparina e cirurgia cardíaca. *Ann Thorac Surg*. Dez 2003; 76 (6): 2121-2131 .
102. Bocci V, Valacchi G, Rossi R, et al. Estudos sobre os efeitos biológicos do ozônio: 9. Efeitos do ozônio nas plaquetas humanas. *Plaquetas*. 1999; 10 (2-3): 110-116.
103. Schwartz A. Solución Salina Ozonizada (Sso3): Fundamentos Científicos. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2016; 6 (1): 111-120.
104. Volkhovskaya NB, Tkachenko SB, Belopolsky AA. Modulação da atividade fagocítica de leucócitos polinucleares do sangue com soro fisiológico ozonizado. *Bull Exp. Biol Med*. Nov 2008; 146 (5): 559-561.
105. Sapegin ID, Khil'ko SS, Fomochkin, II. Pressão de oxigênio no tecido hepático de animais experimentais na modelagem de icterícia obstrutiva e seu tratamento *Klin Khir*. Mar 2006 (3): 55-57
106. Starosek VN, Vlahov AK. Influência do ozônio nos índices bioquímicos e citotóxicos do sangue no período inicial após trauma hepático experimental. *Klin Khir*. Nov 2001 (11): 42-45
107. Belianin, II, Shmelev EI. Ozonioterapia para pneumonias prolongadas *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2009 (3): 28-33.
108. Karatieieva S, Plesh I, Yurkiv O, Semenenko S, Kozlovskaya I. Novo método de tratamento de complicações pioinflamatórias dos tecidos moles em pacientes com diabetes mellitus. *Georgian Med News*. Mar 2017 (264): 58-60.
109. Shmakova IP, Nazarov EI. Métodos de aplicação do ozônio na medicina (diretrizes). 2004.
110. Kontorschikova C, Peretyagin S, Okrut I, Bavrina A, Efremenko J, Kostina O. Correção de ozônio do desequilíbrio do metabolismo induzido por intoxicação endógena em pacientes com queimaduras. Artigo apresentado em: IOA 17º World Ozone Congress2005; Estrasburgo.
111. Azov NA, Azova EA, Chekalova SA. Ozônio, terapia EHF no tratamento complexo de crianças. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016; 6 (2 Supl. 1): 5.
112. Barkalov SV, YVDaniel. Avaliando a efetividade do uso da ozonioterapia no tratamento de trauma de combate com lesão cerebral. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016; 6 (2 Supl. 1): 6.
113. Belyaev A, Rodin A, Zakhvatov A. Efeitos da terapia de ozônio no curso do processo de feridas diabéticas. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016; 6 (2): 11.
114. Belyaev AN, Kozlov SA, Belyaev SA, Kostin SV. Influência da ozonioterapia na dinâmica do sistema de hemostasia pós-operatória em pacientes com icterícia obstrutiva. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016; 6 (2 Supl. 1): 13.
115. Boyko EL, Malyskhina AI. O uso da ozonioterapia no tratamento da leucoplasia vulva em mulheres. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2016; 7 (2): 19.
116. Knyazev VN, Fattyakhudinova ES. Terapia de ozônio regional adjuvante flebotrópica para insuficiência linfovenosa de membros inferiores. *Rev. Española de Ozono Terapia*. 2016; 6 (2 Supl. 1): 34.
117. Razumovskii SD, Konstantinova ML, Grinevich TV, Korovina GV, Zaitsev VY. Mecanismo e cinética da reação do ozônio com cloreto de sódio em soluções aquosas. *Cinética e Catálise*. 2010; 51 (4): 492-496.
118. Fernández C, Hidalgo Ó, Ramos JF, Sánchez R. Medida da concentração de ozônio na água em doses baixas. *Jornal global da terapia de ozônio*. 2019; 9 (1): 61-73.



119. Travagli V, Zanardi I, Gabbrielli A, Paccagnini E, Bocci V. Os dispositivos de diálise são utilizáveis como trocadores de gás de ozônio? *Órgãos Artif.* Feb. 2010; 34 (2): 170-175.
120. Di Paolo N, Bocci V, Garosi G, et ai. Oxigenação extracorpórea e ozonização no sangue (EBOO) no homem. relatório preliminar. *Int J Artif Organs.* Feb. 2000; 23 (2): 131-141.
121. Bocci V, Di Paolo N, Garosi G, et al. Ozonização de sangue durante a circulação extracorpórea. I. **Fundamentação, metodologia e estudos preliminares.** *Int J Artif Organs.* Sep 1999; 22 (9): 645-651
122. Martínez-Sánchez G, Re L. Administração retal e sua aplicação em ozonoterapia. *Int. J. Ozone Therap.* 2012; 11: 41-49.
123. Schwartz A. Terapia com ozônio no tratamento de vulvo-vaginite recorrente por *Candida albicans*. *Revista Espanha de Ozonoterapia.* 2015; 5 (1): 99-107.
124. Yarustovskaya OV, Kulikov AG, Shtro LP. Ozonioterapia como componente eficiente do tratamento combinado de pacientes com vaginose bacteriana *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* Sep-Out de 2015; 92 (5): 45-49.
125. ISCO3. Terapia com Ozônio Paravertebral. *ISCO3 MET / 00/04.* 2016; 1 ([www.isco3.org](http://www.isco3.org)): 8.
126. De Oliveira Magalhães FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Terapia com ozônio como tratamento para lombalgia secundária a hérnia de disco: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. *Médico da Dor.* Mar 2012; 15 (2): E115-129.
127. Ansede Alonso JC, Contreras Joya M, Perez Hidalgo S. Estudo prospectivo e randomizado em pacientes com dor lombar ou dor ciática com tratamento com ozonoterapia. *Patologia del Aparato Locomotor.* 2007; 5: 46-54.
128. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, et al. Terapia intramuscular de oxigênio e ozônio no tratamento de dor lombar aguda com hérnia de disco lombar: um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, clínico de injeção paravertebral lombar ativa e simulada. *Coluna.* 1 de junho de 2009; 34 (13): 1337-1344.
129. Scuccimarra A. A Técnica Laminoforaminal em Oxigenoterapia com Ozônio para Hérnia de Disco Lombar. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia.* 2003; 2 (2): 193-196.
130. D'Erme M, Scarchilli A, Artale AM, Pasquali Lasagni M. [Ozonoterapia na dor ciática lombar]. *Radiol Med.* Jan-Fev 1998; 95 (1-2): 21-24.
131. Andreula C, Muto M, Leonardi M. Procedimentos espinhais intervencionistas. *Eur J Radiol.* Maio 2004; 50 (2): 112-119.
132. Leonardi M. [Punção do disco sob orientação fluoroscópica]. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter.* 2002; 1 (1): 73-78.
133. Muto M. [Injeção Intradiscal e Intramuscular de Oxigênio-Ozônio: Avaliação Patológica. Trabalho em progresso]. *Rev Ital Ossigeno Ozono Ter.* 2004; 3 (1): 7-13.
134. Tessa GL, Pasqualetto L, Ferrara M, D'agostino V, Sirabella G. Hérnia de disco cervical: quimiodiscólise com injeção intraforaminal e intradiscal de ozônio guiada por Ct por abordagem anterolateral. *International Journal of Ozone Therapy.* 2009; 8 (2): 193-197.
135. Muto M, Ambrosanio G, Guarnieri G, et al. Dor lombar e ciática: tratamento com injeção intradiscal-intraforaminal de O (2) -O (3). **Nossa experiência.** *Radiol Med.* Agosto de 2008; 113 (5): 695-706.
136. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O (2) -O (3) versus infiltrações esteroideais perirradiculares na dor lombar: estudo controlado randomizado. *AJNR Am J. Neuroradiol.* Maio de 2005; 26 (5): 996-1000 .
137. Gallucci M., Limbucci N., Zugaro L. et al. Ciática: tratamento com injeções intradiscal e intraforaminal de esteróide e oxigênio-ozônio versus apenas esteróide. *Radiologia.* Mar 2007; 242 (3): 907-913.
138. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Tratamento do disco lombar por hérnia por injeção intradiscal e intraforaminal de oxigênio-ozônio (O2-O3). *J. Neuroradiol.* Jun 2004; 31 (3): 183-189.

139. Lopes de Jesus CC, Dos Santos FC, de Jesus L, Monteiro I, Sant'Ana M, Trevisani VFM. Comparação entre ozônio intra-articular e placebo no tratamento da osteoartrite do joelho: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0179185.
140. Arias-Vazquez PI, Tovilla-Zarate CA, Bermudez-Ocana DY, Legorreta-Ramirez BG, Lopez-Narvaez ML. Eficácia das infiltrações de ozônio no tratamento da osteoartrite do joelho versus outros tratamentos intervencionistas: uma revisão sistemática de ensaios clínicos *Reabilitação (Madr)*. Jan - mar 2019; 53 (1): 43-55.
141. Benvenuti P. Tratamento com oxigênio e ozônio no joelho, ombro e quadril. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2006; 5 (2): 135-144.
142. Luccioni F., Mosinger M., Carcassonne M., Jouglard JP. Tratamento de queimaduras pelo método de bolsas oclusivas e tendas individuais de oxigênio e ozônio. *Mars Chir*. Maio-junho de 1961; 13: 250-254
143. Davis VG. Melhoria clínica da acne crônica grave conglobata. Relato de caso. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2018; 8 (1).
144. Hassan AS, Zakarya O, Al Sheimy WM, Eldin NE. Eficácia terapêutica do ozônio e laser de baixa intensidade no tratamento de úlceras diabéticas no pé. *Zagazig Medical Journal*. 2011 2011; 17 (1): 109-122
145. Ruiz Macías MP. Ozônio, uma terapia complementar para acne. *Jornal global da terapia de ozônio*. 2019 2019; 9 (1): 77-78.
146. Kamiyama K, Esumi E, Kojima S. Injeção subcutânea de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível induzida por ozônio em um paciente com dermatite atópica. *Medicina Neurológica*. 2005; 63 (1): 87-91.
147. Clavo B, Santana-Rodriguez N, Gutierrez D, et al. Ozonioterapia no tratamento de fístulas enterocutâneas resultantes da colocação de malha abdominal / pélvica pós-cirúrgica. *Journal of Pain and Symptom Management*. Abr 2012 2012; 43 (4): e1-4.
148. Iskhakova RR, Рифкатовна NP, Saifullina FR, Равилевна С. Ozonoterapia em oftalmologia, Озонотерапия в офтальмологии. *Revista médica de Kazan, Казанский медицинский журнал*. 2013; 94 (4): 510-516.
149. Copello Noblet M, Menendez S, Schwartz Tapia A. Experiência clínica no tratamento de conjuntivite hemorrágica epidêmica com Oleozon® Collyrium. Artigo apresentado em: III Congresso Internacional da AEPROMO; 7 - 9 de junho de 2012, 2012.
150. Kashiwagi K, Saito K, Wang YD, Takahashi H, Ishijima K, Tsukahara S. Segurança da solução ozonizada como anti-séptico da superfície ocular antes da cirurgia oftalmológica. *Ophthalmologica*. Sep-Out 2001; 215 (5): 351-356.
151. Daniluk M, Fryczkowski M, Wielicki Z. Aplicação de ozonoterapia na inflamação crônica da bexiga urinária. *Ortop Traumatol Rehabil*. 30 de março de 2000; 2 (1): 61-63.
152. Bonforte G, Bellasi A, Riva H, et al. [Ozonioterapia: uma possível abordagem auxiliar para a infecção do trato urinário inferior? Um relatório de série de casos]. *G Ital Nefrol*. Jul-Ago 2013; 30 (4).
153. Neimark AI, Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Bakerev MA, Abdullaev NA, Sizov KA. Microcirculação e reorganização estrutural da mucosa da bexiga na cistite crônica em condições de ozonioterapia. *Boletim de Biologia Experimental e Medicina*. 2014; 156 (3): 399-405.
154. Smeliakov VA, Borisov VV. Terapia com ozônio e tansulosina no tratamento da cistite *Urologiia*. Jan-fev 2013 (1): 38-40.
155. Clavo B, Gutierrez D, Martin D, Suarez G, Hernandez MA, Robaina F. Terapia de ozônio intravesical para hematúria induzida por radiação progressiva. *J Altern Complement Med*. Jun 2005; 11 (3): 539-541.



156. Barbod A, Faus J, Benages J, González P, Boada J. Infiltração terapêutica intra-prostática com Ozono Oxígeno. Estudio preliminar. *Revista Espanha de Ozonoterapia*. 2013; 3 (1): 45-53
157. Ovchinnikov Iu M, Sin'kov EV. Uso de ozônio gasoso e soluções ozonizadas no tratamento de otite média crônica supurativa *Vestn Otorinolaringol*. 1998 (6): 11-12.
158. Pogosov VS, Miroshnichenko NA, Tafintsev AN. Ozônio medicinal em combinação com ultrassonografia de baixa frequência no tratamento de pacientes com otite média purulenta crônica. *Vestn Otorinolaringol*. 2001 (5): 24-25.
159. Shakov V, Edeleva AN. Razões para a aplicação do ozônio medicinal no tratamento da mesotimpanite purulenta crônica *Vestn Otorinolaringol*. 1999 (2): 48-49.
160. Litvinenko SV, Kipenskey AV, Kud AA. Análise comparativa da eficiência de várias técnicas de terapia de ozônio para tratamento de sinusite maxilar purulenta. Artigo apresentado em: Anais da IV conferência teórica e prática ucraniano-russa, a 3ª conferência teórica e prática asiáticos-europeus "Ozônio em biologia e medicina" 2008.
161. Kud AA, Nazarov EI. Efeitos locais e sistêmicos da terapia inalatória com ozônio durante o tratamento de doenças crônicas de órgãos de ORL. *Kazan Med J*. 2007; LXXXVIII (4): 247-249.
162. Zhang Y, Chen F, Wu S. [Observação clínica sobre injeção de acupuntura O3 para tratamento da dor lombar]. *Zhongguo Zhen Jiu*. Fevereiro de 2007; 27 (2): 115-116.
163. Izadi M, Bozorgi M, Hosseine MS, Khalili N, Jonaidi-Jafari N. Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com feridas crônicas antes e após o tratamento com ozônio medicinal. *Medicina (Baltimore)*. Nov 2018; 97 (48): e12505.
164. Tan L, Huang J, Lu J, Lu J. [Eficácia clínica do óleo ozonizado no tratamento da psoríase vulgar]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 28 de fevereiro de 2018; 43 (2): 173-178.
165. Aghaei M., Aghaei S., Sokhanvari F., et ai. O efeito terapêutico do azeite ozonizado mais glucantima na leishmaniose cutânea humana. *Iran J Basic Med. Sci*. Jan 2019; 22 (1): 25-30.
166. Lu J, Guo M, Ligui H, et ai. Eficácia da combinação de água ozonizada com óleo para tratamento de tinea pedis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 28 de fevereiro de 2018; 43 (2): 147-151.
167. ISCO3. Caracterização físico-química do óleo ozonizado. Valores de ácido. *ISCO3 / LAB / 00/02* 2017; 1 ([www.isco3.org](http://www.isco3.org)): 7.
168. ISCO3. Caracterização físico-química do óleo ozonizado. Valor de iodo. *ISCO3 / LAB / 00/03* 2016; 1 ([www.isco3.org](http://www.isco3.org)).
169. ISCO3, Martínez-Sánchez G, Lozano ÓL. Caracterização físico-química do óleo ozonizado. Valor de peróxido. <http://isco3.org/oficialdocs/#4>. 2016; ISCO3 / LAB / 00/04
170. Zanardi I, Travagli V, Gabbrielli A, Chiasserini L, Bocci V. Caracterização físico-química de derivados de óleo de gergelim. *Lipídios*. Sep 2008; 43 (9): 877-886.
171. Montevecchi M, Dorigo A, Cricca M, Checchi L. Comparação da atividade antibacteriana de um óleo ozonizado com digluconato de clorexidina e povidona-iodo. Um teste de difusão em disco. *New Microbiol*. Jul 2013; 36 (3): 289-302.
172. Sánchez GM-, Re L, Perez-Davison G, Delaporte RH. Os aplicativos médicos dos aceites ozonizados, atualização. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2012; 2 (1): 121-139.
173. Campanati A, De Blasio S, Giuliano A e outros. Óleo tópico ozonizado versus gel hialurônico para o tratamento de queimaduras de segundo grau de espessura parcial a total: um estudo clínico prospectivo, comparativo, único-cego, não randomizado e controlado. *Queimaduras*. Sep 2013; 39 (6): 1178-1183.
174. Valacchi G, Lim Y, Belmonte G, et al. O óleo de gergelim ozonizado melhora a cicatrização de feridas cutâneas em camundongos SKH1. *Regeneração de feridas*. Jan 2011; 19 (1): 107-115.
175. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Terapia com ozônio. *Int J Artif Organs*. Mar 2004; 27 (3): 168-175.
176. Rowen RJ, Robins H, Carew K, Kamara MM, Jalloh MI. Resolução rápida da febre hemorrágica (EBOLA) na Serra Leoa com ozonioterapia. *Afr. J. Infect. Dis*. 2016; 10 (1): 49-54.
177. Rowen RJ, Robins H. Ozonoterapia para Síndrome Regional Complexa da Dor: Revisão e Relato de Caso. *Curr Pain Headache Rep*. 6 de maio de 2019; 23 (6): 41.



178. Rowen RJ. Terapia com ozônio em conjunto com antibióticos orais como tratamento primário e único bem-sucedido para a prótese séptica crônica: revisão e relato de caso. *Pesquisa de Gás Médico*. 2018 abr-jun 2018; 8 (2): 67-71.
179. Belianin, II, Nikolaeva GM, Martynova LP. Ação do ozônio dissolvido no mycobacterium tuberculosis e macrófagos alveolares na tuberculose experimental *Problema Tuberk*. 1997 (1): 56-59.
180. Takatori T, Shimasaki H. Metabolismo de ozonídeos gordurosos marcados administrados por via intravenosa em ratos. *Hokkaido Igaku Zasshi*. Maio de 1977; 52 (3): 261-264.
181. Belianin, II, Shmelev EI. Ozonização sanguínea no tratamento de pacientes com tuberculose pulmonar progressiva concomitante ao diabetes mellitus *Problema Tuberk*. 1998 (1): 30-33.
182. Belianin, II, Abdullaev R. [Uso do ozônio solúvel no tratamento combinado da tuberculose pulmonar: peroxidação lipídica e sistemas de defesa antioxidante no sangue]. *Problema Tuberk*. 2000 (3): 41-44.
183. Belianin, II, Titiukhina MV. [Aumentando o impacto da quimioterapia da tuberculose com administração parenteral de ozônio dissolvido]. *Problema Tuberk*. 2000 (6): 57-61.
184. Belianin, II, Martynova LP, Shmelev EI. Alteração induzida pelo tratamento com ozônio dissolvido na resistência da cepa micobacteriana multirresistente à isoniazida e rifampicina *Problema Tuberk*. 2002 (1): 46-49.
185. Tafil-Klawe M, Wozniak A, Drewa T, et ai. Terapia com ozônio e atividade de enzimas lisossômicas selecionadas no soro sanguíneo de pacientes com isquemia de membros inferiores associados a aterosclerose obliterativa. *Med Sci Monit*. Jul 2002; 8 (7): CR520-525.
186. Belianin, II, Shmelev EI. Alterações na resistência a drogas de Mycobacteria no uso simultâneo de quimioterapia e infusões intravenosas de ozônio dissolvido *Problema Tuberk Bolezn Legk*. 2004 (7): 32-35.
187. Mandzhgaladze NR, Kharebava ER, Didia Ts G, Ardzhevanishvili MD, Gudzhabidze MV, Chigiashvili Ts N. [Influência do tratamento com ozônio intravenoso no nível de anticorpos de especificidade diferentes]. *Georgian Med News*. Sep. 2006 (138): 93-95.
188. Artiukhin AA. Métodos conservadores na terapia da esterilidade masculina. Análise crítica]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2008 (4): 27-34.
189. Struchkov PV, Selitskii GV, Korobeinikova MV, Zubkova AV. Uso da ozonioterapia (OT) no tratamento combinado de pacientes com encefalopatia discirculatória (DEP) *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. Mar-abr de 2008 (2): 10-13.
190. Gimaev R, Drapova DP, Skvortsov D, Olezov NV. Influência da ozonioterapia intravenosa nas propriedades eletrofisiológicas do miocárdio durante o tratamento combinado de pacientes com hipertensão arterial *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. Nov / dez 2013 (6): 48-51.
191. Zhakiev BS, Zhumabaeva AN, Kaliev AA, Kazbekova GA. Aplicação de corrente elétrica direta e terapia com ozônio intravenoso no tratamento complexo de formas destrutivas de pancreatite aguda em experimento *Eksp Klin Gastroenterol*. 2013 (7): 32-37.
192. Kaliev AA, Zhakiev BS, Eleulov GA, Konakbaeva NK. Uso concomitante de ozonioterapia intravenosa e pequenas doses de corrente direta no tratamento integrado de pacientes com pancreatonecrose estéril *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014 (1-2): 16-18.
193. Hernandez F, Menendez S, Wong R. Diminuição do colesterol no sangue e estimulação da resposta antioxidante em pacientes com cardiopatia tratados com terapia endovenosa de ozônio. *Radic livre Biol Med*. Jul 1995; 19 (1): 115-119.
194. Di Mauro R., Cantarella G, Bernardini R. et ai. As propriedades bioquímicas e farmacológicas do ozônio: o cheiro da proteção em doenças agudas e crônicas. *Int J Mol. Sci*. 1 de fevereiro de 2019; 20 (3).





195. Kuroda K, Yamashita M, Murahata Y, et al. Uso da água ozonizada como uma nova abordagem terapêutica para resolver as preocupações atuais em torno do tratamento antitumoral. *Medicina Experimental e Terapêutica*. Sep 2018 2018; 16 (3): 1597-1602.
196. Valacchi G, Bocci V. Estudos sobre os efeitos biológicos do ozônio: 10. Liberação de fatores de plaquetas humanas ozonizadas. *Mediadores Inflamm*. 1999; 8 (4-5): 205-209.
197. Bick RL, Frenkel EP. Aspectos clínicos da trombocitopenia e trombose induzidas por heparina e outros efeitos colaterais da terapia com heparina. *Clin Appl Thromb Hemost*. Oct 1999; 5 Suppl 1: S7-15
198. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Oxigênio / ozônio como uma mistura de gás medicinal. Uma avaliação crítica dos vários métodos esclarece aspectos positivos e negativos. *Med Gas Res*. 28 de abril de 2011; 1 (1): 6.
199. Schulz S., Haussler U. Mandic R. et ai. O tratamento com ozônio / pneumoperitônio resulta em remissão completa dos carcinomas espinocelulares de coelho. *Int J Cancer*. 15 de maio de 2008; 122 (10): 2360-2367 .
200. Häußler U. *Efeito do ozônio / oxigênio-pneumoperitônio no crescimento tumoral e metastático Propagação do modelo de câncer de cabeça e pescoço de coelho VX2*. Marburg, Alemanha, Philipps Univ; 2009.
201. Rossmann A, Mandic R., Heinis J., et al. O estresse oxidativo intraperitoneal em coelhos com câncer de cabeça e pescoço associado ao vírus do papiloma induz resposta imune tumoricida que é adotável transferível. *Clin Cancer Res*. 15 de agosto de 2014; 20 (16): 4289-4301 .
202. Velez A M. Terapia adiposa com ozônio em paciente com câncer de pâncreas metastático. *Revista Espanha de Ozonoterapia*. 2015 2015; 5 (1): 21 - 31.
203. Bocci V. O ozônio realmente "cura" o câncer? *Int J Cancer*. 1 de setembro de 2008; 123 (5): 1222; resposta do autor 1223
204. de Souza YM, Fontes B, Martins JO, et al. Avaliação dos efeitos da ozonioterapia no tratamento da infecção intra-abdominal em ratos. *Clínicas (São Paulo, Brasil)*. Feb. 2010 2010; 65 (2): 195-202.
205. Sherman M., Burak K., Maroun J. et al. Recomendações multidisciplinares do consenso canadense para o manejo e tratamento do carcinoma hepatocelular. *Curr Oncol*. Oct 2012; 18 (5): 228-240.
206. OCEBM. Grupo de Trabalho Níveis de Evidência. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>. 2009.
207. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. Uma meta-análise da eficácia e segurança dos tratamentos com ozônio para hérnia de disco lombar. *J Vasc Interv Radiol*. Apr 2010; 21 (4): 534-548.
208. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, Hildebrandt J, Nelemans P. Terapia de injeção para lombalgia subaguda e crônica: uma revisão atualizada da Cochrane. *Coluna*. 1 de janeiro de 2009; 34 (1): 49-59.
209. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. A terapia de ozônio intra-articular atenua eficientemente a dor em indivíduos com osteoartrite do joelho: uma revisão sistemática e metanálise. *Complemento Ther Med*. Fevereiro de 2019; 42: 240-247.
210. Arias-Vazquez PI, Tovilla-Zarate CA, Hernandez-Diaz Y, et ai. Efeitos terapêuticos a curto prazo do ozônio no tratamento da dor na osteoartrite do joelho: uma metanálise. *PM R*. Agosto 2019; 11 (8): 879-887.
211. Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, et al. Ozonioterapia na osteoartrite do joelho: uma revisão sistemática *Acta Med Port*. 31 de outubro de 2018; 31 (10): 576-580.
212. Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, et al. Os efeitos da injeção de corticosteroide guiada por ultrassom em comparação à injeção de oxigênio-ozônio (O2-O3) em pacientes com osteoartrite do joelho: um estudo controlado randomizado. *Reumatologia Clínica*. 24 de maio de 2018 2018.
213. Clavo B, Santana-Rodriguez N, Llontop P, et al. Ozônio no tratamento de sangramento retal induzido por radiação persistente em pacientes com câncer de próstata. *Complemento baseado em Evid Alternat Med*. 2015; 2015: 480369.

214. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, et al. Diretrizes de prática clínica da Sociedade Americana de Cirurgiões do Cólon e Retal para o Tratamento da Proctite por Radiação Crônica. *Dis Colon Rectum*. Oct 2018; 61 (10): 1135-1140.
215. Bahrami MH, Raeissadat SA, Barchinejad M, Elyaspour D, Rahimi-Dehgolan S. Ozônio local (O2-O3) versus eficácia da injeção de corticosteróide no tratamento da fascite plantar: um ECR duplo-cego. *J Pain Res*. 2019; 12: 2251-2259 .
216. Babaei-Ghazani A, Karimi N, Forogh B, et al. Comparação da injeção local de ozônio guiada por ultrassom (O2-O3) versus injeção de corticosteróide no tratamento da fascite plantar crônica: um ensaio clínico randomizado. *Pain Med*. 1 de fevereiro de 2019; 20 (2): 314-322.
217. Wainstein J, Feldbrin Ze, Boaz M, Harman-Boehm I. Eficácia da terapia de ozônio-oxigênio para o tratamento de úlceras nos pés diabéticos. *Tecnologia e terapêutica para diabetes*. 13 Jul 2011 2011.
218. Martínez-Sánchez G., Al-Dalain SM, Menendez S. et al. Eficácia terapêutica do ozônio em pacientes com pé diabético. *Eur J Pharmacol*. 31 de outubro de 2005; 523 (1-3): 151-161.
219. Zhang J, Guan M, Xie C, Luo X, Zhang Q, Xue Y. Fatores de crescimento aumentados desempenham um papel na cicatrização de feridas promovida pela terapia não invasiva de ozônio com oxigênio em pacientes diabéticos com úlceras nos pés. *Medicina oxidativa e longevidade celular*. 2014 2014; 2014: 273475.
220. Izadi M, Kheirjou R, Mohammadpour R, et al. Eficácia da terapia abrangente com ozônio na cicatrização de úlceras no pé diabético. *Diabetes Metab Syndr*. Jan - fev 2019; 13 (1): 822-825.
221. Izadi M, Jafari NJ, Hosseini MS, Saafaat O. Efeitos terapêuticos do ozônio em pacientes com úlceras nos pés diabéticos: revisão da literatura. *Pesquisa Biomédica*. 2017 2017; 28 (18): 7846-7850
222. QING H, FENG D. Observação clínica do O2-O3 no tratamento da dor por lesões nos tecidos moles do sistema cinético comum (141 casos). *Rivista Italiana de Ossigeno-Ozonoterapia*. 2005 2005; 4 (2): 155-158.
223. Manzi R, Raimondi D. [O papel da terapia com oxigênio e ozônio na condromalácia patelofemoral]. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoter*. 2002; 1 (1): 31-35.
224. Fernandez-Cuadros M, Alaladejo-Florin M, Algarra-Lopez R, Perez-Moro O. Eficiência do plasma rico em plaquetas (PRP) em comparação com as infiltrações de ozônio na síndrome da dor femoropatelar e condromalácia: um estudo controlado paralelo não randomizado. *Diversidade e Igualdade em Saúde e Cuidados*. 2017; 14 (4).
225. Rechkunova OA, Safronov AA. O estudo da qualidade de vida como fator na avaliação da eficácia da ozonioterapia no tratamento reabilitador em estágio tardio da reabilitação de pacientes com gonartrose submetidos à substituição total da articulação. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2016 2016; 7 (2): 60.
226. Herrero C, Martínez A, Reyes J. Efeito da infiltração intra-articular de ozônio em pacientes com gonartrose. Estudo retrospectivo com avaliação da escala visual analógica (EVA). *Jornal global da terapia de ozônio*. 2019 2019; 9 (1): 104-105.
227. Bernabé García F. Terapia com ozônio intra-articular em pacientes com gonartrose, tratamento de escolha. *Jornal global da terapia de ozônio*. 2019 2019; 9 (1): 102-103.
228. Kujawa J, Smagaj J, Gworys K, et al. A influência dos banhos de água com ou sem ozônio associados à cinesioterapia na perfusão dos músculos dos membros inferiores em pacientes com gonartrose. *Medicina Sportiva*. 2008 2008; 12 (4): 136-141.
229. Zheng Zj. Observação clínica sobre a injeção de ozônio por Ashi no cotovelo de tenista. *Diário de Acupuntura e Tuina Science*. 2009 2009; 7 (6): 347-348.
230. Roditi Herrera L. Infiltração subcutânea de ozônio no sistema músculo-esquelético e na coluna vertebral. Nova perspectiva. *Jornal global da terapia de ozônio*. 2019 2019; 9 (1): 100-101.
231. Gjonovich A, Giroto T, Montemarà E. ["Jumper's Knee": oxigenoterapia com ozônio em formas refratárias]. *Rivista Italiana de Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002; 1 (2): 183-187.



232. Gjonovich A, Girotto L, SATTIN G, GIROTTI T, PRECISO G. [Oxigenoterapia com Ozônio na Dor no Ombro: Experiência Clínica]. *Rivista Italiana de Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002; 1 (1): 37-40.
233. Brina L., Villani PC. Tratamento de lesões do manguito rotador com infiltração guiada por eco de uma mistura de oxigênio e ozônio *Rivista Italiana de Ossigeno-Ozonoterapia*. 2004 2004; 3 (2): 139-147
234. Scarchilli A. Indicações e limites da terapia intra-articular de oxigênio e ozônio para tendinopatia do manguito rotador. *International Journal of Ozone Therapy*. 2008 2008; 7 (1): 49-52.
235. Gheza G, Ipprio L, Bissolotti L. [Oxigenoterapia com ozônio em um paciente diabético com tenossinovite de De Quervain associada a artrose articular]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002; 1 (2): 189-192.
236. Moretti M. Eficácia das injeções de oxigênio-ozônio e ácido hialurônico na síndrome de De Quervain. *Revista Internacional de Ozone Therapy*. 2012 2012; 11 (1): 31-33.
237. Bahrami MH, Raeissadat SA, Nezamabadi M, Hojjati F, Rahimi-Dehgolan S. Eficácia interessante da injeção de ozônio no tratamento da síndrome do túnel do carpo: um estudo controlado randomizado. *Orthop Res Rev*. 2019; 11: 61-67.
238. Zambello A, Fumagalli L, Fara B, Bianchi M. Tratamento com oxigênio e ozônio da síndrome do túnel do carpo. Estudo retrospectivo e revisão de literatura de técnicas conservadoras e cirúrgicas. *International Journal of Ozone Therapy*. 2008 2008; 7 (1): 45-48.
239. López-Laserna R, Juan. Resultados do tratamento conservador da síndrome do túnel do tarso: Infiltração e cirurgia médica do ozônio 2012; Universidade Complutense de Madri, Espanha.
240. Dikopova NZ, Volkov AG, Prikuls VF, Nosik AS, Malanchuk DA, Arzukanyan AV. Fisioterapia no tratamento da alveolite e osteomielite localizada dos maxilares. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, I Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2019 2019; 96 (1): 11-21.
241. Escarpanter Buliés JC. Utilidade da ozonioterapia no tratamento da osteomielite *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2005 2005; 36 (No. Especial).
242. Pol TT, Jiandani MP, Gajakos S, Shahane N, Koli VR. Uso do ozônio na cicatrização do retalho miocutâneo de avanço peitoral maior. *Revista Internacional de Pesquisa em Ciências Médicas*. 02/01/2017 2017; 4 (6): 2487-2490 .
243. Bialoszewski D, Kowalewski M. Terapia de ozônio superficialmente mais longa e intermitente no tratamento de feridas crônicas e infectadas. *Ortop Traumatol Rehabil*. 30 de outubro de 2003; 5 (5): 652-658
244. Peretyagin S, Struchkov AA. Ozonioterapia em traumatologia e tratamento de queimaduras. *Revista Espanha de Ozonoterapia*. 2013 2013; 3 (1): 75-89.
245. Sentsov V, Medvedeva S, Danilova I, Lipatov S, Reutov A. Justificativa experimental para o uso de solução de óleo ozonizado no tratamento de queimaduras químicas do trato digestivo causado por ácido acético. *Toxicologia Clínica*. 2011; 49: 220.
246. Canção M, Zeng Q, Xiang Y, et al. Efeito antibacteriano do ozônio tópico no tratamento da infecção cutânea por MRSA. *Mol Med Rep*. Fevereiro de 2018; 17 (2): 2449-2455 .
247. Chernyshev AL, Filimonov RM, Karasev AV, Neronov VA, Maksimov VA. Tratamento combinado, incluindo ozonioterapia de pacientes com hepatite viral *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. Mai-Jun 2008 (3): 19-22.
248. Neronov VA. Experiência com o uso do ozônio no tratamento da hepatite viral crônica. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, I Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2009 Nov-Dez 2009 (6): 14-17
249. Zaky S, Kamel SE, Hassan MS, et ai. Resultados preliminares da ozonioterapia como possível tratamento para pacientes com hepatite C. crônica *J Altern Complement Med*. Mar 2011; 17 (3): 259-263.
250. Méndez Pérez I, Menéndez Cepero S, Rivero Wong J. [Ozonioterapia na AIDS]. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 03/2005 2005; 24 (1): 69-71.



251. Garber GE, Cameron DW, Hawley-Foss N, Greenway D, Shannon ME. O uso de sangue tratado com ozônio na terapia da infecção pelo HIV e doenças imunológicas: um estudo piloto de segurança e eficácia. *AIDS*. Aug 1991; 5 (8): 981-984.
252. Sun Jp, Liu Hy, He N. [Aplicação peridural do ozônio no tratamento da neuralgia do herpes zoster]. *Medicina Prática Clínica da China*. 2010 2010; 4 (1): 28-29.
253. Pan Jh, Liu Hy, He N. [Aplicação do ozônio no tratamento do herpes zoster]. *China Medicina Prática Clínica*. 2009 2009; 3 (4): 116-117.
254. Peirone C, Mestre VF, Medeiros-Fonseca B, et al. A terapia com ozônio evita o aparecimento de displasia na análise pré-clínica de eficácia e segurança de camundongos transgênicos HPV16-A. *Pharmacother Biomed*. Aug 2018; 104: 275-279.
255. Schwartz Tapia A. Ozonoterapia na infecção por vírus do papiloma humano (HPV) [terapia de ozônio na infecção por papilomavírus - HPV]. *Revista Espanha de Ozonoterapia*. 2017 2017; 7 .
256. Gupta A, Brintnell W. Efeitos fungicidas do ozônio: pedidos de terapia complementar no tratamento de onicomicose e tinea pedis. *Jornal da Academia Americana de Dermatologia*. Abril de 2012 2012; 66 (4, suplemento 1): AB119.
257. Merhi Z, Garg B, Moseley-LaRue R., Moseley AR, Smith AH, Zhang J. Ozônio terapia: um potencial auxiliar terapêutico para melhorar a saúde reprodutiva feminina. *Pesquisa de Gás Médico*. 2019 Abr-Jun 2019; 9 (2): 101-105.
258. Sardi JO, Behar R., García CE, et al. Tratamento da giardíase recorrente com ozônio. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 1989 1989; 20 (1-3): 61-64.
259. Méndez Pérez NI, Calunga Fernández JL, Menéndez Cepero S. [Ozonoterapia na síndrome de má absorção causada pelo parasita Giardia lamblia: estudo preliminar]. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 09/2003 2003; 22 (3): 145-149.
260. Menendez S, Falcon L, Maqueira Y. Eficácia terapêutica do OLEOZON tópico ((R)) em pacientes que sofrem de onicomicose. *Micoses*. 17 de maio de 2010.
261. Martin SY, Cecilio CJ, Isidro H. Ozolife Softgels®, nova alternativa no tratamento do Helicobacter pylori. *Revista Espanha de Ozonoterapia*. 2016; 6 (1): 79-88.
262. Fedorov AA, Gromov AS, Saponenok SV, Kurochkin V, Zhernakova ZM. Terapia com ozônio na patologia gastroduodenal associada ao Helicobacter pylori *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. Nov-Dez 2006 (6): 34-37.
263. Soto MAR, Romo-Vázquez CA, Weber-Chuliá N. Evidência de endoscopia; Infecção por H. Pylori Tratada com ozonioterapia, relatam casos mexicanos. *Revista Espanha de Ozonoterapia*. 22/05/2018 2018; 8 (1): 171-179.
264. Lu J, Li M, Huang J, et al. Efeito do ozônio na colonização por Staphylococcus aureus em pacientes com dermatite atópica *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Jornal da Universidade Central do Sul. Ciências Médicas*. 28 de fevereiro de 2018; 43 (2): 157-162.
265. Huang J, Huang J, Xiang Y, Gao L, Pan Y, Lu J. [Terapia tópica de ozônio: Uma solução inovadora para pacientes com herpes zoster]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Jornal da Universidade Central do Sul. Ciências Médicas*. 28 de fevereiro de 2018; 43 (2): 168-172.
266. Jiang F, Deng D, Li X, et ai. Efeito curativo da hidroterapia com ozônio para o pênfigo *Zhong Nan Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban = Jornal da Universidade Central do Sul. Ciências Médicas*. Fev 28, 2018 2018; 43 (2): 152-156.
267. Qin G, Huang J, Pan Y, et al. Aplicação tópica de ozônio: uma terapia inovadora para dermatite atópica infantil. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 28 de fevereiro de 2018; 43 (2): 163-167.
268. Pietrocola G, Ceci M, Preda F, Poggio C, Colombo M. Avaliação da atividade antibacteriana de um novo azeite ozonizado contra patógenos orais e periodontais. *J Clin Exp Dent*. Nov 2018; 10 (11): e1103-e1108.
269. Kaur A, Bhavikatti SK, Das SS, Khanna S, Jain M, Kaur A. Eficácia da água ozonizada e Gluconato de clorexidina a 0,2% no tratamento da periodontite crônica quando usado



- como irrigante em conjugação com a terapia de fase I. *O Journal of Contemporary Dental Practice*. 01 de março de 2019; 20 (3): 318-323.
270. Shoukheba MYM, Ali SA. Efeitos da aplicação subgingival de gel de azeite ozonizado em pacientes com periodontite agressiva localizada. Um estudo clínico e bacteriológico. *Tanta Dental Journal* 2014; 11: 63-73.
271. Khalifah MAA. Um estudo comparativo para a eficácia de diferentes formas de ozônio como tratamento para osteíte alveolar. *Oral Surg*. 2018; 11 (3): 195-199.
272. Bardellini E, Amadori F, Merlo J, Chiappini D, Majorana A. TERAPIA OZÔNICA PARA O TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA PEDIÁTRICA: UM ESTUDO CONTROLADO COM CEGA DUPLO RANDOMIZADO. *Cuidados de suporte em Câncer*. 2017 2017; 25 (Suppl. 2): S130-S131.
273. Ruiz H, Ramos L, Arfíles A, León O, Benítez I. Gengivite necrosante ulcerosa aguda (AUNG). Uma alternativa de tratamento com óleo ozonizado. *Revista Cubana de Farmácia*. 132 2006; 40 (suplemento especial): 132.
274. Hernández FM, MD Moure Ibarra, García Valdés MR. Avaliação clínica da pericoronarite tratada com Oleozon® na emergência odontológica. *Revista Médica Electrónica*. 2010 2010; 32 (2).
275. Goztas Z, Onat H, Tosun G, Sener Y, Hadimli HH. Efeito antimicrobiano de água ozonizada, hipoclorito de sódio e gluconato de clorexidina em canais radiculares molares primários. *Eur J Dent*. Oct 2014; 8 (4): 469-474.
276. Kumar T, Arora N, Puri G, Aravinda K, Dixit A, Jatti D. Eficácia do azeite ozonizado na gestão de lesões e condições orais: Um ensaio clínico. *Contemp Clin Dent*. Jan-Mar 2016; 7 (1): 51-54.
277. Ripamonti CM, Maniezzo R, Cislighi EG, Mariani L. Medical Ozone (O<sub>3</sub>) Aplicações em petróleo ou gás Curam a osteonecrose da mandíbula (ONJ) em pacientes tratados com bisfosfonatos (BPs). Resultados preliminares de um estudo de braço único. *Pesquisa sobre câncer*. 2010; 69 (suplemento 24): 5046.
278. Spadea L, Tonti E, Spaterna A, Marchegiani A. Uso de colírios à base de ozônio: Uma série de casos em patologias oculares espontâneas veterinárias e humanas. *Case Rep Ophthalmol*.  
Maio-agosto de 2018; 9 (2): 287-298.
279. Laureti S, Aborajoo E, Mattioli B, Poggioli G. Tratamento de deiscências menores após retalho de avanço endorretal nas fístulas perianais de Crohn com óleo ozonizado NOVOX ((R)).  
*Tech Coloproctol*. Feb. 2016; 20 (2): 139-140.
280. Kuklin IS, Nikitin NA, Kuklin SI. A experiência do uso da composição de óleos vegetais no tratamento de feridas infectadas, combinadas com fístulas urinárias *Meditsinskii almanakh*. 2013 2013 (3): 110-111.
281. Loprete F, Vaiano F. O uso de água ozonizada e insuflação retal em pacientes com disbiose intestinal. *Terapia de Ozônio*. 2017; 2 (3).
282. Tara F, Zand-Kargar Z, Rajabi O, et al. Os Efeitos do Azeite Ozonizado e do Creme de Clotrimazol no Tratamento da Candidíase Vulvovaginal. *Terapias alternativas em saúde e medicina*. Jul 2016 2016; 22 (4): 44-49.
283. Tara F, Zand-Kargar Z, Rajabi O, Berenji F, Azizi H. P02.140. Comparando o efeito do azeite ozonizado ao creme de clotrimazol no tratamento da candidíase vulvovaginal [Resumo].  
*BMC Medicina Complementar e Alternativa*. 2012 2012; 12 (Suppl. 1): P196.
284. Cassino R, Ippolito AM, Cuffaro P, Corsi A, Forma O. Avaliação da eficácia de um medicamento à base de óleo hiperoxidado no tratamento de lesões de pele: estudo observacional.  
*Minerva Chir*. Feb. 2015; 70 (1): 23-31.
285. Elshenawie HA, Shalan WEA, Abdelaziz AE. Efeito da técnica de curativo de pomada de azeite de oliva com ozônio na cicatrização de úlceras superficiais e profundas do pé diabético. *Jornal da ciência americana*. 2013 2013; 9 (11): 235-250.

286. Yasti AC, Kabalak AA, Koc O. Eficácia do azeite ozonizado no tratamento de queimaduras infectadas [Resumo]. *Jornal Mundial de Cirurgia*. 2011 2011; 35 (Suppl.): S431.
287. Mehraban F, Seyedarabi A, Ahmadian S, Mirzaaghaei V, Moosavi-Movahedi AA. Personalizar a (s) concentração (ões) segura (s), apropriada (s) e eficaz (s) de ozônio para um indivíduo não diabético e quatro pacientes diabéticos tipo II em auto-hemoterapia através da análise da hemoglobina no sangue. *J Transl Med*. 16 de julho de 2019; 17 (1): 227.
288. Tsevenmyadag M, Khurelbaatar S, Tsevenmyadag M. ALGUNS RESULTADOS DO RESULTADO APÓS TERAPIA OZÔNICA DIAGNÓSTICA COM DIABETES. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2018 2018; 8 (2 Supp 1): 87.
289. Bocci V, Zanardi I, Huijberts MSP, Travagli V. Um tratamento médico integrado para diabetes tipo 2. *Diabetes e síndrome metabólica*. 2014 janeiro - março 2014; 8 (1): 57-61.
290. Bocci V, Zanardi I, Huijberts MSP, Travagli V. É hora de integrar a terapia convencional pela ozonioterapia em pacientes com diabetes tipo 2. *Anais da Medicina Translacional*. Dez 2014 2014; 2 (12): 117.
291. Borrelli E, Bocci V. Uma nova opção terapêutica para a síndrome da fadiga crônica e fibromialgia. *Rivista Italiana de Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002; 1 (2): 149-153.
292. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Terapia com ozônio em 65 pacientes com fibromialgia: uma terapia eficaz. *Revista Europeia de Ciências Médicas e Farmacológicas*. Fevereiro 2019 2019; 23 (4): 1786-1788.
293. Hidalgo-Tallon J, Menendez-Cepero S., Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM, Calandre EP. Terapia com ozônio como tratamento adicional no tratamento da fibromialgia por insuflação retal: um estudo piloto aberto. *J Altern Complement Med*. Mar 2013; 19 (3): 238-242.
294. Balestrero R, Franzini M, Valdenassi L. Uso de oxigenoterapia com ozônio no tratamento da fibromialgia. *Terapia de Ozônio*. 2017; 2 (1).
295. Ragab A, Shreef E, Behiry E, Zalat S, Noaman M. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo da terapia com ozônio como tratamento da perda auditiva neurossensorial súbita. *J Laryngol Otol*. Jan 2009; 123 (1): 54-60.
296. Frosini M, Contartese A, Zanardi I, Travagli V, Bocci V. As concentrações seletivas de ozônio podem reduzir o dano isquêmico após um acidente vascular cerebral. *Pesquisa Radical Livre*. 23 de janeiro de 2012 - 2012.
297. Clavo B, Suarez G, Aguilar Y, et al. Isquemia cerebral e hipometabolismo tratados com ozonioterapia. *Forschende Komplementärmedizin (2006)*. 2011 2011; 18 (5): 283-287.
298. Maslennikov OV, Gribkova IA, Maslennikova IR. Ozonioterapia em caso de cardiopatia isquêmica e asma brônquica (resultados clínicos e influência na qualidade de vida) *Meditinskii almanakh*. 2013 2013 (3): 133-135.
299. Abyshov NS, Abdullaev AG, Zakirdzhaev ED, et ai. Os resultados do tratamento cirúrgico combinado de tromboangiite obliterante e isquemia crítica de membros inferiores usando analgesia peridural prolongada e auto-hemoterapia com ozônio *Khirurgiya*. 2016 2016 (9): 45-50.
300. Tylicki L., Nieweglowski T., Biedunkiewicz B. et ai. Influência da auto-hemoterapia ozonizada no estresse oxidativo em pacientes hemodializados com isquemia aterosclerótica de membros inferiores. *Int J Artif Organs*. Apr 2003; 26 (4): 297-303.
301. Sycheva EI, Khodasevich LS, Solomina OE, Zubareva MI. Influência da ozonioterapia na cinética do metabolismo do oxigênio e no sistema de microcirculação durante o tratamento em spa e resort de pacientes pós-infarto. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, I Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2013 nov-dez 2013 (6): 9-13.
302. Pandolfi S., Zammitti A. Franzini M. et ai. Efeitos da ozonioterapia sobre a função cardíaca em um paciente com infarto do miocárdio prévio. *Terapia de Ozônio*. 2017; 2 (1).
303. Wu XN, Zhang T., Wang J. et al. Imagem por tensor de difusão por ressonância magnética após auto-hemoterapia com ozônio para tratamento de infarto cerebral agudo. *Pesquisa em Regeneração Neural*. Jul 2016 2016; 11 (7): 1115-1121.



304. Borrelli E, Bocci V. Melhoria visual após ozonoterapia na degeneração macular relacionada à idade seca; Uma revisão. *Hipóteses médicas, descoberta e inovação em oftalmologia*. 2013 2013; 2 (2): 47-51.
305. Chávez Pardo I, Thais González Rodríguez N, Avilez Carmenate E, Cardoso Guillén E. [Ozônio e antioxidantes na degeneração macular (seca) relacionada à idade]. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 06/2008 2008; 12 (3): 0-0.
306. Borrelli E, Diadori A, Zalaffi A, Bocci V. Efeitos da principal auto-hemoterapia ozonizada no tratamento da degeneração macular relacionada à idade seca: um estudo clínico controlado randomizado. *Revista internacional de oftalmologia*. 2012; 5 (6): 708-713.
307. Totolici IP, Pascu AM, Poroch V, Mosoiu D. O impacto da ozonioterapia no status antioxidante e na qualidade de vida em cuidados paliativos - Estudo exploratório. *Revista de Chimie*. Outubro 1, 2017 2017; 68 (10): 2416-2421 .
308. Inal M, Dokumacioglu A, Ozcelik E, Ucar O. Os efeitos da terapia com ozônio e da coenzima Q (10) combinados nos marcadores de estresse oxidativo em indivíduos saudáveis. *Irish Journal of Medical Science*. 22 de janeiro de 2011.
309. Leon Fernandez OS, Viebahn-Haensler R., Cabreja GL, et al. O ozônio medicinal aumenta a resposta clínica do metotrexato e melhora o equilíbrio redox celular em pacientes com artrite reumatóide. *Eur J Pharmacol*. 15 de outubro de 2016; 789: 313-318.
310. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Del Pup L, Lleshi A, Berretta M. Oxigenoterapia com ozônio como suporte e terapia paliativa em 50 pacientes com câncer com fadiga - Um breve relatório. *Revista Europeia de Ciências Médicas e Farmacológicas*. Nov 2018 2018; 22 (22): 8030-8033 .
311. Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, et al. Terapia com ozônio como adjuvante no tratamento do câncer: mais pesquisas são necessárias? *Medicina Complementar e Alternativa Baseada em Evidências: eCAM*. 2018 2018; 2018: 7931849.
312. Clavo B, Santana-Rodríguez N, Llontop P, Méndez C, Zerecero K, Fiuza D. Ozônio Terapia na Gestão da Toxicidade no Tratamento do Câncer. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2017 2017; 7 (2): 41-42.
313. Waked IS, Nagib SH, Omar MT. Um único ensaio clínico randomizado, cego e controlado sobre a eficácia da terapia com ozônio no linfedema relacionado ao câncer de mama. *Câncer e Oncologia Clínica*. 2013; 2 (2).
314. Reyes Guzmán J, López V, Franco R, Pineda J, Toledo G. Plastia de ozônio antes da inibição química dos nervos splancnic no tratamento da dor abdominal alta. *Jornal global da terapia de ozônio*. 2019 2019; 9 (1): 62-63.
315. Megele R, Riemenschneider MJ, Dodoo-Schittko F, Feyrer M, Kleindienst A. Tratamento intra-tumoral com oxigênio-ozônio no glioblastoma: Uma pesquisa sistemática da literatura e resultados de uma série de casos. *Cartas de oncologia*. Nov 2018 2018; 16 (5): 5813-5822 .
316. Luongo M, Brigida AL, Mascolo L, Gaudino G. Possíveis efeitos terapêuticos da mistura de ozônio na hipóxia no desenvolvimento de tumores. *Anticancer Res*. Feb. 2017; 37 (2): 425-435.
317. Hernandez Rosales FA, Calunga Fernandez JL, Turrent Figueras J, Menendez Cepero S, Montenegro Perdomo A. Efeitos da terapia de ozônio sobre biomarcadores e função pulmonar na asma. *Arch Med Res*. Sep-Out 2005; 36 (5): 549-554.
318. Menéndez S, Del Cerro A, Alvarez T, Hernández F. Aplicação da ozonioterapia na síndrome vestibulococlear. *Revisões de ensaios clínicos recentes*. 7 de setembro de 2012.
319. Nowicka D. Efeito positivo da ozonoterapia na concentração sérica de receptor solúvel de interleucina-2 e neopterinina em pacientes com esclerose sistêmica. *Postepy Dermatol Alergol*. Apr 2019; 36 (2): 158-163.
320. Molinari F., Rimini D, Liboni W. et ai. Padrão cerebrovascular melhorado pela auto-hemoterapia com ozônio: um estudo baseado em entropia em pacientes com esclerose múltipla. *Engenharia Médica e Biológica e Computação*. 01/08/2017 2017; 55 (8): 1163-1175.



321. Molinari F., Simonetti V, Franzini M. et ai. A auto-hemoterapia com ozônio induz alterações metabólicas cerebrais a longo prazo em pacientes com esclerose múltipla. *Revista Internacional de Imunopatologia e Farmacologia*. 2014 Jul-Sep 2014; 27 (3): 379-389.
322. Méndez-Pérez I, do Correo-Montesino A, Cámbara-Peña R, Martínez-Godínez J, Menéndez-Cepero S. [Terapia sistêmica e intra-articular do ozônio na artrite da articulação temperomandibular com artrite reumatóide]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 2010 2010; 41 (3): 169-172.
323. D'Ambrosio C. [Doença inflamatória intestinal crônica tratada por mistura de oxigênio e ozônio administrada por via retal]. *Rivista Italiana de Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002 2002; 1 (2): 155-158.
324. Kosheleva IV, Teplyuk NP, Lysenko LV, Yemelyanovm NN. Ozonioterapia no tratamento combinado de pacientes com uma combinação de psoríase e lúpus eritematoso. *Rossiysky Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei*. 2001; 4: 42-44.
325. Calunga J, Paz Y, Menéndez S, Martínez A, Hernández A. [Ozonioterapia retal para pacientes com enfisema pulmonar]. *Rev Med Chile*. 2011; 139: 439-447.
326. Rakhimova DA. Estado funcional do sistema cardiovascular em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica complicada por hipertensão pulmonar e tratada por ozonioterapia *Fizioterapiya, Balneologiya, Reabilitatsiya*. 2009 2009 (6): 7-9.
327. Nikita SV. Aplicação do ozônio medicinal - a nova direção no tratamento de gastropatias na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Suchasna gastroenterologiya*. 2008 2008 (4): 26-30)
328. Bajtyakov VV, Filimonkova NN. Potenciais da ozonioterapia na correção de distúrbios imunológicos de pacientes com psoríase vulgar *Meditsinskii almanakh*. 2013 2013 (3): 161-162.
329. Gloor M, Lipphardt BA. Estudos sobre ozonioterapia da acne vulgar. *Z Hautkr*. 1 de fev 1976; 51 (3): 97-101.
330. Alvarado Güémez F, Lima Hernández LB, Núñez Lima C, Lima Rodríguez S. Tratamento de acne e cicatrizes de acne com procaína e ozônio. *Novos horizontes. Jornal global da terapia de ozônio*. 2019 2019; 9 (1): 81-82.
331. Riva Sanseverino E, Castellacci P, Misciali C, Borrello P, Ventura N. Efeitos da auto-hemoterapia ozonizada no ciclo do cabelo humano. *Panminerva Med*. Sep 1995; 37 (3): 129-132.
332. Parkhisenko lu A, Glukhov AA. Uso de ozonioterapia e tecnologias de pressão hidráulica em terapia intensiva complexa de sepse cirúrgica *Khirurgiia (Mosk)*. 2001 (4): 55-58.
333. Rabell S, Menéndez A, Alonso PL, et al. Terapia com ozônio e prevenção de sepse em doenças críticas *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 1989 1989; 20 (1-3): 124-127.
334. Di Paolo N, Bocci V, Cappelletti F, Petrini G, Gaggiotti E. Fascite necrosante tratada com sucesso com oxigenação extracorpórea e ozonização (EBOO). *Int J Artif Organs*. Dez 2002; 25 (12): 1194-1198.
335. Kudriavtsev EP, Miroshin SI, Semenov SV, Snigorenko AS, Sidorovich IA. Ozonioterapia da peritonite difusa no pós-operatório imediato *Khirurgiia (Mosk)*. 1997 (3): 36-41.
336. Lelyanov AD, Kasumyan SA, Nesterov AA, Kasumyan AS, Vaisbern IZ. A justificativa do uso de métodos físicos e químicos no tratamento de peritonites e plásticos generalizados após hérnias ventrais no pós-operatório. *Rev Esp Ozonoterapia*. 2016 2016; 7 (2): 44.
337. Xie W, Zhang L, Yang R. [O papel da solução de ozônio no desbridamento e esterilização da queimadura]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. Jun 2000; 16 (3): 163-165.
338. Durnovo EA, Klochkov AS. Potenciais da ozonioterapia em intervenções cirúrgicas nos maxilares em termos de infecções. *Meditsinskii almanakh*. 2013 2013 (3): 104-105.
339. Sin'kov EV. Tratamento de pacientes com doenças agudas e crônicas da orelha média supurativa usando preparações de ozônio. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2009 2009 (3): 34-35.
340. Vlasova LA, Kudriatsev BP. Terapia com ozônio no tratamento complexo de complicações locais da amigdalite crônica *Voen Med Zh*. Nov 2003; 324 (11): 28-30.
341. ISCO3. ISCO3 / CLI / 00/34 Tratamento da amigdalite com ozônio: Versão 1; 2017.





342. Muminov AI, Khushvakova N. [Terapia de ozônio em pacientes com sinusite frontal purulenta crônica]. *Vestn Otorinolaringol.* 2002 (6): 46.
343. Xi Xe, Shang Hz, Wang Js. Estudo clínico do efeito curativo da tuberculose refratária tratada com ozônio e quimioterapia *Informação médica: Seção de Cirurgia Operatória.* 2009 2009 (5).
344. Khmeleva EV, Vitkina TI, Antoniuk MV, Novgorodtsev AD. Aplicações médicas do ozônio na reabilitação de pacientes com bronquite crônica e hipertensão arterial *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury.* 2012 maio-junho 2012 (3): 3-8.
345. Antoszewski Z, Czyz-Grabinska E, Golofit Z. [Ozonoterapia na gestão de insuficiência respiratória após respiração mecânica a longo prazo]. *Pol Merkur Lekarski.* Agosto de 2001; 11 (62): 180-181.
346. Muminov AI, Khushvakova N. [Terapia de ozônio em pacientes com rinosinusite purulenta crônica]. *Vestn Otorinolaringol.* 2001 (6): 48-49.
347. Lelianov AD, Budrin VA, Novikov AS, Guseva ED, Nesterov AA, Kirsov PP. Otimização do tratamento da úlcera estomacal em pacientes submetidos ao fechamento da úlcera gastroduodenal perfurada *Eksp Klin Gastroenterol.* 2007 (5): 81-85, 165.
348. Chernekhovskaya NE, Mumladze RB, Seltsovsky AP, et al. Ozonioterapia intragástrica da úlcera péptica gastroduodenal *Annaly Khirurgii.* 1999 1999 (6): 115-119.
349. Bobkov OV. Índices citobioquímicos no sangue em pacientes com erosões hemorrágicas e diferentes abordagens metódicas ao tratamento. *Lik Sprava.* Jul-set 2004 (5-6): 37-39.
350. GALOFORO A, TABARACCI G. [Um caso de "Síndrome do olho seco" curado por terapia sistêmica com O2-O3]. *Rivista Italiana de Ossigeno-Ozonoterapia.* 2002 2002; 1 (2): 195-197.
351. Charró L, Beauge B, Lorenzo R, Charró O, Matos O. [Efeito da ozonioterapia no potencial evocado visual e no eletrorretinograma de pacientes com retinopatia diabética]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2000 2000; 28 (3): 52-54.
352. Takahashi H, Fujimoto C, Matsui H, et al. Irrigação da câmara anterior com solução ozonizada como profilaxia contra endoftalmite infecciosa. *J Cataract Refract Surg.* Agosto 2004; 30 (8): 1773-1780.
353. Gierek-Lapinska A, Z Antoszewski, Myga B, Skowron J. [Relatório preliminar sobre o uso da terapia geral de ozônio em doenças do segmento posterior do olho]. *Klin Oczna.* Maio a junho de 1992; 94 (5-6): 139-140.
354. Mirta C, Silvia M, Frank H. Terapia com ozônio em pacientes com retinite pigmentosa: evolução clínica e comportamento oxidativo do estresse em pacientes com retinite pigmentosa tratados com terapia com ozônio por mais de 20 anos. *Ozônio: Ciência e Engenharia.* 2012; 34: 475 - 483.
355. Ibarbia Carreras M, Planas Montalvo E. [Ozioterapia em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto]. *Revista Cubana de Medicina Física e Reabilitação.* 2014 2014; 6 (1): 16-23.
356. Díaz-Soto MT, Fraga Pérez A, Dranguet Vaillant J, et al. A ozonioterapia melhora os distúrbios do sistema nervoso e o estresse oxidativo em pacientes durante a retirada do etanol - um estudo piloto. Artigo apresentado em: XX Congresso Latinoamericano de Farmacologia e Terapêutica [20º Congresso Latino-Americano de Farmacologia e Terapêutica]; 21 a 25 de outubro de 2013, 2013.
357. GHEZA G. [Metatarsalgia tratada com O2-O3 em um paciente com fibrose cicatricial pós-cirúrgica após ressecção do neuroma de Morton]. *Rivista Italiana de Ossigeno-Ozonoterapia.* 2002 2002; 1 (1): 109-111.
358. Riva Sanseverino E, SOTGIU P, CASTELLACCI P. [Oxigenoterapia com ozônio combinada com medicação biológica para tratar enxaqueca. Um relato de caso]. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia.* 2003 2003; 2 (2): 183-186.
359. Apuzzo D, Ferrazza P. Relatos de casos 0n Pacientes com enxaqueca respondendo à terapia com ozônio. *Journal of Pain & Relief.* 03/06/2016 2016; 5 (4).



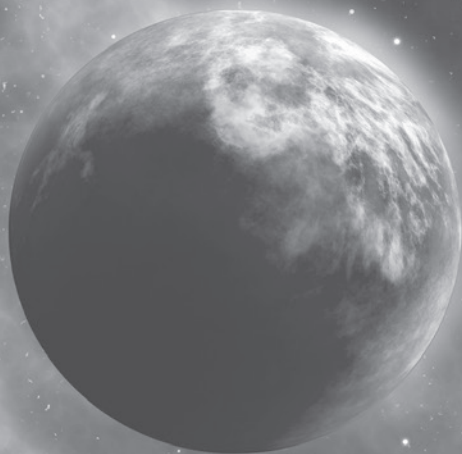
360. Sun N, Wei L, Chen D, Gao W, Niu H, He C. Observação clínica da recanalização da obstrução das trompas de falópio pelo ozônio. *Paquistão Journal of Medical Sciences*. 2017 mar-abr 2017; 33 (2): 290-294
361. Liu WB, Li QX, He XF. Aplicação clínica do ozônio medicinal na terapia intervencionista da infertilidade causada pela adesão das trompas de falópio. *International Journal of Ozone Therapy*. 2009 2009; 8 (2): 198-201.
362. Ciampa S, Dequerquis G, Lettieri B. O papel do ozônio no tratamento da fase aguda da doença isquêmica do coração. *Terapia de Ozônio*. 2017; 1 (3): 66.
363. Hussain S, Sharma DB, Solanki FS, Pathak A, Sharma D. Terapia de ozônio intraprostática: Uma abordagem minimamente invasiva na hiperplasia prostática benigna. *Urol Ann*. Jan-Mar 2017; 9 (1): 37-40.
364. Cooke ED, Pockley AG, Tucker AT, Kirby JD, Bolton AE. Tratamento da síndrome de Raynaud grave por injeção de sangue autólogo pré-tratado por aquecimento, ozonização e exposição à terapia com luz ultravioleta (HOU). *Int Angiol*. Dez 1997; 16 (4): 250-254.
365. Bernabé García F. Major Autohemotherapy, na perspectiva de insuficiência renal ao longo do tempo. *Ozônio Revista Global de Terapia*. 2019 2019; 9 (1): 30-31.
366. Galeeva NV, Васильевна Faz, Fazylov VK, Хайруллаевич ,B, Valeeva IK, Хайрулловна ВИ. Fundamentação clínica e bioquímica da terapia com ozônio em pacientes com hepatite B e C viral crônica *Revista médica de Kazan, Казанский медицинский журнал*. 2014/10/15 2014; 95 (5): 751-756.
367. Gu Xb, Yang Xj, Zhu Hy, Xu Yq, Liu Xy. Efeito da ozonioterapia médica no fluxo sanguíneo renal e na função renal de pacientes com hepatite crônica crônica. *Revista Médica Chinesa*. 2010 2010; 123 (18): 2510-2513 .
368. Mawsouf Mn, Tanbouli Tt, Viebahn-Hänsler R. Ozonoterapia em pacientes com hepatite viral C: dez anos de experiência. *Ozônio: Ciência e Engenharia*. Nov-Dez 2012 2012; 34 (6): 451-458.
369. Sirito MA. Terapia com oxigênio-ozônio para depósitos adiposos locais e paniculopatia fibrosclerótica edematosa. *Rivista Italiana de Ossigeno-Ozonoterapia*. 2006 2006; 5 (1): 37-39.
370. Kuzmichev PP. O uso do ozônio no tratamento de massas nodais da tireoide e sua eficiência, conforme evidenciado pelo estudo ultrassonográfico. *Annaly Khirurgii*. 2004 2004 (3): 58-59.
371. Rodríguez MM, Menéndez S, Devesa E, Gonzáles R. [Ozonioterapia no tratamento da demência senil]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 1998 1998; 29 (3): 141-144.
372. Rodríguez MM, Menéndez S, García JR, Devesa E, Cámara A. [Ozonioterapia no tratamento de pacientes idosos que sofrem de síndromes de Parkinson]. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*. 1998 1998; 29 (3): 149-152.
373. Morelli L, Bramani SC, Guarino A. Novas fronteiras na reabilitação. Terapia com oxigênio-ozônio e plasticidade neuronal no tratamento dos sintomas de Parkinson. *Terapia de Ozônio*. 2018; 3 (1).
374. ISCO3. Instruções da Metodologia de Aprendizagem e Perfeição em Ozonoterapia para Médicos. [www.isco3.org](http://www.isco3.org). 2015.

Madrid Declaration on  
**OZONE THERAPY**  
*(3<sup>rd</sup> Edition)*

---

Adenda A

**FORMULÁRIOS**  
do **OZÔNIO**  
no **ODONTOLOGIA**





## ANEXO A

### APLICAÇÕES DE OZÔNIO NA ODONTOLOGIA

#### INTERVALOS TERAPÊUTICOS PARA O USO DE OZÔNIO EM ODONTOLOGIA

**Autor**

Fadi Sabbah, DDS (membro do ISCO3)

**Co-autores ( membros do ISCO3)**

1. Ana G. Gossweiler, DDS, MSD
2. Michael K. Gossweiler, DDS, MSD
3. Carlos Goes Nogales, DDS, M.Sc., Ph.D.
4. Magda Siqueira, DDS
5. Francisco Ubiratan Ferreira de Campos, DDS, M.Sc.

## Índice

<b>1. PREFÁCIO</b> .....	70
<b>2. PRINCÍPIOS BÁSICOS</b> .....	71
<b>2.1 Segurança - Precauções</b> .....	71
<b>2.2 Gás ozônio - Água e óleos ozonizados e fatores relacionados</b> .....	72
<b>2.3 Dilema da fonte de oxigênio</b> .....	73
<b>2.4 Materiais compatíveis com ozônio</b> .....	73
<b>2.5 Água Ozonada</b> .....	73
<b>2.6 Óleos ozonizados</b> .....	73
<b>2.7 O conceito de fator Ct</b> .....	74
<b>2.8 Gama de concentrações de gás ozônio e água ozonizada</b> .....	75
<b>3. CLASSIFICAÇÃO DE APLICAÇÕES DE OZÔNIO DENTAL DE ACORDO COM MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS</b> .....	75
<b>4. ORIENTAÇÕES GERAIS CLÍNICAS</b> .....	77
<b>4.1 Cárie</b> .....	78
4.1.1 Caso clínico de baixa gravidade: Defeitos no desenvolvimento; Fissuras hipocalcificadas; Cárie somente no esmalte; Dentes posteriores parcialmente em erupção. ....	78
4.1.2 Caso clínico de média gravidade: cárie no terço coronal da dentina .....	79
4.1.3 Caso clínico de gravidade média-alta: cárie no terço médio da dentina .....	79
4.1.4 Caso clínico de alta gravidade: cárie no terço apical da dentina. ....	79
<b>4.2 Hipersensibilidade: sem envolvimento de cárie</b> .....	80
<b>4.3 Tratamento do canal radicular</b> .....	80
<b>4.4 Higiene / Escalonamento e Prophy Regular</b> .....	80
<b>4.5 Condições periodontais</b> .....	80
4.5.1 Gengivite leve .....	80
4.5.2 Periodontite .....	80
<b>4.6 Ortodontia</b> .....	81
<b>4.7 Cirurgia Oral</b> .....	81
4.7.1 Condicionamento pré-cirúrgico .....	81
4.7.2 PRP / CGF ativado por ozônio / .....	82
4.7.3 Extração dentária .....	82
4.7.4 Implantes .....	82
<b>4.8 Coroas e pontes, Folheados</b> .....	82
<b>4.9 Lesões nos tecidos moles</b> .....	83
<b>4.10 Branqueamento Assistido por Ozônio</b> .....	83
<b>4.11 Osteonecrose dos maxilares OMJ / BONJ</b> .....	83
<b>4.12 Distúrbios da articulação temporomandibular (ATM)</b> .....	83
<b>4.13 Linhas de água da unidade odontológica (DUWL) - Saneamento total da água do consultório</b> .....	84
<b>Referências</b> .....	84



## 1. PREFÁCIO

---

Desde os primeiros dias do dentista suíço Dr. E Fisch (1899-1966), a aplicação de ozônio na odontologia evoluiu e agora está sendo usada por um número crescente de dentistas em todo o mundo. Devido às altas propriedades de desinfecção e oxidação do ozônio, os cientistas estudaram o uso do ozônio em várias aplicações, principalmente no tratamento de água, onde emergiu a maior parte da ciência fundamental do ozônio como a conhecemos hoje. Os resultados promissores do uso de ozônio no tratamento de água incentivaram a expansão de seu uso para outras aplicações, por exemplo, tratamentos de ar e superfície, que são mais relevantes para os profissionais de saúde e médicos. <sup>1-2</sup>

Paralelamente ao uso do ozônio na indústria no início do século XX, cientistas e médicos introduziram o uso do ozônio em aplicações médicas e odontológicas. Somente nas duas últimas décadas do século XX os pesquisadores começaram a descobrir os mecanismos precisos do ozônio na fisiologia celular dos mamíferos. Com esse entendimento aprimorado, as diretrizes clínicas tornaram-se mais relevantes e precisas e, por sua vez, levaram clínicos e pesquisadores a reexaminar o uso do ozônio na medicina dentária. <sup>3-4</sup>

Durante esse período, várias associações nacionais e internacionais de ozônio medicinal foram formadas, o Comitê Científico Internacional de Ozonioterapia (ISCO3) foi estabelecido e uma multidão de congressos e cursos científicos foi realizada. Atualmente, a ozonioterapia é praticada legalmente em vários países do mundo. O ISCO3 publicou o *Declaração de Madri sobre Ozonioterapia*, em 2005, considerado uma referência internacional para clínicos e autoridades legais. Ao revisar as aplicações clínicas do ozônio na literatura médica e odontológica, é importante distinguir entre o uso de dispositivos que produzem ozônio a partir de oxigênio ambiente e aqueles que produzem ozônio a partir de oxigênio de grau médico. Esta revisão contém literatura de pesquisadores e clínicos que utilizam os dois tipos de máquinas. Os resultados e os resultados devem ser avaliados em conformidade, uma vez que a produção de espécies reativas de nitrogênio por máquinas de ozônio ambiente demonstrou ser citotóxica. <sup>5</sup>

Embora tenha havido um aumento constante de profissionais de saúde que usam ozônio, a terapia com ozônio ainda não chegou ao ponto em que é considerada uma modalidade de tratamento convencional. Consequentemente, não é reembolsado por programas de seguridade social ou por seguradoras privadas. Duas grandes questões que colocam grandes obstáculos ao avanço da terapia com ozônio são a escassez de fundos públicos de pesquisa e a reticência de empresas farmacêuticas em investir em modalidades não patenteáveis. Apesar desses desafios, várias terapias médicas com ozônio podem, agora, **justificadamente, ser Classificadas como Medicina baseada em evidências. Ensaio clínico publicado de alta qualidade, metanálises e experiências clínicas coletivas demonstraram a eficácia do ozônio em certas aplicações médicas.** <sup>7-10</sup>

Uma revisão recente da literatura sobre as aplicações clínicas do ozônio na medicina dentária e oral revela uma ampla gama de aplicações usando várias modalidades de ozônio, incluindo gás, água e óleo. Embora esta revisão não tenha distinguido entre ozônio médico e ambiente, os autores relataram resultados clínicos geralmente favoráveis para odontologia restauradora, resultados conflitantes para cirurgia e endodontia com pouco ou nenhum risco de complicações. Novamente, isso indica o risco de vasculhar a literatura a partir do ozônio ambiente e médico. A maioria das citações da literatura no



O artigo referiu aplicações tópicas de ozônio na cavidade oral. Embora as rotas invasivas da administração de ozônio como injeções de gás tenham se mostrado eficazes para certas condições, ainda existe uma falta de consenso sobre as concentrações, a dosagem e o momento de tais terapias. <sup>11</sup>

O Dr. F. Sabbah (2018) revisou o desvio perceptível em relação aos parâmetros do gás ozônio entre observações / conhecimentos clínicos e literatura científica. O primeiro ainda está liderando o caminho sobre como a terapia de ozônio e equipamentos relacionados estão sendo usados na prática odontológica. <sup>12</sup>

Profissionais dentais licenciados devem usar ozônio apenas dentro de seu campo de atuação e de acordo com a política da respectiva autoridade legal. A colaboração entre profissionais médicos e odontológicos é altamente recomendada nos casos em que a administração sistêmica de ozônio é necessária para condições bucais ou maxilofaciais.

Esta seção de terapia com ozônio dental e diretrizes gerais não se destinam a substituir um treinamento completo no uso de ozônio na odontologia. Recomenda-se adquirir um conhecimento básico em ciência do ozônio em geral, especificamente, o uso do ozônio na medicina e seus mecanismos de ação, efeitos biológicos, indicações, contra-indicações, modos de administração, precauções e segurança do uso, e ser certificado na terapia de ozônio apoiada por uma sociedade ou universidade científica. <sup>13</sup>

Vários tópicos são bem detalhados na seção médica (por exemplo, geração de ozônio com água e óleo vegetal ozonizados, requisitos de equipamento de ozônio). Portanto, apenas algumas variantes mais adequadas para odontologia serão mencionadas na seção odontológica.

## 2. PRINCÍPIOS BÁSICOS

---

### 2.1 Segurança - Precauções

O uso de gás ozônio por via oral é provavelmente o mais crítico entre todas as outras aplicações de ozônio na indústria e na área da saúde quando se trata de inalação acidental e acidental de gás ozônio. Portanto, é fundamental que o dentista e sua equipe tomem todas as precauções de segurança necessárias durante a aplicação do gás ozônio por via intra-oral, para evitar inalação acidental.

- Interrompa imediatamente o procedimento se for detectado o odor particular do ozônio. Verifique se há vazamentos e modalidade de aplicação.
- Sempre que possível, use um copo de silicone (isto é, um pedaço de tubo de silicone de 10, 8, 6 mm Ø adaptado à peça de mão de entrega) ao aplicar gás ozônio. Se a peça de mão for do tipo de linha única, perfure o copo de silicone com uma agulha 18G e aspire o excesso de gás. Se a peça de mão for do tipo de linha dupla, ligue a sucção dedicada e aplique gás ozônio.
- Sempre use o alto vácuo da unidade odontológica para aspirar qualquer gás que vaze para fora do copo de silicone ou da área de tratamento, mesmo que a peça de mão de entrega tenha uma bomba de sucção dedicada.
- As bandejas de arco total termoformadas personalizadas devem ser bem vedadas com material de impressão de silicone nas bordas. É aconselhável realizar um teste hermético das bandejas seladas (dentro da boca) conectando a porta de saída à fonte de sucção e uma seringa de 20 mL cheia de ar na porta de entrada da bandeja. Se a bandeja estiver adequadamente selada e hermética, a sucção poderá aspirar facilmente o ar da seringa. Caso a seringa



o êmbolo não é puxado de maneira eficiente e automática pela fonte de sucção, isso significa que a bandeja não foi adequadamente selada e o potencial de vazamento é alto. Verifique novamente e feche novamente, conforme necessário. Este vídeo demonstra o teste do selo hermético das bandejas: <https://www.youtube.com/watch?v=PrwFrLV7a7I>

- Certifique-se de que a vitamina C em incrementos de um grama e o oxigênio de nível médico com uma máscara concentradora estejam sempre disponíveis no consultório odontológico. Em caso de inalação acidental de gás ozônio, pode ocorrer tosse leve a grave. Se possível, peça ao paciente que consuma a vitamina C em um copo de água. Em seguida, peça ao paciente que respire o oxigênio liberado a uma taxa de fluxo de 2 L / min. Se a tosse ainda for evidente após 15 minutos, administre outro grama de vitamina C. Se duas rodadas de administração de vitamina C falharem em resolver a tosse ou se a administração oral não for possível, um médico deve estar preparado para administrar via sublingual, um inalador de nebulização, vias intramusculares ou intravenosas; no entanto intravenosa e a administração intramuscular não deve ser tentada por um médico inexperiente. Se as medidas conservadoras não resolverem as complicações do tratamento com ozônio, as alternativas médicas de emergência devem fazer parte de um plano do escritório. Para obter informações específicas sobre tipos de vitamina C e protocolo médico seguro e vias de administração, os médicos devem consultar o texto *Morte por cálcio* por Thomas E Levy, MD, JD

#### Documentos de suporte

*Primeiros socorros em ozonioterapia (exposição inalatória e sobre-dose acidental). Formulário do Programa de Informações de Segurança e Relatório de Eventos Adversos.*

<https://isco3.org/officialdocs/>

## 2.2 Gás ozônio - Água e óleos ozonizados e fatores relacionados

Por definição, qualquer líquido, gás ou substância usada em aplicações médicas, especialmente para injeções, deve ser de alta pureza. Os geradores de gás ozônio para aplicações odontológicas devem obedecer aos padrões locais e / ou internacionais de qualidade e segurança. Especialmente, as diretrizes referem-se aos componentes externos e internos da unidade que devem ser feitos de materiais resistentes ao ozônio. Uma grande variedade de geradores de gás ozônio para aplicações médicas e comerciais está disponível e também pode ser usada para aplicações odontológicas. No ambiente odontológico, componentes adicionais estão disponíveis e são recomendados para garantir a segurança do paciente e do operador, além de facilitar a aplicação terapêutica adequada.<sup>14</sup> Entre essas recomendações estão:

- Uma peça de mão com um copo de silicone flexível para garantir o fornecimento preciso de gás ozônio aos dentes preparados.
- Uma peça de mão com uma conexão de trava Luer para permitir o uso de cânulas para fornecer quantidades precisas de gás ou líquidos ozonizados à fenda gengival.
- Um pedal para permitir a entrega controlada de gás ozônio a uma peça de mão de ozônio dental.
- Aspiração intraoral de alto volume para garantir a evacuação de excesso de gás ou líquido não reagido de ozônio.





### 2.3 Dilema da fonte de oxigênio

Noventa por cento das pesquisas e estudos odontológicos usavam geradores de gás ozônio operando no ar ambiente e certificados como dispositivos médicos da CE, enquanto uma grande maioria dos dentistas usa cilindros de oxigênio para gerar misturas gasosas de ozônio.

A controvérsia sobre o ozônio medicinal versus o ozônio ambiental continuará a persistir até que dentistas, pesquisadores dentistas e fabricantes entendam que a geração de espécies reativas de nitrogênio para aplicação clínica é contraindicada. Infelizmente, estudos que empregam geradores de ozônio no ambiente continuam sendo gerados. Não é de surpreender que os estudos que utilizam esses dispositivos falhem no tratamento eficaz de condições dentárias, como a periodontite.<sup>15</sup>

**Concentradores de oxigênio com alto rendimento de pureza de oxigênio ( $\geq 95\%$ ) pode ser usado em alguns procedimentos odontológicos tópicos. No entanto, durante as injeções nos tecidos moles e nos procedimentos intraósseos, ainda é indicada uma fonte de oxigênio de classe médica (99,9%) para a geração de ozônio.**<sup>14</sup>

### 2.4 Materiais compatíveis com ozônio

Os componentes externos e internos da unidade de ozônio devem ser feitos de materiais resistentes ao ozônio. Entre os materiais com boa ou excelente compatibilidade com o gás ozônio estão silicone, plásticos fluoropolímeros, politetrafluoretileno PTFE (Teflon®), difluoreto de polivinilideno PVDF (Kynar®), fluorocarbono (Viton®), vidro de qualidade laboratorial, aço inoxidável 316, Flexeleno e titânio, entre outros.<sup>16</sup>

### 2,5 Água Ozonada

As águas de alta pureza (asmose destilada, osmose reversa, troca iônica, nanofiltração) são adequadas para a produção de água ozonizada na odontologia.<sup>17</sup> Dependendo do vaso de reação e das tecnologias de mistura de ozônio gás / água, a concentração de ozônio dissolvido na saturação pode estar em torno de  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{11}$   $\frac{1}{4}$  da concentração de gás ozônio.<sup>18</sup> A solubilidade do ozônio na água refrigerada (2 a 3 ° C) é maior que a água à temperatura ambiente, mas esta é quase três vezes mais reativa que a água ozonizada resfriada e é mais conveniente para uso intra-oral em caso de hipersensibilidade ao estímulo frio.<sup>19</sup> A água ozonizada é comumente usada em aplicações odontológicas para desinfecção de superfícies e para o enxágue bucal dos pacientes.

### 2.6 Óleos ozonizados

Os produtos derivados de óleo ozonizado para aplicações médicas, inclusive odontológicas, devem ser rotulados de acordo com seu índice de peróxido (PI), comumente expresso como mEq O<sub>2</sub> / kg.<sup>20</sup> Escolha o IP apropriado de acordo com o caso clínico e a fase de cicatrização.

É altamente recomendável que novos usuários de ozônio comprem e utilizem óleos ozonizados que possuem componentes documentados e um PI mensurável, em vez de tentar sua produção. Processos industriais controlados de produção são necessários para impedir a geração de subprodutos secundários tóxicos que, por sua vez, podem produzir resultados clínicos indesejados.



## 2.7 O conceito de fator Ct

O valor da TC, expresso em mg / min / L, é um cálculo cinético comumente usado na desinfecção da água potável pública para calcular a letalidade do cloro ou de outros desinfetantes, como o ozônio. É representado pela fórmula,

$$\ln ( N / N_0 ) = \Lambda_{cw} C_n t$$

(  $N / N_0$  ) representa a taxa de sobrevivência do microrganismo onde N e  $N_0$  são os logs das unidades formadoras de colônias (UFC).  $\Lambda_{cw}$  representa o coeficiente de Chick-Watson da letalidade específica do desinfetante.

$C_n$  representa a concentração em uma diluição específica representada por  $n$ .  $t$  representa o tempo de contato.

Embora a fórmula não seja aplicável especificamente à desinfecção de sistemas biológicos, o conceito de concentração variável, volume e tempo (taxa de fluxo) pode ser aplicado em termos muito gerais para obter uma desinfecção eficaz.

Este é um conceito importante para entender em odontologia, pois há uma grande variedade de substratos orgânicos e inorgânicos que devem ser levados em consideração. Por exemplo, entender como o ozônio reage preferencialmente com uma porção lipídica versus uma proteína dentro de um tipo específico de tecido afetaria as decisões de um clínico sobre concentração, volume e tempo (taxa de fluxo). Um exemplo específico disso seria a aplicação de gás ozônio em um soquete de extração infectado que sangra versus outro que não. Mais ozônio seria consumido pelo sangramento ativo, uma vez que o componente lipídico do sangue e a introdução de novo sangue adicional consumiriam mais ozônio antes que uma ação antimicrobiana do osso infectado circundante fosse afetada.

O conceito de tempo e concentração variados também é útil ao escolher geradores de ozônio e o equipamento de aplicação apropriado. Por exemplo, um gerador de baixa concentração de ozônio pode precisar de mais tempo de contato para obter resultados semelhantes do que um gerador de saída de ozônio mais alto. Isso não significa que altas concentrações de ozônio sejam sempre melhores, alguns usuários preferem tempos de contato mais longos com concentrações mais baixas ou usando taxas de fluxo mais altas. No entanto, é importante ter em mente a dose total que está sendo aplicada na área da infecção. Isso é representado pela fórmula:

$$\text{Dose total de ozônio (mg)} = \text{taxa de fluxo de oxigênio (mL / min)} \times \text{concentração de ozônio ( } \mu\text{g / NmL)} \times \text{Tempo (min)} / 1000$$

A quantidade total de aplicação de ozônio por meio de bandejas de arco total, água ozonizada, gás ozonizado e óleo ozonizado deve ser adaptada à gravidade do caso clínico e depois reduzida de acordo com a progressão do processo de cicatrização. **Embora a regra geral de aplicar o ozônio a condições médicas crônicas seja prosseguir *baixo e lento*, o oposto é verdadeiro para infecções agudas.** Nesses casos, a regra geral é começar com altas doses de ozônio e depois reduzir de acordo com o progresso da cura.



## 2.8 Gama de concentrações de gás ozônio e água ozonizada

A concentração, o tempo de contato e a vazão ou volume estão relacionados e devem ser adaptados ao caso clínico. A unidade de concentração recomendada de ozônio é  $\mu\text{g}/\text{NmL}$ . Ainda é difícil recomendar a melhor faixa de concentrações ou doses de ozônio atualmente usadas em odontologia por vários pesquisadores e clínicos. A maior parte da pesquisa inicial sobre ozônio dental e estudos clínicos publicados foi realizada usando a unidade Healozone (Curozone), que fornece cerca de  $4 \mu\text{g}/$

$\text{NmL}$  de gás ozônio no ar a uma taxa de fluxo de  $\sim 600 \text{ mL}/\text{min}$  e tempos de contato de 30 segundos a 2 minutos. Uma versão mais recente deste gerador agora oferece até  $32 \mu\text{g}/\text{NmL}$  em oxigênio. Um grande número de dentistas prefere concentrações ainda mais altas, até  $(80-100) \mu\text{g}/\text{NmL}$ .<sup>12</sup>

As concentrações de água ozonizada e os volumes aplicados também variam de acordo com o caso clínico. Vale ressaltar que a água ozonizada é considerada mais biocompatível e menos irritante para as células epiteliais do que a forma gasosa (embora nenhum evento adverso tenha sido relatado quando o gás ozônio foi aplicado pela duração comumente usada na odontologia). **Faixa de concentração de água ozonizada entre  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  até  $20 \mu\text{g}/\text{mL}$  é usado com segurança, sem efeitos colaterais negativos relatados.**<sup>12</sup>

A irrigação de superfícies ósseas com soluções salinas ozonizadas sondou estimular a regeneração óssea em um modelo animal. As soluções salinas foram ozonizadas entre  $(10 \text{ a } 40) \mu\text{g}/\text{mL}$ .<sup>21</sup> A resposta dos fibroblastos às soluções salinas ozonizadas também confirmou um aumento do potencial de cicatrização de feridas após a irrigação com uma solução salina com uma concentração de  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ .<sup>22</sup>

Por extrapolação das diretrizes gerais recomendadas para aplicações tópicas de ozônio na medicina, e os resultados positivos significativos mostrados em estudos dentários em que foram usados gás ozônio e soro fisiológico e água ozonizada, é recomendável aplicar água e gás ozônio sempre que possível, e quando óleos ozonizados indicados. Observe que o ozônio é considerado um adjuvante, não um substituto para outros desinfetantes e / ou agentes terapêuticos comumente usados em odontologia .

## 3. CLASSIFICAÇÃO DE APLICAÇÕES DE OZÔNIO DENTAL DE ACORDO COM MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

---

Após revisar 142 estudos que abrangem os principais campos odontológicos de aplicação de ozônio, nos quais foram usadas água ozonizada com gás ozônio e óleos ozonizados, separadamente ou combinados, resultados positivos significativos foram recuperados e tabulados de acordo com o campo de aplicação (Tabela 1).<sup>12</sup>

Setenta e cinco por cento dos estudos que abrangem quatro grandes áreas odontológicas (Cárie-Cirurgia Endodôntica-Periodontia) **demonstraram resultados positivos significativos com o uso da terapia com ozônio.**<sup>12</sup> Em geral, todos os campos dentários combinados apresentaram resultados positivos de 76% com o uso da terapia de zona. Vale ressaltar que, na maioria dos estudos em que o gás ozônio foi usado, os geradores operam no ar ambiente e produzem baixas concentrações de ozônio. Um dos motivos pelos quais a maioria dos autores da pesquisa utilizou esses modelos é o fato de serem certificados para dispositivos médicos CE, um pré-requisito na União Europeia, onde a grande maioria das pesquisas foi conduzida. Em comparação, os autores observaram que muitos dentistas geralmente usam oxigênio puro para gerar

gás ozônio em concentrações mais altas e segue as mesmas especificações e parâmetros usados pelos médicos em aplicações tópicas, o que também se reflete nas pesquisas médicas que abrangem esse campo de aplicação específico (Tabela 2).<sup>12</sup>

**Tabela 1.** Principal área odontológica de aplicação de ozônio.

Campo	#	SPR #	% SPR	% SPR todos os campos	% SPR (a, b, c, d)		#	SPR #	% SPR
TMJ	5	5	100%	76%	75%	Compatibilidade de materiais restauradores	36.	31	86%
Cirurgia (a)	27	24	89%			Citotoxicidade	5	4	80%
Lesões dos tecidos moles	8	7	88%			DUWL	4	4	100%
Periodontia b)	16	12	75%						
Cárie (c)	48.	34	71%						
Endodôntico d)	34	23	68%						
Branqueamento	4	2	50%						
	142	107							

**ATM:** Articulação temporomandibular  
**DUWL:** Linhas de água para unidades odontológicas

**SPR:** Resultados positivos significativos  
**#:** Número de estudos

**Mesa 2.** Comparação dos parâmetros do gás ozônio usados em aplicações tópicas em pesquisas e aplicações clínicas.

Resumo dos parâmetros do gás ozônio	Pesquisa	Dentistas
<b>Concentração ( <math>\mu\text{g} / \text{NmL}</math> )</b>	0,2 - 4,2	10 - 100
Fonte de oxigênio	Ar ambiente	Oxigênio puro
Dose (mg)	0,06 - 8,2	3 - 120

Há uma discrepância nos parâmetros do ozônio entre a concentração de ozônio usada por pesquisadores e clínicos. Isso dificulta a recomendação da melhor faixa terapêutica para o uso de gás ozônio na odontologia. Alguns estudos publicados usaram concentrações mais altas de gás ozônio na faixa de 10 a 60  $\mu\text{g} / \text{NmL}$  e mostrou **significante resultados positivos. Um estudo in vitro comparou a eficácia de 4.2 e 53  $\mu\text{g} / \text{NmL}$  de gás ozônio em endodôntico microrganismos e constatou que a maior concentração foi mais eficaz que a menor.**<sup>21,23-26</sup>

Além das evidências científicas, o ISCO3 *Declarção de Madri sobre Ozonoterapia* também serve como uma base sólida para a legalização da terapia com ozônio, neste contexto o uso de ozônio na odontologia e deve refletir uma concordância entre pesquisa e conhecimento clínico, especialmente em relação aos parâmetros dos gases de ozônio.

É com esperança que futuros estudos sobre ozônio dental levem em consideração esse achado. Também esperamos que os autores considerem seguir as mesmas diretrizes, especificações e parâmetros usados em aplicações tópicas médicas. Suspeitamos que os resultados positivos significativos de 76% seriam consideravelmente melhorados se houvesse uma padronização dos geradores clínicos de ozônio e equipamentos de aplicação odontológica utilizados nesses estudos. Para garantir a segurança e minimizar o risco de sanção por organizações profissionais de licenciamento, os geradores de ozônio devem ser certificados por uma organização de teste independente aprovada pelo governo (CE, CSA, UL, FDA) quanto à sua capacidade de produzir de maneira consistente e confiável a concentração de grau médico de oxigênio / ozônio indicado em sua leitura. Da mesma forma,

Para clínicos que desejam detalhes de uma revisão abrangente da literatura sobre aplicações de ozônio dental com mais de 250 referências, consulte (Sabbah 2018).<sup>12</sup>

#### 4. ORIENTAÇÕES GERAIS CLÍNICAS

Como nas aplicações tópicas médicas de ozônio, recomenda-se que os dentistas usem gás ozônio e água / solução salina ozonizada sempre que possível e complementem com óleos ozonizados, quando indicado. Selecione a dose apropriada de acordo com o caso clínico e a gravidade, começando com doses altas e reduzindo-as durante a fase de cicatrização.<sup>12,27</sup>

Levando em consideração o equipamento de ozônio comumente usado em pesquisa e prática clínica e os parâmetros de oxigênio / ozônio aplicados, as diretrizes gerais a seguir abrangem doses baixas e altas de ozônio, conforme refletido na pesquisa e na prática clínica (Tabela 3).

Observe que essas diretrizes não constituem protocolos rígidos a serem seguidos. Os médicos devem selecionar a melhor dosagem de ozônio e modos de aplicação de acordo com cada caso clínico.

**Tabela 3.** Diretrizes gerais para o uso de gás ozônio, água e óleo ozonizado.

Gravidade do Caso Clínico	Parâmetros de ozônio			
	<b>O<sub>2</sub> / O<sub>3</sub> gás</b> µg / NmL	<b>Ar / O<sub>3</sub> gás</b> µg / NmL	<b>O<sub>3</sub> Água</b> µg / mL	<b>Óleos Ozonados</b> PI: mEqO <sub>2</sub> / kg
Gravidade baixa	C: 5-20 Tempo: 30-60 s	C: 2-4 Tempo: 30-60 s	C: 4-8	PI: 500
Gravidade moderada	C: 20-40 Tempo: 30-60 s	C: 2-4 Tempo: 1-2 min	C: 8-15	PI: 800
Gravidade alta	C: 40-80 Tempo: 1-2 min	C: 2-4 Tempo: 3 min	C: 20	PI: 1.200
<b>Injeções Artrocentese</b>	C: 5-20 V: 1-2 mL	N / D	C: 12-20 V: 100-200 mL	
<b>Lenda. C: concentração; V: volume; PI: índice de peróxido; N / D: não aplicável</b>				



## Recomendações para aplicações dentárias de ozônio

O gás de ozônio altamente umidificado é mais eficiente do que o gás seco, que geralmente é fornecido pelos geradores de ozônio e minimizará a desidratação das estruturas dentinárias, como observado no gás de ozônio seco. A reumidificação do gás ozônio seco pode ser alcançada fluindo o gás através de uma coluna cheia de água ozonizada saturada. Caso contrário, volte a molhar as estruturas dentinárias com água ozonizada durante o gás seco de ozônio aplicado por um longo período de tempo.

É mais conveniente fornecer grandes volumes de água ozonizada com a seringa de ar / água da unidade odontológica do que com uma seringa manual. Outra vantagem é que a água ozonizada pressurizada tem uma taxa de transferência mais alta de moléculas de ozônio para a área alvo do que a água fornecida com uma seringa manual. Recomenda-se substituir os O-rings de borracha da seringa de ar / água pelos O-rings de Viton e os tubos de água de PVC pelo Teflon.

As bombas resistentes ao ozônio disponíveis no mercado, com velocidade variável, também são uma boa opção e podem fornecer água ozonizada pressurizada de até 100 psi (689475 Pa).

### 4.1 Cárie

A odontologia minimamente invasiva (MID) está se tornando o padrão de atendimento, especialmente com o avanço dos sistemas de diagnóstico de cárie precoce, instrumentos de corte atraumático seletivo e materiais restauradores bioativos. O objetivo do MID é implementar medidas preventivas precoces e, no caso de tratamento invasivo, remover seletivamente dentina e esmalte deteriorado ou danificado com danos colaterais mínimos de estruturas saudáveis e tentar remineralização dos tecidos afetados e regeneração de estruturas dentinárias, mantendo assim integridade geral e força das estruturas dentárias. O ozônio desempenha um papel importante nesse processo, eliminando o biofilme patogênico causador e seus subprodutos. Embora haja poucas pesquisas sobre os efeitos do ozônio nos tecidos da polpa dentária e sua capacidade de estimular fatores de crescimento ou mesmo células-tronco, <sup>28,29</sup> as observações clínicas dos dentistas e as pesquisas no campo da medicina apóiam a idéia de que o tratamento com ozônio pode ser eficaz para facilitar a regeneração de lesões pulpares precoces devido à deterioração avançada. A possibilidade de evitar o tratamento endodôntico em certos casos e regenerar uma polpa dentária danificada representaria um avanço emocionante e significativo na medicina dentária.

#### ***4.1.1 Caso clínico de baixa gravidade: Defeitos no desenvolvimento; Fissuras hipocalcificadas; Cárie somente no esmalte; Dentes posteriores parcialmente em erupção.***

##### Tratamento preventivo: \_\_\_\_\_

Enxaguar a boca com água ozonizada.

Fissura ao ar proph (bicarbonato de sódio / Sylc).

Lave com água ozonizada. Aplique o gás ozônio seguido pelo agente mineralizante. Selante bioativo preventivo (Fuji Triage).

##### Tratamento invasivo: \_\_\_\_\_

Abrasão a ar por fluido (água ozonizada).

Lave com água ozonizada. Aplique o gás ozônio seguido pelo agente mineralizante. Encha com Fuji IX ou seu material preferido.



#### **4.1.2 Caso clínico de média gravidade: cárie no terço coronal da dentina**

Anestesia provavelmente não é indicada. Enxaguar a boca com água ozonizada.

Abrasão a ar com fluido (água ozonizada) / peça de mão elétrica de baixa velocidade (100 r · min<sup>-1</sup>) / instrumentos manuais.

Corte assistido com corantes detectores de cárie / DiagnoDent.

Lave com água ozonizada. Aplique o gás ozônio seguido pelo agente mineralizante. Restaure com Fuji IX, EQUIA ou seu material adesivo preferido.

#### **4.1.3 Caso clínico de gravidade média-alta: cárie no terço médio da dentina**

Avaliação se é necessária anestesia. Enxaguar a boca com água ozonizada.

Abrasão a ar com fluido (água ozonizada) / peça de mão elétrica de baixa velocidade (100 r · min<sup>-1</sup>) / instrumentos manuais.

Corte assistido com corantes detectores de cárie / DiagnoDent.

Recomenda-se deixar a dentina afetada com uma camada de couro leve (0,5 mm inferior). Lave com água ozonizada sob demanda durante a remoção da cárie. Aplique gás ozônio. Aplique agente mineralizante.

Restaure com Fuji IX, EQUIA ou seu material adesivo preferido.

#### **4.1.4 Caso clínico de alta gravidade: cárie no terço apical da dentina.**

Avaliação se é necessária anestesia. Enxaguar a boca com água ozonizada.

Abrasão a ar com fluido (água ozonizada) / peça de mão elétrica de baixa velocidade (100r · min<sup>-1</sup>) / instrumentos de mão.

Corte assistido com corantes detectores de cárie / DiagnoDent.

Remova a dentina totalmente necrótica (não sensível) e deixe <1 mm da camada de dentina levemente coriácea afetada.

Lave com água ozonizada sob demanda durante a remoção da cárie. Aplique gás ozônio por 2 minutos ou mais. Aplique agente mineralizante.

Caso a lesão de cárie seja muito profunda e para evitar a exposição pulpar, recomenda-se realizar 2 sessões de tratamento.

- Sessão 1: Desbridar toda a dentina necrótica periférica e deixar 1 + mm de dentina infectada / afetada sobre a câmara pulpar. Lave a cavidade com grande quantidade de água ozonizada. Aplique gás ozônio e agente remineralizante.

Encha com silicatos de tri-cálcio / GIC e reavalie com intervalo de 2-3 meses.

- Sessão 2: Remova o preenchimento temporário, retire cuidadosamente a dentina não remineralizada e aplique água / gás com ozônio e agente remineralizante. Reavaliar aos 3 meses de recuperação com raio-X e exame clínico.

Observe que as bandejas totais de arco de ozônio são recomendadas antes e durante o tratamento, especificamente em lesões de cárie profunda.



## 4.2 Hipersensibilidade: sem envolvimento de cárie

Diagnóstico - Avaliação dos fatores de risco - Planejamento do tratamento de acordo com o caso clínico - Enxaguamento bucal com água ozonizada. Air prophy (bicarbonato de sódio - Sylc). Lave com água ozonizada.

Aplique gás ozônio. Aplique agente mineralizante. Restauração, se necessário .

## 4.3 Tratamento do canal radicular

Enxaguar a boca com água ozonizada. Acesso à cavidade - ID do canal (es).

Lave a cavidade com água ozonizada e aplique gás ozônio.

Prossiga com sua técnica de modelagem / limpeza química / mecânica preferida. Enxágüe final com grandes quantidades (100-200 mL) de água ozonizada (8+  $\mu\text{g}$  /NmL) usando agulhas apropriadas.

Ativação com pontas ultrassônicas ou a laser para melhor desbridamento e desinfecção. Irrigar os canais cheios de água com ozônio com gás ozônio (40-80  $\mu\text{g}$  /NmL) por (1-2) min cada canal através de uma peça de mão ou com uma seringa manual (100 mL).

Mantenha a ponta de entrega movendo-se livremente dentro do canal enquanto aspira o excesso de gás. Caso seja necessário um ECR de duas sessões, encha os canais com o seu produto provisório preferido. Injetar (1-2) mL em 5-10  $\mu\text{g}$  /NmL na região peri-apical. Repita nas recuperações subsequentes.

## 4.4 Higiene / Escalonamento e Prophy Regular

Enxaguar a boca com água ozonizada.

Encha o frasco de fluido do raspador com água ozonizada (se aplicável) e continue com o procedimento de dimensionamento.

Irrigar sob demanda com água ozonizada. Óleos ozonizados, se necessário.

## 4.5 Condições periodontais

### 4.5.1 Gengivite leve

Enxaguar a boca com água ozonizada.

Encha o frasco de fluido do raspador com água ozonizada (se aplicável) e continue com o procedimento de dimensionamento.

Irrigar sob demanda com água ozonizada.

Pode ser necessária a aplicação total de ozônio na bandeja de arco antes de iniciar o procedimento de limpeza / descamação.

Aplique óleo ozonizado e, se necessário, levemente dentro do sulco a 400-600 IP com um sulcabrush. Forneça ao paciente óleo ozonizado para uso doméstico. Aplique uma ou duas vezes ao dia por alguns dias.

### 4.5.2 Periodontite

De acordo com os Centros de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), a periodontite agora é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo, com uma prevalência de quase 50% em adultos de 20 a 64 anos e é encontrada em mais de 70% dos adultos de 65 anos ou mais. Além de suas conseqüências destrutivas orais



e perda dentária, a doença periodontal está ligada a doenças inflamatórias crônicas sistêmicas (doença cardiovascular aterosclerótica, diabetes, artrite reumatóide, comprometimento cognitivo, obesidade, síndrome metabólica, câncer, etc.).<sup>30-31</sup>

A terapia tópica e sistêmica com ozônio pode ser extremamente benéfica para aliviar os danos devastadores, tanto locais quanto sistêmicos, do biofilme periodontal e o estresse oxidativo inflamatório crônico. É lamentável que ainda não haja pesquisas sobre ozônio na administração combinada local e sistêmica sobre este importante tópico da saúde e, em nossa opinião, deve ser uma prioridade em futuros estudos sobre ozônio. Os terapeutas médicos e dentários do ozônio devem colaborar no tratamento e tratamento da doença periodontal, que pode vir a ser uma doença infecciosa crônica sistêmica, não uma condição oral com associações sistêmicas.

Aplicação total de ozônio na bandeja de arco (gás-água). Planejamento de dimensionamento / raiz assistido por água ozonizada.

Embolsa a irrigação com gás ozônio usando um aplicador apropriado (pontas capilares Ultradent; agulha sem corte 27G-25G).

Aplicação de óleo ozonizado. Uso doméstico de óleo ozonizado (PI 600-800) uma ou duas vezes ao dia. Reavaliação - Decida se outras sessões são indicadas.

Observe que a quantidade total de aplicação de ozônio por meio de bandejas de arco total, água ozonizada, gás ozônio e óleo ozonizado deve ser adaptada à progressão do processo de cicatrização. A regra geral é começar com uma dose alta de ozônio e depois reduzir de acordo com o progresso da cicatrização.

## 4.6 Ortodontia

Irrigue completamente com água ozonizada e aplique gás ozônio (20-30  $\mu\text{g}$  /NmL; 30-60s) ao redor de cada suporte. Repita o ciclo a cada 3 meses ou conforme necessário. Na presença de gengivite, trate de acordo. Uso doméstico de óleo ozonizado (600 IP). É mais fácil remover os fios e elásticos ortodônticos para aplicar o gás ozônio através de uma tampa de silicone e também evitar qualquer deterioração de materiais não resistentes ao ozônio.

## 4.7 Cirurgia Oral

### 4.7.1 Condicionamento pré-cirúrgico

Em situações em que o status médico do paciente (diabetes; baixa imunidade; efeitos colaterais dos medicamentos; idosos) pode afetar o processo de cicatrização ou contribuir para complicações pós-operatórias, um condicionamento pré-operatório pode aliviar esses eventos. O dente ou os dentes a serem extraídos e os tecidos moles circundantes, ou mesmo a boca total, são tratados com água ozonizada e gás ozônio, usando qualquer modalidade de aplicação mais adequada ao caso. Se for escolhida a injeção direta de ozônio dos tecidos moles orais, é recomendável aplicar o ozônio em pequenos incrementos (menos de 1 mL) para evitar a possibilidade de introduzir um grande êmbolo de gás dentro de uma arteríola. A frequência da aplicação do ozônio é adaptada à situação clínica do paciente. A administração parenteral de ozônio por médicos também pode contribuir no condicionamento pré-operatório.



#### 4.7.2 PRP / CGF ativado por ozônio

O efeito dos fatores de crescimento derivados de plaquetas humanas ozonizadas (PDGF) foi examinado por um grupo de pesquisa dental (Anitua et al. 2015) .32 Doses variáveis de gás ozônio foram adicionadas por fluxo contínuo ou método de seringa única a amostras de sangue anticoaguladas e centrifugadas. Os resultados sugerem que doses baixas de ozônio não modificam as propriedades e os resultados do PDGF, enquanto doses mais altas alteram o processo de coagulação da fibrina e induzem um efeito destrutivo sobre morfógenos e fatores de crescimento, reduzindo ou inibindo seu potencial biológico. 32.

#### 4.7.3 Extração dentária

Enxaguar a boca com água ozonizada.

Remova qualquer placa existente e infiltre o sulco com gás ozônio. Prossiga com a remoção dos dentes. Lave o soquete com água ozonizada.

Cubra o local com uma gaze, use uma ponta de aplicador para irrigar com gás ozônio (40-80  $\mu\text{g}$  /NmL, 1-2 min) enquanto aspira o excesso de gás. Encha o soquete com algumas gotas de óleo ozonizado. Use óleo ozonizado em casa uma ou duas vezes ao dia e diminua a aplicação de acordo com a fase de cicatrização.

#### 4.7.4 Implantes

Colocação de implantes

Enxaguar a boca com água ozonizada.

Prossiga com a preparação do local do implante e irrigue com água / solução salina ozonizada. Infiltre o local com gás ozônio usando um aplicador apropriado enquanto aspira o excesso de gás.

Lubrifique as roscas do pilar de cicatrização com óleo ozonizado antes da inserção. O uso doméstico de óleo ozonizado e reduz à medida que a cicatrização avança. Colocação final da restauração

Irrigue completamente o poço do implante com água ozonizada, seque e lubrifique as roscas dos parafusos do pilar com óleo ozonizado antes da inserção. Após o aperto dos parafusos, limpe o excesso de óleo com uma escova embebida em álcool.

Periimplantitis

Procedimento não invasivo, se indicado

Enxaguar a boca com água ozonizada.

Irrigue com água ozonizada e gás ozônio usando um aplicador apropriado. Use sua técnica e tecnologia de desbridamento preferidas.

Coloque algumas gotas de óleo ozonizado dentro da área afetada. Uso doméstico de óleo ozonizado. Injetar (1-2) mL de gás ozônio (10-15)  $\mu\text{g}$  /NmL) ao redor do site de destino. Reavaliar em recalls regulares e aplicar ozônio, conforme necessário .

#### 4.8 Coroas e pontes, Folheados

Enxaguar a boca com água ozonizada.

Pré-preparação: 30 s de ozônio usando uma peça de mão / copo de silicone ou uma bandeja total. Pós-preparação: água / gás ozonizado 1 min; aplicar agente mineralizante.



Pré-cimentação: ar proph (bicarbonato de sódio-Sylc) / abrasão por ar com água ozonizada por fluido, água / gás ozonizado por 1 min, agente mineralizante.

Pós-cimentação: água e óleo ozonizados em caso de sangramento das gengivas devido ao processo de acabamento / polimento.

Prótese: enxágüe com água ozonizada, gás ozônio 1 banho ultra-sônico com água ozonizada.

#### 4.9 Lesões nos tecidos moles

A maioria das lesões leves de tecidos moles, úlceras e feridas responde favoravelmente com o uso doméstico de água e óleo ozonizados (PI 600-800). Em casos graves, aplicação de gás / água de ozônio em consultório.

#### 4.10 Clareamento Assistido por Ozônio

Prophy do ar / isolamento com represa fotopolimerizada.

Aplique o seu gel de peróxido de hidrogênio de alta concentração favorito no escritório (15-20 min). Enxágüe com água ozonizada e aplique gás ozônio (5-20  $\mu\text{g}$  /NmL-30 s / dente ou bandeja total do arco 5 min).

#### 4.11 Osteonecrose dos maxilares OMJ / BONJ

Caso seja necessário um procedimento cirúrgico em pacientes em uso de medicação com bifosfonato, especificamente por via intravenosa ou em pacientes em risco, um condicionamento pré-cirúrgico, conforme descrito acima, pode ajudar a minimizar os riscos de ONJ.

Pesquisas recentes mostraram que uma combinação de antibioticoterapia e aplicação de óleo ozonizado foi bem sucedida no tratamento das lesões sem nenhuma intervenção cirúrgica. A aplicação de água ozonizada e a limpeza localizada também são adequadas durante toda a fase de tratamento, bem como injeções de gás peri-lesão. A administração sistêmica de ozônio (fornecida por um MD) pode ser recomendada .

#### 4.12 Distúrbios da articulação temporomandibular (ATM)

Os distúrbios da articulação temporomandibular e dos músculos relacionados são considerados uma das condições inflamatórias e degenerativas esqueléticas mais comuns, com prevalência variando de 15 a 35% da população. Em 2020, de acordo com o site do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH), a incidência geral de articulações temporomandibulares e distúrbios musculares relacionados (DTM) está entre 5 e 12%. Alguns estudos citados demonstraram uma incidência em certos grupos demográficos acima de 30%.

Comparado com a alta pesquisa baseada em evidências em medicina, o número limitado de estudos publicados na ATM mostrou resultados positivos significativos, seja por aplicação tópica na injeção intra-articular conjunta de gás ozônio (2 mL a 10-20)  $\mu\text{g}$  /NmL) ou artrocentese usando lavagem com água ozonizada seguida por injeção de gás. <sup>12</sup>

Pesquisas futuras neste campo ajudariam os médicos dentistas a distinguir entre os efeitos benéficos das injeções intra-articulares e para-articulares de ozônio na ATM, bem como as aplicações tópicas, como visto em alguns estudos em que o gás ozônio foi aplicado topicamente na ATM afetada



área. Embora haja uma falta de pesquisas usando a insuflação da orelha com gás de ozônio na ATM, observações anedóticas de clínicos usando esta modalidade relatam resultados benéficos.

#### 4.13 Linhas de água da unidade odontológica (DUWL) - Saneamento total da água do consultório

A DUWL está se tornando uma grande preocupação para pacientes em risco e para a equipe odontológica exposta a água e aerossóis contaminados da unidade odontológica por ingestão ou inalação, bem como a possível infecção de feridas cirúrgicas. As agências de controle de infecção recomendam que a DUWL não exceda as unidades formadoras de colônia (CFU) máximas permitidas da água potável, variando de 100 a 500 UFC / mL. Relatos de DUWL contaminada com biofilme, onde uma coorte de microrganismos (bactérias heterotróficas, fungos, amebas, protozoários, coliformes, Legionella, vírus pseudomonas) foram encontrados e a contagem bacteriana total foi de centenas de milhares de UFC. O uso de água ozonizada em instalações de saúde e indústrias relacionadas está ganhando mais atenção e é usado para tratamento de água e esgoto, água em produtos farmacêuticos, saneamento em hemodiálise e lavanderia hospitalar.

## Referências

---

1. Rubin MB. A história do ozônio. O período Schönbein, 1839-1868. Bull Hist Chem. 2001; 26 (1): 40-56
2. Rubin MB. A história do ozônio II. 1869-1899. Bull Hist Chem. 2002; 27 (2): 81-106
3. Elvis AM, Ekta JS. Terapia com ozônio: uma revisão clínica. J Nat Sci Biol Med. 201; 2: 66-70
4. Borrelli E, Bocci V. O uso do ozônio na medicina. Ann Med Health Sci Res. 2018; 8 (2): 117-119
5. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabbah F, *et al.* Declaração de Madri sobre o ozônio Terapia. ISCO3. 2015: 50
6. Cantoni O, Palomba, L, Guidarelli, A, *et al.* Sinalização celular e citotoxicidade por peroxinitrito. Envir Heath Persp. 2002; 110 (5): 823-825
7. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozônio em medicina: avaliação clínica e classificação de evidências das aplicações sistêmicas de ozônio, grande auto-hemoterapia e insuflação retal, de acordo com os requisitos para medicina baseada em evidências. Ozone Sci Eng. 2016: 25. DOI: 10.1080 / 01919512.2016.1191992
8. De Oliveira JO, Veloso G. Ozonoterapia para dor lombociática. Rev Dor. São Paulo. 2012; 13 (3): 261-70
9. Magalhães FN, Dotta L, Sasse A, Teixeira MJ, Fonoff ET. Terapia com ozônio como tratamento para dor lombar secundária a hérnia de disco: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Médico da Dor.2012; 15 (2): E115-29
10. Steppan J, Meaders T, Muto M, Murphy KJ. Uma meta-análise da eficácia e segurança dos tratamentos com ozônio para hérnia de disco lombar. J Vasc Interv Radiol. 2010; 21 (4): 534-48
11. Suh Y, Patel S, Kaitlyn R, *et al.* Utilidade clínica da ozonioterapia na medicina dentária e oral. Med Gas Res. 2019; 9 (3): 163-167
12. Sabbah, F. Ozônio em Odontologia - Onde estamos e para onde estamos indo? Revista Espanha de Ozonoterapia. 2018; Vol. 8, (1): 37-63
13. ISCO3. Instruções da Metodologia de Aprendizagem e Perfeição em Ozonoterapia para Médicos. www.isco3.org. 2015
14. Heinz K, Martinez-Sanchez G. Diretrizes e recomendações para profissionais médicos que planejam adquirir um gerador médico de ozônio. SOP: ISCO3 / DEV / 01/01. Comitê Científico Internacional de Ozonoterapia Madri, 2019. 1-16pp



15. Uraz A, Karaduman B, Isler SC, et. al. Aplicação do ozônio como terapia adjuvante na periodontite crônica: aspectos clínicos, microbiológicos e bioquímicos. *J Dent Aci.* 2019; 14 (1): 27-37
16. Soluções de ozônio. 2016. Compatibilidade de materiais com o gráfico de ozônio. [http://www.ozoneapplications.com/info/ozone\_compatible\_materials.htm]. Acessado em 13 de janeiro de 2020
17. FARMACOPOEIA EUROPEIA 5.0 2014. Monografia 2697-2698 [http://uspbepp.com/ep50/ Água,% 20purified.pdf]. Acessado em 15 de outubro de 2019
18. **Viebahn-Hänsler, R. (2007). *O uso do ozônio na medicina.* Iffezheim, Alemanha: Odrei Publishers**
19. Ozônio em tratamento de água - aplicação e engenharia - relatório de pesquisa cooperativa. Longlais G, Reckhow DA, Brink DR (Eds.). (1991) Lewis Publishers, Boca Raton, Flórida. Imprensa CRC; pp 220 10: 0-87371-474-1
20. Martinez-Sanchez.2016. Caracterização físico-química do óleo ozonizado. Valor de peróxido. Comitê Científico Internacional de Ozônio Terapia SOP: Laboratórios Analíticos 00/04, Espanha [https://isco3.org/officialdocs/]
21. Buyuk SK, Ramoglu SI, Sonmez MF. Efeito de diferentes concentrações da administração tópica de ozônio na formação óssea em suturas ortopédicas expandidas em ratos. *Eur J Orthod.* 2016; 38 (3): 281-285
22. Alvares Borges G., Taveira Elias S., Mazutti da Silva, et. al. Avaliação in vitro da cicatrização de feridas e do potencial antimicrobiano da ozonioterapia. *J Cra Max Fac Surg.* 2017; 45: 365-370
23. Nogales CG, Ferreira MB, Montemor AF, Rodrigues MF, Lage-Marques JL, Antoniazzi JH. Ozonioterapia como adjuvante para protocolos endodônticos: estudo microbiológico - ex vivo e análise de citotoxicidade. *J Appl Oral Sci.* 2016; 24 (6): 607-13
24. Matar IMS, El-Sharkawy AM, Sh.Mohamed N, Mawsouf MN. Avaliação clínica e radiográfica do efeito da ozonioterapia no tecido circundante das sobredentaduras mandibulares retidas no implante. *Revista Espanha de Ozonoterapia.* 2016; 6 (1): 51-62
25. Arafat SW, Chehata IM. Avaliação clínica e bioquímica de diferentes materiais de injeção após artrocentese para o tratamento de desarranjo interno da articulação temporomandibular: um estudo comparativo. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do uso de antibióticos
26. KC Huth, M. Quirling, S. Maier, K. Kamereck, M. AlKhayer, E. Paschos, U. Welsch, T. Miethke, K. Brand e R. Hickel. Efetividade do ozônio contra microrganismos endodontopatogênicos em um modelo de biofilme de canal radicular. *International Endodontic Journal.*2009; 42: 3-13
27. Ozmen V, Thomas WO, Healy JT, et. al. Irrigação da cavidade abdominal no tratamento da peritonite microbiana induzida experimentalmente - eficácia da solução salina ozonizada. *J Am Surg.* 1993; 59 (5): 297-303
28. Krunic J, Stojanović N, Đukić L, Roganović J, Popović B, Simić I, Stojić D. Eficácia antibacteriana clínica e biocompatibilidade do ozônio gasoso após remoção incompleta da cárie. *Clin Oral Investig*2019; 23 (2): 785-792
29. Mosallam RS, Nema At, El-Hoshy A, Suzuki S. Efeito de Oleozon na cicatrização de tecidos de polpa expostos. *Jornal da ciência americana.* 2011; 7 (5): 38-44
30. Vencer L, Linden G. Periodontite e doença sistêmica. *BDJ Team 2,* 2015.163 (2015). <https://doi.org/10.1038/bdjteam.2015.163>
31. Wang Y, Andrukhov O e Rausch-Fan X. Estresse oxidativo e sistema antioxidante na periodontite. *Frente. Physiol.* (2017). <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00910>
32. Anitua E, Zalduendo MM, Troya M, OriveG. A dosagem de ozônio altera o potencial biológico e os resultados terapêuticos dos fatores ricos em crescimento e no plasma. *J Periodontal Res.* 2015; 50 (2): 240-247

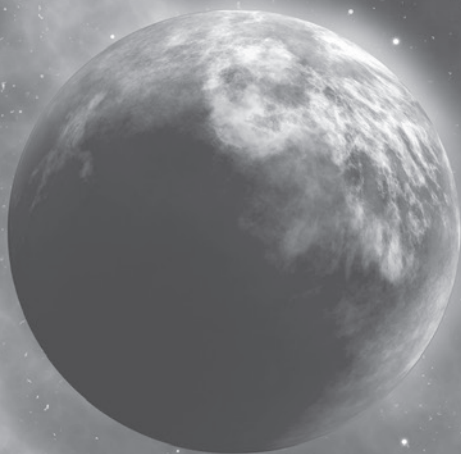


Madrid Declaration on  
**OZONE THERAPY**  
*(3<sup>rd</sup> Edition)*

---

Adenda B

**FORMULÁRIOS**  
do **OZÔNIO** no in  
**MEDICINA**  
**VETERINÁRIA**





## ADENDO B APLICAÇÕES DO OZONO NA MEDICINA VETERINÁRIA

### INTERVALOS TERAPÊUTICOS PARA O USO DE OZÔNIO EM MEDICINA VETERINÁRIA E APLICAÇÃO CLÍNICA

#### Diretrizes para Animais Pequenos

#### **Autor**

Mercedes Hernández Avilés. DVM. (membro do ISCO3).

#### **Co-autores**

1. Miriam Portero Fuentes. DVM. PhD. *Cum Laude*. (membro do ISCO3).
2. Gerardo Ibáñez Sánchez. DVM. (membro do ISCO3).
3. Óscar Guadarrama Arellano. DVM.
4. Roberto Siqueira. DVM. (membro do ISCO3). Graças ao

seguinte DVM:

Beatriz Ortega. Rosario prefeito Alcalde. Ricard Ruiz. Lourdes Torres. Miguel Hormigo. Cristina Valera. Begoña Bermell. David Garçom. Ricardo Hernández. Ana N. Colín. Blanca Marques. Bruno J. Augusto. Liliane Soalheiro. Iolanda Bettencourt. Viviane Machado. Daniela Frediani. Felipe Murta. César Prado. Leniane Nogueira. Rafael Traldi. Viviane Giménez. Rafaela Fortes. Bianca Uliano.





## Índice

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	89
<b>2. PRINCIPAIS ROTAS DE APLICAÇÃO</b> .....	90
<b>2.1 Autohemoterapia Maior (titular da AIM)</b> .....	90
<b>2.2 Insuflação retal</b> .....	90
<b>2.3 Subcutâneo</b> .....	90
<b>2.4 Intralesional</b> .....	90
<b>2.5 Rotas não recomendadas</b> .....	90
<b>3. PATOLOGIAS FREQUENTES TRATADAS COM OZÔNIO</b> .....	92
<b>Referências</b> .....	101

## 1. INTRODUÇÃO

---

A terapia com ozônio veterinária ainda é uma disciplina relativamente nova. No entanto, nos últimos anos, houve um boom sem precedentes. Os terapeutas veterinários de ozônio de pequenos animais aceitaram o desafio de fazer parte (pela primeira vez) **dos três.ª edição (2020) do Declaração de Madri sobre Ozonoterapia. Fazemos isso por experiência clínica, pela publicação de estudos clínicos em revistas científicas de prestígio e teses de doutorado. Em resumo e acima de tudo, temos o desejo de propor uma base de ação através do exercício de boas práticas, ciência e evidência. Os princípios da aplicação do ozônio baseiam-se essencialmente nos descritos na Declaração de Madri sobre Ozonoterapia na medicina humana. Portanto, este guia de aplicação conterà apenas as especificações que diferenciam o uso do ozônio neste ramo da medicina. Dadas as características dos pacientes em medicina veterinária, as seguintes considerações são levadas em consideração:**

-Medidas máximas de esterilização. A presença de cabelos facilita a introdução de patógenos no sangue, nas articulações etc. A depilação é obrigatória.

-Avalie a sedação ao usar certas rotas que causam dor.

-Execute aplicativos em ambientes descontraídos.

-Informar os donos dos animais sobre a aplicação terapêutica do ozônio; solicitar e assinar o consentimento informado.



## 2. PRINCIPAIS ROTAS DE APLICAÇÃO<sup>1-6</sup>

---

Os materiais são regidos pelas mesmas considerações da Medicina Humana, com a condição de que a dosagem em veterinária esteja intimamente relacionada ao peso. Exemplo: no caso da auto-hemoterapia maior (TAC), isso geralmente não é feito com uma bolsa ou uma garrafa, pois, devido à idiossincrasia dos pacientes, pesos entre 500g e 60kg tornam quase impossível fazê-lo. Portanto, o método também difere. As concentrações de ozônio e outras especificações para cada uma das rotas estão resumidas na Tabela 1. Por outro lado, as diretrizes para o tratamento por patologias estão descritas na Tabela 2.

### Acrônimos

Titular da AIM: Autohemoterapia Major MiAH:

**Autohemotherapy Menor RIO**: Insuflação retal de ozônio O<sub>3</sub> SS: Solução Salina Ozonizada.

Em seguida, são descritas as rotas de aplicação que diferem das aplicadas na medicina humana.

### 2.1 Autohemoterapia Maior (titular da AIM)

São usadas duas seringas. Um contém o anticoagulante e o sangue coletado e o outro ozônio. Usando uma chave de três vias, transfira o ozônio para a seringa que contém o sangue. Misture e extraia o excesso de gás. Infundir apenas sangue ozonizado.

Comece com baixas concentrações e aumente a uma taxa de 5

$\mu\text{g} / \text{NmL}$  a cada 2 a 3 sessões.

### 2.2 Insuflação retal

O cateter vaginal feminino é usado em cães e seringas isoladamente ou em seringas com cateter uretral em gatos. Começaremos com baixas concentrações e aumentaremos a uma taxa de 5  $\mu\text{g} / \text{NmL}$  a cada 2 a 3 sessões.

### 2.3 Subcutâneo

Dada a elasticidade da pele e das espécies felinas do canino, a via subcutânea é utilizada em qualquer ponto da pele.

### 2.4 Intralesional

Em dermatologia: Aplicação de pequenas quantidades de ozônio intradérmico espalhadas por toda a lesão (as concentrações são especificadas abaixo).

Em oncologia: aplicação intratumoral de certa quantidade de ozônio em vários pontos do tumor.

### 2.5 Rotas não recomendadas

*A injeção intravenosa direta de ozônio (DIV), como na medicina humana, não é recomendado.*

*Aplicações intraperitoneais* estão na fase inicial do estudo e serão considerados no futuro quando mais dados relacionados à segurança estiverem disponíveis.

**Tabela 1.** Principais rotas de aplicação de ozônio em medicina veterinária. 1-8

Vias de administração mais comuns em medicina veterinária					
Método	O <sub>3</sub>	Doses			Observações
		Alto	Médio	Baixo	
Titular da AIM	C. ( µg /NmL)	30-35	20-30	10-20	Volume da amostra 1 mL / kg (sangue)
	V. (mL / Kg)	1-1,5			
	Doses ( µg /kg)	30-35 45-52	20-30 30-45	10-20 15-30	
MiAH	C. ( µg /NmL)	30-40	15-30	10-15	Volume da amostra 0,1-0,5 mL / kg (sangue)
	V. (mL / Kg)	0,1-0,2			
	Doses ( µg /kg)	3-4 6-8	1,5-3 3-6	1-1,5 2-3	
RIO <sub>3</sub>	C. ( µg /NmL)	30-35	20-25	10-15	
	V. (mL / Kg)	3			
	Doses ( µg /kg)	90-105	60-75	30-45	
Intra-articular	C. µg /NmL	25	10	8	
	V. (mL)	0,5-10			
	Doses ( µg)	12,5-250	5-100	4-80	
Gatilho para-tendão ponto	C. µg /NmL	20	10	8	
	V. (mL)	0,5-10			
	Doses ( µg)	10-200	5-100	4-80	
Paravertebral	C. µg /NmL	20	10	5	
	V. (mL)	0,5-10			
	Doses ( µg)	10-200	5-100	2,5-50	
Subcutâneo	C. µg /NmL	20	10	5	
	V. (mL)	1-10			
	Doses ( µg)	20-200	10-100	5-50	
Intralesional	C. µg /NmL	30-40	20-30	5-15	
	V. (mL)	0,5-20			
	Doses ( µg)	15-20 600-800	10-15 400-600	2,5-7,5 100-300	
Vesico-uretral	C. µg /NmL	25	15-20	10	
	V. (mL)	5-50			
	Doses ( µg)	125-1250	75-100 750-1000	50-500	
Saco	C. µg /NmL	40-70	30-40	15-30	
	V. (mL)	Depende do volume da bolsa			
Óleo	O <sub>3</sub>	<b>Alto</b>	<b>Médio</b>	<b>Baixo</b>	
	IP	800-1200	600-800	400	
Água biestilada	C. µg /NmL	40-75	30-40	20-30	Tempo da bolha 10-15 min
	V. (mL)	Depende do tipo de contêiner			
	Doses ( µg)	Depende do tipo de contêiner			
O <sub>3</sub> SS	C. µg /NmL	2	0,8	0,4	Tempo da bolha 10-15 min (concentração de ozônio dissolvido 25% da concentração de gás de ozônio)
	V. (mL)	200-400 (NaCl 0,9%)			
	Doses ( µg)	400-800	160-320	80-160	
	Doses ( µg /Kg)	5	2	11	

### 3. PATOLOGIAS FREQUENTES TRATADAS COM OZÔNIO

Um resumo das patologias dos procedimentos mais frequentes em medicina veterinária que usam ozônio está descrito na Tabela 2.

#### Mesa 2. PATOLOGIAS FREQUENTES TRATADAS COM OZÔNIO

Quadro 2.1 Doenças digestivas 1,9-12					
PATOLOGIA	Rotas de administração				Observações
	MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	$\text{RIO}_3$ C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	Óleo * Sessões fotovoltaicas	* na ausência de vômito
Gastroenterite aguda, Parvovírus canino, doenças parasitárias, gastrointestinal imunomediada doenças, pancreatite	15-35 1-1,5 mL / kg 8	20-30 1,5 mL / 10kg 8	10-30 3 mL / kg 12		
Gastroenterite crônica	15-35 1-1,5 mL / kg 8-10	20-30 1,5 mL / 10kg 8	10-30 3 mL / kg 12	400 (600 **) 2-5 mL por via oral / dia 1 gota / dia 30 dias	** <i>Helicobacter pylori</i>

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor.  $\text{RIO}_3$ : Insuflação retal de ozônio. PV: valor de peróxido. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima.  $\text{O}_3/\text{O}_2$ : Ozônio médico.

Quadro 2.2 Leishmaniose 1,13					
Rotas de administração					
MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	$\text{RIO}_3$ C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	Intralesional Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	Administração de PV de petróleo	Água biestilada Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) tempo de borbulhamento Sessões
20-35 1-1,5 mL / kg 8-10	30-35 1,5 mL / 10kg 4-8	20-35 3 mL / kg 12-15	8-10 0,5 mL / kg 4-8	400-600-800 duas vezes ao dia (até melhora da lesão)	60-15 10 min Até melhoria

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor.  $\text{RIO}_3$ : Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima.  $\text{O}_3/\text{O}_2$ : Ozônio médico.  $\text{O}_3$  SS: Solução Salina Ozonizada.

**Quadro 2.3 Hematologia** <sup>1,1</sup>

Quadro 2.3 Hematologia <sup>1,1</sup>				
PATOLOGIA	Rotas de administração			Observações
	MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	RIO <sub>3</sub> C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	
Anemias e trombocitopenias imunomediadas	10-35 1-1,5 mL / kg 4-8	20-35 1,5 mL / 10 kg 6-9	10-35 3 mL / kg 9-12	Uso controverso no titular da AIM com hematócrito <20%

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor. RIO<sub>3</sub>: Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima. O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>: Ozônio médico.

**Quadro 2.4 Doenças hepáticas** <sup>1,14-16</sup>

Quadro 2.4 Doenças hepáticas <sup>1,14-16</sup>					
PATOLOGIA	Rotas de administração				Observações
	MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	RIO <sub>3</sub> C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	O <sub>3</sub> SS Min C - max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Tempo borbulhante Sessões	
Doenças hepáticas agudas e crônicas	10-35 1-1,5 mL / kg 8-16		10-35 3 mL / kg 10-20	20-40 10 min 5	
Doenças hepáticas imunomediadas		10-35 1,5 mL / 10kg 8-16			Pode ser combinado com o titular da AIM ou com o RIO <sub>3</sub>

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor. RIO<sub>3</sub>: Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima. O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>: Ozônio médico. O<sub>3</sub> SS: Solução Salina Ozonizada.

### Quadro 2.5 Nefro-urológica 1,2

PATOLOGIA	Rotas de administração					Observações
	MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	RIO <sub>3</sub> C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	Vesico-uretral Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. Sessões		
				Bi-destilado água	$\text{O}_3/\text{O}_2$	
Rim agudo e crônico doença	10-35 1-1,5 mL / kg 8- indefinido *	10-35 1,5 mL / 10kg 8-16 (imunológico) mediada)	10-35 3 mL / kg 10-20			* Depende da cronicidade do processo
Cistite felina idiopática	10-25 1 mL / kg 8-12	10-35 1,5 mL / 10kg 4-10	10-35 3 mL / kg 10-20	40-65 1 mL / kg 5-7	15-25 1 mL / kg 6-10	

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor. RIO<sub>3</sub>: Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima. O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>: Ozônio médico.

### Quadro 2.6 Oncologia 1,10,17

Rotas de administração					Observações
MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	RIO <sub>3</sub> C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	Intralesional Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	Subcutâneo Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	
10-35 1-1,5mL / kg 8-indefinido * / **	10-35 1,5 mL / 10kg 5-15	10-35 3 mL / kg 10-20 **	15-50 0,5 mL / ponto Indefinido *	20-35 Indeterminado peritumoral *	* O número de sessões depende de o processo ** Ciclos a cada 3 meses

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor. RIO<sub>3</sub>: Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima. O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>: Ozônio médico.

**Quadro 2.7 Odontologia** <sup>1,10,18</sup>

PATOLOGIA	Vias de administração					
	MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	$\text{RIO}_3$ C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	Intralesional Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	Bi-destilado água Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Tempo borbulhante Sessões	PV de óleo
Doença periodontal	15-30 1 mL / kg 8-15	25-35 1 mL / 10kg 8-10	20-35 3 mL / kg 8-15		5-20 10-15 min Uma vez ao dia até os sintomas  desaparecer	800-400 Até os sintomas desaparecerem
Feline gingivo- estomatite	15-30 1 mL / kg 8-15	25-35 1,5 mL / 10kg 8-10 <i>(via principal)</i>	20-35 3 mL / kg 8-15 <i>(via principal)</i>	8-15 0,1 mL / ponto 4-8	5-20 10 min Uma vez ao dia até os sintomas  desaparecer	800-400 Até os sintomas desaparecerem

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor.  $\text{RIO}_3$ : Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima.  $\text{O}_3/\text{O}_2$ : Ozônio médico. PV: valor de peróxido.

**Quadro 2.8. Endocrinologia** <sup>1,19</sup>

PATOLOGIA	Vias de administração			Observações
	MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	$\text{RIO}_3$ C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	
Hipotireoidismo, Hipoparatiroidismo Diabetes Mellitus	15-35 1,5 mL / kg 8-20	25-35 1,5 mL / 10kg 8-16 *	10-35 3 mL / kg 10-20	* MiAH em imunomediados

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor.  $\text{RIO}_3$ : Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima.  $\text{O}_3/\text{O}_2$ : Ozônio médico.

Quadro 2.9 Oftalmologia 1,10,20-22					
PATOLOGIA	Vias de administração			PV de óleo	Observações
	MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	$\text{RIO}_3$ C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões		
Herpesvírus, Calicivírus Papiloma vírus Úlceras da córnea	10-25 1-1,5ml / kg 8	20-25 1,5 mL / 10kg 8-10	10-25 3 mL / kg 10-15	800-400 Uma vez ao dia até os sintomas desaparecer	* MiAH em imunomediados

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor.  $\text{RIO}_3$ : Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima.  $\text{O}_3/\text{O}_2$ : Ozônio médico. PV: valor de peróxido.

Tabela 2.10. Doenças cardiorrespiratórias 1,23				
PATOLOGIA	Rotas de aplicação			Observações
	MAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) Vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	$\text{RIO}_3$ C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) vol. $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	
Asma felina, vírus do herpes Calicivírus	20-30 1 mL / kg 4-8	25-35 1,5 mL / 10 kg 4-8	20-30 3 mL / kg 12-15	Em pacientes felinos, o $\text{PRI}_3$ rota é preferível ao titular da AIM
Fibrose pulmonar	20-30 4-8		20-30 12-15	
Insuficiência cardiorrespiratória	15-35 1 ml / kg 4-8	15-35 1,5 ml / 10 kg 4-8	15-35 3 ml / kg 12-15	

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor.  $\text{RIO}_3$ : Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima.  $\text{O}_3/\text{O}_2$ : Ozônio médico.



**Tabela 2.11. Doenças geniturinárias <sup>11</sup>**

PATOLOGIA	Rotas de aplicação					
	MAH Min C- max C ( $\mu\text{g/mL}$ ) vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu\text{g/mL}$ ) vol. Sangue/ $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	RIO <sub>3</sub> C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g/mL}$ ) vol. $\text{O}_3/\text{O}_2$ Sessões	Intravaginal / Vesico-uretral		
				Bi-destilado água Min C- max C ( $\mu\text{g/mL}$ ) Tempo borbulhante Sessões	$\text{O}_3/\text{O}_2$ C mínimo - C máximo ( $\mu\text{g/mL}$ ) vol. Sessões	Administração de PV de petróleo
Prostatite, Cistos de HBP para e intra-prostáticos Orchitis	15-35 1-1,5 ml / kg 4-8	10-30 1,5 ml / 10 kg 4-8	15-35 3 ml / kg 12-15			
Vaginite piometra Endometrite	15-35 1-1,5 ml / kg 4-8	10-30 1,5 ml / 10 kg 4-8	15-35 3 ml / kg 12-15	15-60 10 min Uma vez ao dia até melhora	15-25 De acordo com tamanho Uma vez ao dia até melhora	800-600-400 Duas vezes por dia até melhoria

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor. RIO<sub>3</sub>: Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima.  $\text{O}_3/\text{O}_2$ : Ozônio médico. PV: valor de peróxido.

**Tabela 2.12. Dermatologia** 1,10,14,16,24-26

PATOLOGIA	Rotas de aplicação						
	MAH Min C- max C (µg/mL) vol. Sangue/ O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	MIAH Min C- max C (µg/mL) vol. Sangue/ O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	RIO <sub>3</sub> Cm máx. C (µg/mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	Intralesional Min C- max C (µg/mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	Bi-destilado água Min C- max C (µg/mL) Tempo borbulhante Sessões	Saco C. min - C. max ( µg / mL) Sessões de tempo	Frequência PV de óleo
Dermatite: bacteriana, fúngica, viral e parasita	15-30 1-1,5 mL / kg 8-10		15-30 3 mL / kg 12-15		15-62 10 min Uma vez ao dia  (até melhora)	20-65 10 min 10-12	1200-800- 600 duas vezes ao dia (dependendo do grau de infecção; diminuição  até a cura)
Imunomediados Dermatite Vasculite Hiperqueratose Fístulas anais	20-35 1-1,5 mL / kg 8-10	30-35 1,5 / 10kg 4-8	20-35 3 mL / kg 12-15	8-15 0,1 mL / ponto 4-8	15-60 10 min Uma vez ao dia  (até melhora)	50-65 10 min 10-12	1200-800- 600 duas vezes ao dia (até a cura)
Bacteriano e fúngico otite					15-60 500 ml 10 min 8-16		Bactérias: 800-600 Fungo: 800-600 2 / dia / 15 dias
Otohematomas				20-30 vol. extraído 1-3			
Cicatrização de feridas				8-15 0,3-1 ml / ponto (até melhora)	15-60 10 min Uma vez ao dia  (até melhora)		1200-800 (até granulação) 600-400 (até cicatrização)

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MIAH: Auto-hemoterapia menor. RIO<sub>3</sub>: Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima. O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>: Ozônio médico. PV: valor de peróxido.

**Tabela 2.13. Neurologia** 1,14,16,27-29

PATOLOGIA	Rotas de aplicação							
	MAH Min C- max C (µg/mL) vol. Sangue/ O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	MiAH Min C- max C (µg/mL) vol. Sangue/ O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	RIO <sub>3</sub> Cm máx. C (µg/mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	Paravertebral Min C- max C (µg/mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	Ponto de disparo Min C- max C (µg/mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	Subcutâneo Min C- max C (µg/mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	Intradiscal Min C- max C (µg/mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub>	O <sub>3</sub> SS IV Min C- max C (µg/mL) vol. infundir sessões de tempo borbulhante
Hérnia de disco, discopondilite	15-35 1-1,5 mL / kg 6-15		10-35 3 mL / kg 9-12	10-20 0,5-10 mL 8-10	5-20 0,5-5 mL 8-10	10-20 3-10 mL 8-10	30 1,5-2 mL / disco	
Encefalite imune mediada	15-35 1-1,5 mL / kg 6-9	15-35 1,5 mL / 10kg 8-10	10-35 3 mL / kg 9-12			10-20 3-10 mL 8-10		0,4-2 10-30 mL / kg 10 min 20
Alterações vasculares isquêmicas	15-35 1-1,5 mL / kg 6-9		10-35 3 mL / kg 9-12					0,4-2 10-30 mL / kg 10 min 20
Disfunção cognitiva	15-35 1-1,5 mL / kg 6-9	15-35 1,5 mL / 10kg 8-10	10-35 3 mL / kg 9-12					0,4-2 10-30 mL / kg 10 min 20
Mielopatia degenerativa	15-35 1-1,5 mL / kg 6-9		10-35 3 mL / kg 9-12	10-20 0,5-10 mL 8-10	5-20 0,5-5 mL 8-10	10-20 3-10 mL 8-10		0,4-2 10-30 mL / kg 10 min 20
Neuromuscular desordens	15-35 1-1,5 mL / kg 6-15	15-35 1,5 ml / 10 kg 8-10	10-35 3 mL / kg 9-12		5-20 0,5-5 mL 8-10	10-20 3-10 mL 8-10		

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor. RIO<sub>3</sub>: Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima. O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>: Ozônio médico. O<sub>3</sub> SS: Solução Salina Ozonizada.

**Tabela 2.14. Traumatologia** 1,10,14,16,30-32

PATOLOGIA	Rotas de aplicação						
	MAH Min C- max C ( $\mu g$ /mL) vol. Sangue/  O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	MiAH Min C- max C ( $\mu g$ /mL) vol. Sangue/  O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	RIO <sub>3</sub> C mínimo - C máximo ( $\mu g$ /mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub>  Sessões	Intra-articular Min C- max C ( $\mu g$ /mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub>  Sessões	Ponto de disparo Min C- max C ( $\mu g$ /mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	Subcutâneo Min C- max C ( $\mu g$ /mL) vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões	Intralesional Min C- max C Vol. O <sub>3</sub> /O <sub>2</sub> Sessões
Osteoartrose	10-35 1-1,5 mL / kg 6-15		10-35 3 mL / kg 12-15	8-15 0,5-5 mL 3-6	8-15 0,5-5 mL 3-6	10-20 1-10mL 6-9	
Artrite séptica	10-35 1-1,5 mL / kg 6-9	25-35 1.5 mL / 10kg 4-8	10-35 3 mL / kg 9-12	8-20 0,5-5 mL 3-6	15-8 0,5-5 mL 4-8	10-20 1-10mL 6-9	
Tendinopatias					8-15 0,5-5 mL Até melhora	8-15 0,5-5 mL Até melhora	
Osteomielite	10-35 1-1,5 mL / kg 6-15	10-35 1.5 mL / 10kg 4-8	10-35 3 mL / kg 12-15			10-20 1-10mL 6-9	
Hygroma							15-25 Vol.Extracted 3-6

Nota. Titular da AIM: Autohemoterapia Major. MiAH: Auto-hemoterapia menor. RIO<sub>3</sub>: Insuflação retal de ozônio. C mínimo: concentração mínima. C máximo: concentração máxima. O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>: Ozônio médico.

## Referências

---

- 1 Hernández Avilés, M. Ozonoterapia e veterinária. En Schwartz, A. Manual de Ozonoterapia Clínica. 2ª Educação. Medizeus Soluciones, 2017; 619- 644
- 2 Hernández Avilés, M. Ozone Therapy como tratamento coadjuvante em medicina veterinária. Rev Esp Ozonoterapia 7, 60–61 (2017). 3  
Terapia de Ozônio para Pesquisa em Cães e Gatos. Biblioteca de Pesquisa Médica (2013). 4  
Ozonioterapia na Clínica Veterinária. IVC Journal (2013). 5  
Rodekahr, S. [Ozônio-oxigenoterapia na medicina de pequenos animais]. Zeitschrift für Ganzheitliche Tiermedizin 23, 96-103 (2009). 6  
Stefan, R. Ozonoterapia em pequenos animais medicina veterinária. Aplicação prática. Rev Esp Ozonoterapia 8, 84 (2018). 7  
Roman, M. Solução salina ozonizada e O3 intraperitoneal em pequenos animais mostra resultados promissores para uma série de questões médicas. Rev Esp Ozonoterapia 7, 59 (2017). 8  
Teixeira, LR et al. Comparação do ozônio intrarectal, ozônio administrado em pontos de acupuntura e meloxicam para analgesia pós-operatória em cadelas submetidas à ovari-histerectomia. Veterinario. J. 197, 794–799 (2013).
- 9 Delaville, M. & Thiery, G. [Autotransfusão com sangue irradiado por ultravioleta em cães com distemper; ação do ozônio no vírus da cinomose canina e no vírus da mixomatose de coelho]. Ann. Pharm. Pe. 12, 190-193 (1954).
- 10 Güzel, Ö., Yildar, E. & Erdikmen, DO [Ozônio médico e seu uso em cirurgia veterinária]. Istanbul Üniversitesi Vet. Fakültesi Derg. 37, 177-184 (2011).
- 11 Ortega, R. & Pérez, R. [Aplicação da ozonioterapia na gastroenterite hemorrágica de cães]. Rev. CENIC Ciencias Biológicas 20, 53–55 (1989).
- 12 Zhakiev, B., Zhumabaeva, A., Kaliev, A. e Kazbekova, G. Aplicação de eletricidade direta terapia de ozônio atual e intravenosa no tratamento complexo de formas destrutivas de pancreatite aguda em experimento. Eksp Klin Gastroenterol. 7, 32-37 (2013). 13 Garcia, CA et al. O uso da auto-hemoterapia importante ozonizada na erliquiose canina ' tratamento: relato de caso. Revista CENIC. Ciencias Biológicas (2010).
- 14 Hernández Avilés, M., Bermell, B., Ruiz, R., Valera, C., Pérez, A., Hormigo, MA. Enfoque terapêutico com ozonoterapia na clínica diária. Argos 181, 56-57 (2010). 15 Li, LJ et al. Efeitos protetores do ozônio medicinal combinados com a medicina tradicional chinesa contra lesão hepática induzida quimicamente em cães. Mundo J. Gastroenterol. 13, 5989-5994 (2007).
- 16 Di Maio, L., Urruchi, W. & Zullyt, Z. Utilidade potencial da ozonioterapia na medicina Veterinaria - Potencial Utilidade da Ozonioterapia na Medicina Veterinária. Rev. electrónica Vet. 10, 1-13 (2009).
- 17 Avilés, MH, Rojo, AMM & González, RA Ozone Therapy como tratamento coadjuvante em oncologia veterinária. Relatos de casos. Rev. Española Ozonoterapia 6, 231–236 (2016). 18 Lage-Marques, M. [Estudo da ozonioterapia como contribuição à odontologia veterinária]. (Universidade de São Paulo, 2008).
- 19 Castrini, A., Facchi, T. e Prignacca, E. [Eficácia da terapia com oxigênio e ozônio no diabetes Mellitus no cão]. Riv. Ital. di Ossigeno-Ozonoterapia 1, 207-210 (2002). 20 Marchegiani, A. & Spaterna, A. Colírio à base de ozônio em patologias do segmento anterior: justificativa e dados pré-clínicos. Ozone Ther. 2, (2017).
- 21 Marchegiani, A. et al. Dispersão tópica de ozônio lipossômico pré-operatório para reduzir bactérias colonização no saco conjuntival e pele periocular. Exp. Eye Res. 107848 (2019). 22 Spadea, L., Tonti, E., Spaterna, A. e Marchegiani, A. Uso de colírios à base de ozônio: uma série de Casos em Patologias Oculares Espontâneas Veterinárias e Humanas. Representante do Caso Ophthalmol. 9, 287–298 (2018).

- 23 Yakovleva, E. et al. Efeito do tratamento extracorpóreo com uma mistura de ozônio e oxigênio sobre as funções pulmonares em cães saudáveis e cães com pulmões de choque. *Touro. Exp. Biol. Med.* 119, 256-259 (1995).
- 24 Altinok Yipel, F., Abuzer, A. & Mustafa, Y. Efeito de alguns óleos essenciais (*Allium sativum* L., *Origanum majorana* L.) e azeite ozonizado no tratamento de ácaros da orelha (*Otodectes cynotis*) em gatos. *Turkish J. Vet. Anim. Sci.* 40, 782-787 (2016).
- 25 Kosachenco, B., Calliari, C., Appel, B., Mentz, F. e Malschitzky, E. Efecto terapêutico da la. Ozonoterapia na cicatrização de herpes em perros: relatório de casos. *Rev. Española Ozonoterapia* 8, 197-210 (2018).
- 26 Hormigo Delgado, Miguel Angel. Eficácia terapêutica do óleo de girasol ozonizado frente à infecção por *Malassezia Pachydermatis*. *Rev. Española de Ozonoterapia* 5, 55 (2015). 27 Di mauro, C., Smadelli, E. & Bernardini, M. [Oxigenoterapia com ozônio para toracolombares Estenose no cão]. *Riv. Ital. di Ossigeno-Ozonoterapia* 2, 81-86 (2003). 28 Han, HJ et al. Terapia de injeção intradiscal de oxigênio e ozônio intradiscal guiada por fluoroscopia para hérnia de disco intervertebral toracolombar em cães. *In Vivo (Brooklyn)*. 21, 609–614 (2007). 29
- Jang, HY, Lee, JS, Lee, B., Kim, KH e Jeong, SW Um caso de terapia de injeção intradiscal de oxigênio e ozônio para disco intervertebral de hérnia cervical em um cão. *Journal of Veterinary Clinics* 26, 273-275 (2009).
- 30 Hernández Avilés, M. Uso do ozônio e fatores de crescimento ozonizado no sistema músculo-esquelético distúrbios das espécies caninas. *Rev. Española Ozonoterapia* 3, 95–98 (2013). 31 Hernández Avilés, M. Uso do ozônio e fatores de crescimento ozonizado em cães. Casos clínicos. No III Congresso Internacional da AEPROMO 2, 44-45 (AEPROMO, 2012). 32 Yang, Y., Chen, G. & Liang, J. Estudo da injeção percutânea de ozônio na cavidade articular no tratamento de animais com osteoartrite. *China Clin. Pract. Med.* 3, 12–13 (2009).

Pela Unificação de Critérios na Prática da Ozonoterapia

# "For the Unification of Criteria in the Practice of Ozone Therapy"

## Madrid Declaration on OZONE THERAPY

**3.<sup>rd</sup> Edição. Aprovado pelo ISCO3 em 22 de março de 2020. Quem é o**

### **ISCO3?**

*É um organismo médico científico independente de associações ou federações nacionais e internacionais de terapia com ozônio; e empresas comerciais. Como consequência, seus membros, eleitos a cada cinco anos, não representam nenhuma ou várias associações nacionais ou internacionais de ozonioterapia ou empresas comerciais.*

### **Objetivo principal do ISCO3**

*Padronizar cada aplicação específica de ozônio com base em evidências científicas e impedir a possibilidade de negligência.*



International Scientific  
Committee of Ozone Therapy

ISBN: 978-84-09-19932-7

